



Revista Argentina de Cardiología

Argentine Journal of Cardiology

MAYO 2023 | Vol. 91 SUPL. 2

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

Consenso de Insuficiencia Cardíaca

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

JORGE THIERER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA

Directores Asociados

ERNESTO DURONTO
Fundación Favalaro, CABA
DARÍO C. DI TORO
Hospital Argerich, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano,
CABA
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Diagnóstico Maipú, Vicente López,
Buenos Aires
LUCRECIA BURGOS
ICBA, CABA

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Instituto Universitario Hospital Italiano

Delegado por la SAC

CHRISTIAN SMITH
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda,
Formosa

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

MARIANO FALCONI (Instituto
Universitario Hospital Italiano, CABA)

SANDRA SWIESZKOWSKI (Hospital de
Clínicas José de San Martín, CABA)

JOSÉ LUIS BARISANI (Hospital Presidente
Perón, Avellaneda, Buenos Aires)

JORGE CARLOS TRAININI (Hospital
Presidente Perón, Avellaneda,
Buenos Aires)

GUILLERMO ERNESTO LINIADO
(Hospital Argerich, CABA)

PABLO LAMELAS (ICBA, CABA)

MARIANO TREVISÁN (Sanatorio San
Carlos, Bariloche, Río Negro)

BIBIANA MARÍA DE LA VEGA
(Hospital Zenón Santillán, Universidad
Nacional de Tucumán)

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of
Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital
Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la
Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMIM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of
London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat
Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,
Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico, Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,
Wynnewood, PA
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-
Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust
and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de
Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University
Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St. George's University of London, Cardiovascular
Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de
Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
European Heart Journal, Zürich Heart House, Zürich,
Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,
University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe Hospital
(GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University
Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of
Louisiana School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

CLAUDIO R. MAJUL

Presidente Electo

VÍCTOR M. MAURO

Vicepresidente 1°

PABLO STUTZBACH

Vicepresidente 2°

BELÉN TINARI

Secretario

GABRIEL PEREA

Tesorero

HUGO SILVA

Prosecretario

SILVIA MAKHOUL

Protesorero

DIEGO PÉREZ DE ARENAZA

Vocales Titulares

MARCOS AMUCHÁSTEGUI

CAROLINA SALVATORI

OSCAR A. VOGELMANN

AGUSTINA AMENABAR

Vocal Suplentes

JORGELINA MEDUS

SEBASTIÁN GALDEANO

CHRISTIAN A. SMITH

GRACIELA I. BRUNA

Presidente Anterior

HÉCTOR A. DESCHLE

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 91 SUPLEMENTO 2 MAYO 2023

Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Consenso de Insuficiencia Cardíaca

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

Director

Sebastián Peralta^{MTSAC}

Sub-Director

Mario César Spennato^{MTSAC}

Secretaria

Milagros Seijó

Vocales

Laura Antonietti^{MTSAC}

Ariel Kraselnik

Santiago Lynch

Paola Rojas

Comité Asesor

Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Gustavo Giunta^{MTSAC}

Ignacio Bluro^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

CONSENSO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA 2022

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Director

Alberto Fernández^{MTSAC}

Directores adjuntos

Jorge Thierer^{MTSAC} - Enrique Fairman^{MTSAC}

Secretarios técnicos

Elián Giordanino^{MTSAC} - Julieta Soricetti^{MTSAC}

Coordinadores por capítulo

Cesar Belziti^{MTSAC} Guillermo Liniado^{MTSAC}
Mirta Diez^{MTSAC} Javier Marino^{MTSAC}
Alfredo Hirschson Prado^{MTSAC} Stella Maris Pereiro^{MTSAC}
Adrián Lescano^{MTSAC}

Redactores

Adriana Acosta
Nicolás Atamaniuk^{MTSAC}
Analía Benavidez
Roberto Bonafede
Lucrecia Burgos^{MTSAC}
Nicolás Caruso
Leonardo Celano^{MTSAC}
Juan Pablo Costabel^{MTSAC}
Nicolás D´Amelio
Diego Delgado
Marcela Galello^{MTSAC}

Héctor Gómez Santamaría
Analía Guazzone
Adrián Hrabar
Federico Inserra
Carlos Labadet^{MTSAC}
Ricardo Levin^{MTSAC}
Margarita Peradejordi^{MTSAC}
Diego Pérez de Arenaza^{MTSAC}
Paula Pérez Terns^{MTSAC}
Rodolfo Pizarro^{MTSAC}
Roxana Ratto

Florencia Renedo^{MTSAC}
Oscar Salomone^{MTSAC}
José Santucci^{MTSAC}
Emmanuel Scatularo^{MTSAC}
Lucrecia Secco^{MTSAC}
Guillermina Sorasio^{MTSAC}
Alejandro Stewart Harris^{MTSAC}
Fernando Sokn^{MTSAC}
Gisela Streitenberger^{MTSAC}
Luján Talavera^{MTSAC}
Carola Zambrano^{MTSAC}

Colaboradores

Martín Barmak
Leonel Benaim
Guillermo Cornejo
Mariano D´Alessandri
Mariano Franchi

Juan Herrera Paz
Martina Labaqui
Milagros Marek
Cecilia Marpegan

Juan Parodi
Meiber Portillo
Carolina Putaro
Nicolás Silva Cromn

Revisores

José Luis Barisani^{MTSAC}
Carlos Barrero^{MTSAC}
Gustavo Bastianelli

Guillermo Bortman^{MTSAC}
Alfredo Cagide^{MTSAC}
Hernán Doval^{MTSAC}

Liliana Favalaro
Alberto Giniger^{MTSAC}
Miguel González^{MTSAC}
Hugo Grancelli^{MTSAC}

Por ACN

Milagros Seijo

Coordinación editorial

Patricia López Dowling

Los autores recomiendan citar el artículo de esta forma:

Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. Rev Argent Cardiol 2023;91 (Suplemento 2):1-80. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s2>



Índice

1. PREÁMBULO	1
1.1 Desarrollo del consenso	1
1.2 Metodología.....	1
1.3 Novedades del consenso de insuficiencia cardíaca.....	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Definición.....	3
2.2 Clasificación	3
2.3 Epidemiología.....	4
2.4 Metodología diagnóstica en insuficiencia cardíaca crónica	6
2.5 Estudio etiológico	7
3. INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA	11
3.1 Introducción	11
3.2 La cuádruple terapia	11
3.3 Drogas para el tratamiento de IC-FEr en situaciones específicas.....	17
3.4 Drogas que pueden desencadenar o agravar la insuficiencia cardíaca.....	18
3.5 Dispositivos implantables en IC-FEr	20
4. INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN LEVEMENTE REDUCIDA	28
4.1 Introducción	28
4.2 Tratamiento farmacológico.....	28
4.3 Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mejorada	30
5. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA	34
5.1 Introducción	34
5.2 Tratamiento no farmacológico.....	34
5.3 Tratamiento farmacológico.....	35
6. INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA	39
6.1 Introducción	39
6.2 Tratamiento farmacológico y no farmacológico.....	40
6.3 Recomendaciones al alta y periodo post alta temprano	43
7. INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA	46
7.1 Introducción	46
7.2 Tratamiento farmacológico.....	47
7.3 Soporte circulatorio mecánico.....	49
7.4 Trasplante cardíaco.....	51
7.5 Terapia paliativa.....	52

8. COMORBILIDADES	54
8.1 Anemia y ferropenia	54
8.2 Fibrilación auricular	55
8.3 Arritmias ventriculares	57
8.4 Bradicardia sinusal y bloqueo aurículo ventricular	57
8.5 Síndromes coronarios	58
8.6 Alteración de la función renal	60
8.7 Trastornos electrolíticos: hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia hipocloremia.....	60
8.8 Valvulopatías	61
8.9 Diabetes Mellitus	62
8.10 Hipertensión arterial	63
8.11 Dislipidemia	64
8.12 Accidente cerebrovascular	64
8.13 Enfermedad tiroidea	64
8.14 Obesidad	64
8.15 Fragilidad, caquexia y sarcopenia	65
8.16 Enfermedad pulmonar y trastornos del sueño	66
8.17 Gota	66
9. CONDICIONES ESPECIALES	68
9.1 Amiloidosis cardíaca	68
9.2 Miocarditis.....	70
9.3 Embarazo	72
9.4 Miocardiopatía dilatada	73
9.5 Miocardiopatías arritmogénicas	75
9.6 Miocardio no compacto.....	76
9.7 Miocardiopatía hipertrófica.....	76

Abreviaturas

ACM	Asistencia circulatoria mecánica	ICAv	Insuficiencia cardíaca avanzada
ARA II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II	IC-FElr	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida
ARM	Antagonistas receptor mineralocorticoide	IC-FEm	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mejorada
ARNI	Inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II	IC-FEp	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
ATC	Angioplastia coronaria	IC-FEr	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
BAV	Bloqueo aurículo-ventricular	IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
BB	Betabloqueantes	IMC	Índice de masa corporal
BC	Bloqueantes cálcicos	IRC	Insuficiencia renal crónica
BCIA	Balón de contrapulsación intraórtico	iSGLT2	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
BNP	Péptido natriurético tipo B	lpm	Latidos por minuto
BRD	Bloqueo de rama derecha	MS	Muerte súbita
BRI	Bloqueo de rama izquierda	NT-proBNP	Pro-BNP terminal
CDI	Cardiodesfibrilador implantable	NYHA	New York Heart Association
CF	Clase funcional	RM	Resonancia magnética cardíaca
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica	RS	Ritmo sinusal
DAVI	Dispositivo de asistencia ventricular izquierda	SAC	Sociedad Argentina de Cardiología
DNI	Dinitrato de isosorbide	SC	Shock cardiogénico
ECG	Electrocardiograma	SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea	TAS	Tensión arterial sistólica
FA	Fibrilación auricular	TCMC	Tomografía computarizada multicorte
FC	Frecuencia cardíaca	TFG	Tasa de filtrado glomerular
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	TRC	Terapia de resincronización cardíaca
FR	Factores de riesgo	TV	Taquicardia ventricular
HDZN	Hidralazina	TxC	Trasplante cardíaco
HP	Hipertensión pulmonar	VD	Ventrículo derecho
HTA	Hipertensión arterial		
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda		
IAM	Infarto agudo de miocardio		
IC	Insuficiencia cardíaca		
ICA	Insuficiencia cardíaca aguda		

Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022

1. PREÁMBULO

1.1 Desarrollo del consenso

En el año 2016 se publicó el último consenso de insuficiencia cardíaca crónica y aguda de la SAC; ha transcurrido el tiempo, durante el cual hubo una gran cantidad de novedades, en la definición, diagnóstico y tratamiento de este síndrome.

Resaltan la aparición de un nuevo grupo terapéutico, los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, con una impronta muy positiva en el pronóstico de los pacientes a lo largo de todo el espectro de la insuficiencia cardíaca, la consolidación del uso de sacubitril/valsartán, y la aparición de nuevas moléculas, con mecanismos de acción que trascienden el bloqueo neurohormonal, como el vericiguat o el omecamtiv mecarbil.

En los últimos años, además, se han publicado documentos que han organizado y actualizado a este síndrome, como la “Definición universal de la Insuficiencia cardíaca”, y los dos últimos consensos de la Sociedad Europea y del ACC/AHA, con algunos conceptos novedosos, desde el punto de vista metodológico. (1-3)

Todo esto supuso un gran desafío para la concreción de nuestro consenso: volcar la información de todos estos documentos, adaptarlos a nuestro medio y seguir incluyendo todas las novedades que continuaban publicándose, constituyó un gran esfuerzo.

Para el desarrollo de este documento, fueron convocados médicos especialistas, con gran experiencia en este síndrome, pero a la vez abrimos la posibilidad de colaboración a médicos jóvenes, ansiosos de trabajar y plasmar sus inquietudes y fundamentalmente a todos los componentes del Consejo de Insuficiencia cardíaca e Hipertensión pulmonar de la SAC, una amalgama de médicos que enriquecieron los contenidos de este consenso.

La publicación de un consenso apunta a ordenar y servir como guía, en su quehacer diario, a toda la comunidad médica, por lo que es imprescindible que sea claro y conciso en su mensaje, para que su inserción práctica en nuestro país, corra en paralelo a nuestra realidad sin alejarse de la rigidez de la información científica.

Por último, el consenso fue organizado en ocho capítulos, que abarcan a los distintos tipos de IC, concluyendo con un capítulo de comorbilidades y uno de situaciones especiales, por entender que el moderno concepto de la IC, no se detiene solo en una condición cardiocéntrica, sino que es causa y consecuencia de distintas patologías. De no entender su interrelación, nuestros conocimientos claramente serían incompletos.

Fue más de un año de arduo trabajo, del comité editorial, coordinadores generales, secretarios técnicos, responsables de capítulos, colaboradores y revisores, que dedicaron muchas horas en forma desinteresada a la concreción de este importante documento, a quienes agradecemos.

Esperemos que cumpla con la premisa, de actualizar, ordenar y prestar una gran ayuda en la práctica diaria a todos los profesionales médicos, de nuestro país, que acudan a él.

1.2 Metodología

Para la generación de las recomendaciones del Consenso se siguió la Metodología definida por el Área de Normas y Consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología. La distribución de los capítulos fue definida por el Grupo de Trabajo (Director, Coordinadores y Secretarios Científicos). La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases tradicionales:

1. MEDLINE/Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
2. Embase/Elsevier (<http://www.elsevier.com/online-tools/embase>)
3. Cochrane library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>)
4. Scielo (<http://www.scielo.org/php/index.php?lang=es>)
5. Lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org/>)
6. Bireme (<http://www.bireme.br/php/index.php>), así como en fuentes de literatura gris y bases de datos de estudios de acceso público como ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>).

En cada uno de los temas del Consenso se expresó la **clase de recomendación** de acuerdo con la siguiente clasificación:

- CLASE I: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.
- CLASE II: condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.
CLASE IIa: el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.
CLASE IIb: utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- CLASE III: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general acerca de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.

Asimismo, se hizo referencia al **nivel de evidencia** sobre la cual se basa la recomendación de acuerdo al siguiente esquema:

- Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o metaanálisis. Múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados. Consistencia general en la dirección y magnitud del efecto.
- Nivel de evidencia B: evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluadas.
- Nivel de evidencia C: consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros.

Deseamos remarcar, que, tal como lo establece el Reglamento, “asignar un nivel de evidencia B o C no debe interpretarse como que la recomendación es débil. Muchas de las preguntas clínicas importantes a las que se responde en las guías no pueden evaluarse mediante experimentación o no han sido aún respondidas por investigaciones de alta calidad. Aun así, la relevancia clínica puede ser de tal magnitud que sea ineludible para la confección de la guía”.

1.3 Novedades del consenso de insuficiencia cardíaca

En el Consenso 2022 de insuficiencia cardíaca (IC) se emiten 144 recomendaciones: 49 (el 34%) son I, 46 (el 32%) son IIa, 27 (el 19%) son IIb y 22 (el 15%) son III. De las 144 recomendaciones 36 (el 25%) son A, 55 (el 38%) son B, y 53 (el 37%) son C.

Se incluyen varias novedades, algunas de las cuales se resumen a continuación.

- De acuerdo con los nuevos criterios se adaptó la definición de IC, jerarquizando el aspecto clínico y dándole un contexto dinámico, al incluir la presencia o los antecedentes de síntomas y signos compatibles.
- La clasificación también se ha modificado, considerando al grupo de fracción de eyección del ventrículo izquierdo entre $>40\%$ y $<50\%$ como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida, y se incluyó también a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mejorada.
- Los estadios de IC también variaron y actualmente la guía considera globalmente dos estadios: los pacientes con insuficiencia cardíaca (previamente estadios C y D) y aquellos en riesgo de insuficiencia cardíaca (considerados en la guía previa como estadios A y B).
- En cuanto al diagnóstico de insuficiencia cardíaca, se jerarquiza el uso de péptidos natriuréticos pasando su indicación de clase IIa B a I B, y se refuerza el uso de resonancia magnética cardíaca.
- En el capítulo de terapéutica farmacológica en la IC con fracción de eyección reducida se incluye el concepto de la cuádruple terapia (betabloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, sacubitril/valsartán y gliflozinas). Aparece un nuevo grupo de drogas, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, o gliflozinas, que no existían como tratamiento para la IC en la guía previa, con evidencia definitiva I A; y se jerarquiza el uso de sacubitril/valsartán como de elección en todos aquellos pacientes en condiciones de recibirlo. Aparecen también nuevas drogas (desconocidas en la guía previa) como vericiguat y omecamtiv mecarbil.
- Respecto a la indicación de implante de un cardiodefibrilador en la miocardiopatía no isquémica, se consideró que la evidencia es suficiente, pasando de B a A, si bien la indicación continúa siendo IIa. Se incluye también la indicación para miocardiopatías específicas.
- Se agrega en esta guía una sección dedicada al tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida, donde las gliflozinas tienen una indicación I A, los diuréticos indicación I C y el resto de los moduladores neurohormonales indicación IIa C. También se incluye un capítulo sobre insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mejorada, aunque en este caso la información disponible es limitada.
- En relación con la IC con fracción de eyección preservada se expande la indicación farmacológica principalmente con el agregado de gliflozinas con un nivel de indicación I y de evidencia A.
- Respecto de la insuficiencia cardíaca aguda, se jerarquiza el dosaje de sodio urinario como guía terapéutica diurética, se mencionan nuevas alternativas de tratamiento (gliflozinas desde la internación; acetazolamida) y se refuerza la importancia de las recomendaciones al alta y un seguimiento temprano.
- Los capítulos de comorbilidades y situaciones especiales, remarcan la relación de estos con los cuadros de insuficiencia cardíaca, con un desarrollo acotado en cuanto a su contenido y alternativas terapéuticas, poniendo énfasis en esta asociación.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895–1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>
3. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Definición

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia o antecedentes de síntomas y/o signos típicos secundarios a una alteración estructural o funcional del corazón que resulta en una reducción del gasto cardíaco o en un aumento de las presiones de llenado, ya sea en reposo o en esfuerzo, corroboradas por métodos invasivos/no invasivos, o aumento de los péptidos natriuréticos. La IC puede producirse debido a alteraciones en el miocardio, endocardio, pericardio o en las válvulas, así como por alteraciones del ritmo o la conducción. (1-4)

2.2 Clasificación

La clasificación más utilizada de la IC es aquella que se basa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Si bien presenta sus limitaciones para evaluar la funcionalidad miocárdica, sigue siendo el parámetro de mayor utilidad para la toma de decisiones, dado que los ensayos clínicos aleatorizados que demostraron reducción en la morbimortalidad se basaron en la FEVI para categorizar a los pacientes. (5) De esta forma, se puede clasificar en IC con FEVI reducida (IC-FEr), IC con FEVI ligeramente reducida (IC-FElr) o IC con FEVI preservada (IC-FEp). Adicionalmente, aquellos pacientes con IC-FEr que presentan en el seguimiento una mejoría en la FEVI se catalogan como IC con FEVI mejorada (IC-FEm) (**Tabla 1**). (2-4)

Tabla 1. Definición y clasificación según fracción de eyección del ventrículo izquierdo

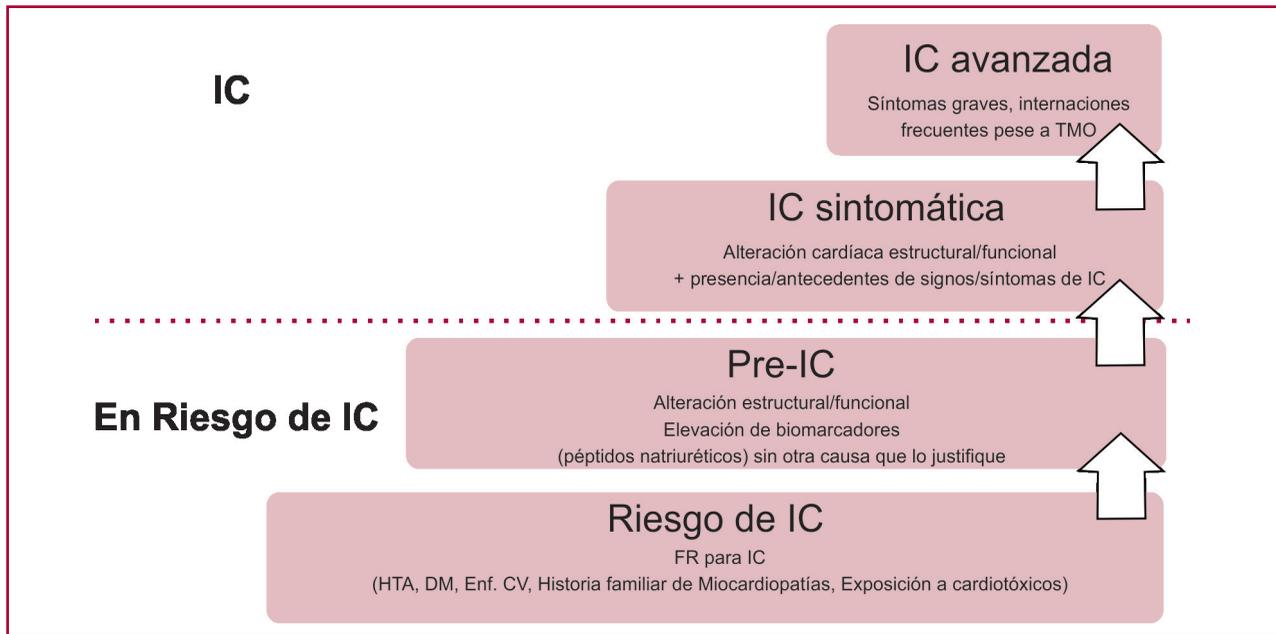
IC-FEr	IC-FElr	IC-FEp	IC-FEm
Presencia o antecedentes de signos/síntomas de IC, causados por una alteración cardíaca estructural o funcional, acompañados de reducción del gasto cardíaco o aumento de presiones de llenado en reposo/esfuerzo corroborados por métodos invasivos/no invasivos, o aumento de los péptidos natriuréticos			
FEVI ≤40%	FEVI 41-49%	FEVI ≥50%	FEVI ≤40% que en el seguimiento mejora ≥10 puntos con nueva FEVI > 40%

Modificado de 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599–726; Universal Definition and Classification of Heart Failure. J Card Fail. 2021 Mar 1;51071-9164(21)00050-6 y 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2022 May 3;145(18):e895–1032.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC-FElr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; IC-FEm: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mejorada; IC-FEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IC-FEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

En lo que respecta a la forma de presentación, la IC tradicionalmente se divide en crónica o aguda. La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) a su vez puede manifestarse como IC *de novo*, en la que los síntomas se presentan en un paciente sin historia conocida de IC, o como IC aguda descompensada, en la que los síntomas empeoran en un paciente con diagnóstico previo de IC crónica. (6)

En relación con el curso evolutivo de la IC, sigue siendo predominantemente una enfermedad progresiva, es por eso que en la clasificación del ACC/AHA se han descrito estadios de la IC que permiten diferenciar poblaciones con distinto riesgo. (7) Sin embargo, podría resultar cuestionable taxonómicamente incluir en la clasificación de una patología pacientes que no cumplen con la definición de dicha patología, como lo eran los estadios A y B conformados por pacientes sin IC. Por otro lado, resulta importante enfatizar la detección temprana de factores de riesgo o alteraciones cardíacas estructurales que podrían llevar al desarrollo de IC para poder intervenir sobre los mismos tempranamente. Por eso se define que los primeros estadios engloban pacientes en riesgo de IC mientras que los últimos lo hacen con aquellos que padecen el síndrome propiamente dicho (**Figura 1**). (3,4)



Modificado de 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2022 May 3;145(18):e895-1032.

DM: Diabetes mellitus; Enf. CV: Enfermedad cardiovascular; FR: Factores de riesgo; HTA: Hipertensión arterial; IC: Insuficiencia cardíaca; TMO: Tratamiento médico óptimo.

Fig. 1. Estadios de desarrollo de Insuficiencia Cardíaca

Riesgo de IC (antiguo Estadio A)

Pacientes con factores de riesgo para desarrollar IC, pero sin síntomas ni signos actuales o pasados, ni alteración cardíaca estructural, funcional o elevación de biomarcadores. No todos estos pacientes desarrollarán IC, pero su identificación temprana puede permitir intervenir sobre los factores de riesgo para disminuir la probabilidad de progresión. Algunos de estos factores son la hipertensión arterial, diabetes, obesidad, antecedentes familiares de miocardiopatías, serología positiva para enfermedad de Chagas.

Pre-IC (antiguo Estadio B)

Pacientes sin síntomas ni signos actuales o pasados de IC pero que presentan alteración cardíaca estructural, funcional o elevación de biomarcadores (en ausencia de otras causas que los justifiquen).

IC sintomática (antiguo Estadio C)

Pacientes con presencia o antecedentes de síntomas y/o signos típicos secundarios a una alteración estructural o funcional del corazón que resulta en un aumento de las presiones de llenado o en una reducción del gasto cardíaco

IC avanzada (antiguo Estadio D)

Signos y síntomas graves con internaciones frecuentes pese al tratamiento médico optimizado

La utilización de otros términos, como insuficiencia cardíaca izquierda o derecha se refiere a la predominancia de signos y/o síntomas de congestión pulmonar o sistémica y no necesariamente indican el deterioro predominante de alguno de los ventrículos. Otros términos como IC de bajo o alto gasto, anterógrada o retrógrada, entre otros, intentan describir una situación fisiopatológica de utilidad clínica cuestionada y cuyo empleo no está claramente justificado. (1)

2.3 Epidemiología

Se estima que 64,3 millones de personas en todo el mundo padecen IC, lo que representa un desafío epidemiológico de magnitud, ya que se trata de una afección sistémica, progresiva caracterizada por altos índices de hospitalizaciones (primera y recurrentes), deterioro de la calidad de vida y elevada morbimortalidad que lleva a una considerable utilización de recursos médicos y altos costos sanitarios. (8,9)

La prevalencia de esta entidad en países desarrollados oscila entre el 1 y 3% en la población adulta y asciende a más del 10% y 30% en mayores de 70 y 85 años, respectivamente. A medida que la expectativa de vida de la población se incrementa es previsible que la prevalencia de la IC aumente. Esto se ve potenciado, además, por la mayor sobrevivencia de los pacientes con enfermedades cardiovasculares (que son causa subyacente de IC), la disponibilidad de nuevas herramientas diagnósticas y el avance en los esquemas terapéuticos que demostraron

mejoría de la supervivencia en pacientes con IC ya establecida.(10) Según datos de registros internacionales, hasta el 50% de los pacientes tienen IC-FEr. (11) Sin embargo, la tendencia a lo largo del tiempo muestra que la prevalencia de IC-FEp está en aumento. (12)

Con respecto a la incidencia, se estima que la misma oscila entre 1 -9 casos por 1000 personas por año en países de Europa y Estados Unidos. (13,14) Se ha demostrado que la tasa de incidencia ha permanecido estable e incluso declinó en el tiempo, más para IC-FEr que para IC-FEp. (15)

Pocos estudios han evaluado prevalencia y la incidencia en Latinoamérica; una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó principalmente información proveniente de América del Sur (92%) mostró una prevalencia del 1% (IC 95% 0,1-2,7%) e incidencia de 1,9 casos por 1000 personas por año, siendo esta mayor en pacientes >65 años (5,5‰); la edad media de la población era de 60±9 años, predominio de hombres (61,07%±11,48%), con FEVI media de 36±8,58%. (16)

El pronóstico de esta entidad continúa siendo sombrío. En el registro ESC-HF-LT la mortalidad a un año fue del 23,6% para IC aguda y del 6,4% para la IC crónica. Aunque la muerte cardiovascular continúa siendo la principal causa de muerte, las no cardiovasculares fueron aumentando en el tiempo, principalmente en el grupo con IC-FEp. (17) Como es sabido, la IC es la causa más frecuente de hospitalizaciones en individuos de más de 65 años. Las tasas de readmisión hospitalaria y mortalidad luego de una internación inicial continúan siendo inaceptablemente elevadas. Aquellos que sobreviven a la misma (mortalidad nosocomial 4-12%), serán readmitidos dentro de los primeros 30 días en un 20-25%, llegando al 30-56% a los 60 días; con respecto a la mortalidad se estima será 20-30% al año alcanzando el 40-50% a los 5 años, sin diferencias significativas entre IC-FEr e IC-FEp. (18,19)

En nuestro país se llevaron a cabo múltiples registros tanto en el contexto ambulatorio como en el hospitalario, pero en estos últimos años dos registros, por su carácter inter-societario, el OFFICE IC AR y ARGEN-IC, han aportado valiosa información epidemiológica representativa de nuestra región, que se describe a continuación.

El OFFICE IC AR incluyó 1004 pacientes con IC crónica entre noviembre 2017 y enero 2020, edad media de 65,8±12,4 años, 74,6% varones, alta prevalencia de comorbilidades tanto cardiovasculares como no cardiovasculares (57,4%); de ellos 68,4% tenían IC-FEr, 16% IC-FElr y 15,6% IC-FEp; predominio de clase funcional (CF) de la New York Heart Association (NYHA) I-II y antecedente de hospitalización por IC (61,7%). La etiología preponderante fue la isquémico necrótica, principalmente en el grupo con IC-FEr (42,6%). Se observó que con el aumento de la FEVI aumentaron la edad, las comorbilidades y disminuyó la etiología coronaria como causa subyacente de la IC (solo 16,3% para IC-FEp) con aumento de la causa hipertensiva y valvular en este subgrupo. Hubo un uso casi universal del eco Doppler cardíaco, con escaso dosaje de biomarcadores, en sólo 32,2% se utilizaron los péptidos natriuréticos para valoración diagnóstica o pronóstica. Con respecto a la terapéutica, se evidenció elevada utilización de antagonistas neurohormonales; en casi el 80% se utilizó triple terapia en el grupo de IC-FEr (90,8% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA II], inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II [ARNI]; 93,5% betabloqueantes [BB] y 88,8% antagonistas de los receptores mineralocorticoides [ARM]), lo que demuestra notable adherencia a las guías hasta ese momento publicadas (aún no estaban indicados los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT2]). A solo 13% se le implantó cardiodesfibrilador (CDI). La mediana de seguimiento fue de 21,1 meses, la mortalidad cardiovascular (CV) fue del 78% (77% en IC-FEr y 65% en IC-FEp). La incidencia anual de hospitalización por IC fue del 9,8%, mortalidad cardiovascular 6,6% y mortalidad total 8,4%; no hubo diferencias significativas entre las tres categorías de FEVI. (20)

En el contexto agudo se llevó a cabo el ARGEN-IC (se describe a continuación cohorte parcial); incorporó hasta el momento de su primer publicación 909 pacientes con IC aguda entre agosto 2018 y marzo 2019. Se destaca la edad media avanzada de 72,2 ±14,3 años, predominio masculino (60,5%), alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares; casi un 60% tenía al menos una comorbilidad no CV. Hubo alta incidencia de IC de novo, la presentación clínica predominante fue la congestión mixta (48%). La IC-FEr se presentó en el 49,5%, seguida por IC-FElr 35,5% y IC-FEp 15%. Al analizar el factor desencadenante de la descompensación, en casi el 30% fue desconocido, seguido por falta de adherencia (23,9%), ya sea a la dieta (13,5%) como al cumplimiento farmacológico (10,4%). La etiología más frecuente fue la isquémico necrótica (26%). Al ingreso se realizó eco Doppler cardíaco en el 90%, el eco pulmonar sólo se utilizó en el 9% y el dosaje de péptidos natriuréticos en el 54,7%. Con respecto al tratamiento al ingreso, la mayoría recibió furosemida endovenosa con vía inicial de administración en bolo (80,8%), uso de vasodilatadores en el 39% e inotrópicos en un 15%. La mortalidad hospitalaria fue del 7,9%, a predominio de causas cardiovasculares (6%). La evaluación de congestión hemodinámica al alta fue deficiente. Con respecto al tratamiento al egreso de fármacos que demostraron disminuir la mortalidad en IC-FEr: 22,5% egresó sin BB, 29,1% no recibieron IECA/ARAI o ARNI y un 43,7% sin ARM. El 53% no accedió a la consulta médica post alta dentro del primer mes. A 30 días se observó una tasa de reinternaciones del 17% (77% por IC) y una mortalidad global del 5,5%. A 12 meses las reinternaciones alcanzaron el 62,7% y la mortalidad global el 30%. (21)

2.4 Metodología diagnóstica en insuficiencia cardíaca crónica

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca requiere de la presencia de signos o síntomas típicos que reflejan el aumento de las presiones de llenado o la reducción del gasto cardíaco secundarios a una alteración cardíaca funcional o estructural subyacente. En la **Tabla 2** se describen los signos y síntomas más y menos típicos de insuficiencia cardíaca.

Tabla 2. Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca

<p>Síntomas típicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea de esfuerzo • Disnea paroxística nocturna • Ortopnea • Fatigabilidad y/o debilidad • Tolerancia disminuida al ejercicio 	<p>Signos más específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingurgitación yugular • Reflujo hepatoyugular positivo • Tercer ruido • Choque de la punta desplazado
<p>Síntomas menos típicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos nocturna • Sibilancias • Pérdida de apetito • Confusión (especialmente en ancianos) • Mareos • Síncope • Repleción abdominal • Saciedad temprana • Bendopnea 	<p>Signos menos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso • Disminución de peso (formas avanzadas) • Edema periférico • Rales crepitantes • Derrame pleural • Taquicardia • Taquipnea • Hepatomegalia • Ascitis • Presión diferencial reducida • Oliguria • Extremidades frías

La clase funcional relaciona la aparición de la disnea o fatiga con un esfuerzo realizado. Si bien existen algunas limitaciones como la variabilidad interobservador, la clasificación de la *New York Heart Association* continúa siendo la más simple y utilizada (**Tabla 3**). (22)

Tabla 3. Clase funcional de la *New York Heart Association*

Clase I	Sin limitación en la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase II	Leve limitación en la actividad física. Sin síntomas en reposo, pero una actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Ausencia de malestar en reposo, pero cualquier actividad física produce disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Puede haber síntomas en reposo.

En el enfoque inicial del paciente con sospecha de insuficiencia cardíaca, son claves la anamnesis detallada, incluyendo los antecedentes familiares, y el examen físico minucioso con especial énfasis en los signos de congestión así como en aquellos que puedan despertar la sospecha de etiologías específicas.(23) Adicionalmente, existen una serie de estudios básicos que deben realizarse en todo paciente con sospecha de IC para confirmar el diagnóstico, diferenciarla de otras entidades, clasificarla para guiar el tratamiento y obtener información pronóstica (**Tabla 4**).

Tabla 4. Estudios diagnósticos para todo paciente con sospecha de insuficiencia cardíaca

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Péptidos natriuréticos	I	B
– Electrocardiograma	I	C
– Ecocardiograma	I	C
– Radiografía de tórax	I	C
– Exámenes de laboratorio: Orina completa, hemograma, función renal, ionograma, hepatograma, glucemia, hemoglobina glicosilada, serología para Chagas, perfil lipídico, tiroideo y férrico	I	C

- *Péptidos natriuréticos:* Se recomienda su utilización cuando estén disponibles para apoyar el diagnóstico de IC y por su valor pronóstico. Valores de péptido natriurético tipo B (BNP) menores que 35 pg/mL o de Pro-BNP terminal (NT-proBNP) menores que 125 pg/mL hacen menos probable el diagnóstico. Sin embargo, valores normales no excluyen completamente la posibilidad de IC. (24) Se debe tener en cuenta que existen causas cardíacas y no cardíacas de elevación de péptidos natriuréticos distintas a la insuficiencia cardíaca. Entre las mismas se destacan las taquiarritmias, falla renal aguda o crónica y edad avanzada. Asimismo, los niveles pueden ser desproporcionadamente menores en pacientes con obesidad.
- *Electrocardiograma (ECG):* Un ECG completamente normal aleja la probabilidad de que los síntomas sean por IC. Además, aporta información sobre alteraciones estructurales o funcionales subyacentes y puede guiar el tratamiento como en el caso de la elección de candidatos a terapia de resincronización cardíaca.
- *Radiografía de tórax:* Permite obtener datos que apoyen al diagnóstico, como cardiomegalia o redistribución de flujo, evaluar diagnósticos diferenciales de disnea y detectar patologías concomitantes
- *Exámenes de laboratorio:* Aportan información útil desde el punto de vista etiológico, pronóstico y terapéutico.
- *Ecocardiograma:* Estudio clave para la detección de alteraciones estructurales y funcionales, así como para la clasificación en base a la FEVI. Además, permite la detección de algunas etiologías de IC y la obtención de datos pronósticos. (25) Finalmente, es de especial utilidad para determinar el aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo en los pacientes con IC. En la **Tabla 5** se resumen los índices más utilizados en este contexto, con carácter orientativo teniendo en cuenta sus limitaciones, sobre todo en valores cercanos al punto de corte. En casos dudosos la utilización de ecocardiografía con stress o sobrecarga de volumen puede ser útil para apoyar el diagnóstico de IC-FEp. (26)

Tabla 5. Alteraciones ecocardiográficas estructurales y funcionales consistentes con disfunción diastólica/elevación de presiones de llenado

Parámetro	Punto de corte
– Índice de masa del VI	>95 g/m ² (mujeres), 115 g/m ² (hombres)
– Espesor relativo	> 0,42
– Índice de volumen de la AI	>34ml/m ²
– Relación E/e' en reposo	>9
– PSAP	>35 mmHg
– Velocidad de regurgitación tricuspídea	>2,8 m/s

Modificado de 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-726.

AI: Aurícula izquierda; PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar; VI: Ventrículo izquierdo.

2.5 Estudio etiológico

Existen diferentes alteraciones estructurales o funcionales, endocárdicas, miocárdicas o pericárdicas que pueden causar IC. En todo paciente con sospecha de IC es importante no solo establecer el diagnóstico de la misma, sino también la etiología para poder establecer tratamientos específicos, si los hubiere, y caracterizar el pronóstico. En la **Tabla 6** se resumen algunas de las principales etiologías de la IC.

Tabla 6. Etiologías de insuficiencia cardíaca

Etiología	Ejemplos
Enfermedad coronaria	Infarto agudo de miocardio, enfermedad microvascular
Hipertensión arterial	
Valvulopatías	Estenosis aórtica, insuficiencia mitral
Arritmias	Taquiarritmias, bradiarritmias
Miocardiopatías	Hipertrófica, restrictiva, periparto, toxinas, familiares
Cardiopatías congénitas	Tetralogía de Fallot reparada, anomalía de Ebstein
Infecciones	Enfermedad de Chagas, VIH, miocarditis viral
Cardiotoxicidad por fármacos	Quimioterapia
Infiltrativa	Amiloidosis, sarcoidosis
Enfermedades de depósito	Enfermedad de Fabry, hemocromatosis
Alteraciones metabólicas	Tiroides, autoinmune, nutricionales, diabetes mellitus
Enfermedad neuromuscular	Distrofia muscular, ataxia de Friedreich
Enfermedad endomiocárdica	Endomiocardiofibrosis, radioterapia
Enfermedad pericárdica	Calcificación, infiltrativa

Los estudios para determinar la etiología de la IC deben realizarse con base en la sospecha clínica del trastorno subyacente teniendo en cuenta la anamnesis, examen físico y estudios complementarios adicionales llevados a cabo en la evaluación inicial. La anamnesis debe incluir la recolección de antecedentes familiares para poder caracterizar miocardiopatías de posible origen familiar (Ver Capítulo 8).

- *Resonancia magnética cardíaca (RM)*: permite identificar y caracterizar el patrón de fibrosis miocárdica, anatomías complejas en la cardiopatía congénita, así como detectar alteraciones estructurales características de diferentes patologías (hemocromatosis, enfermedad de Fabry, enfermedad de Chagas, amiloidosis, entre otras). (27)
- *Prueba funcional evocadora de isquemia*: pueden ser útiles para identificar pacientes con probabilidad de tener enfermedad coronaria, una de las etiologías más frecuentes. (28) Adicionalmente, la detección de isquemia o la presencia de viabilidad pueden aportar información útil para guiar la eventual revascularización. (29)
- *Coronariografía*: en pacientes con angina de pecho, arritmia ventricular, isquemia en pruebas no invasivas o probabilidad *pretest* intermedia-alta de enfermedad coronaria. (30)
- *Tomografía computarizada multicorte (TCMC)*: en pacientes con probabilidad *pretest* baja-intermedia de enfermedad coronaria o con resultados ambiguos en pruebas de estrés no invasivas para descartar enfermedad coronaria. (31)
- *Cateterismo derecho*: en pacientes con IC avanzada considerados para trasplante cardíaco o asistencia circulatoria mecánica. También es útil para evaluar la reversibilidad de la hipertensión pulmonar severa previo a un tratamiento quirúrgico correctivo.
- *Biopsia endomiocárdica*: puede tener cierta utilidad en pacientes con una evolución tórpida bajo tratamiento adecuado en los que se sospecha un diagnóstico específico que pueda influir en el tratamiento, siempre que no existan otros métodos para su diagnóstico. (32)

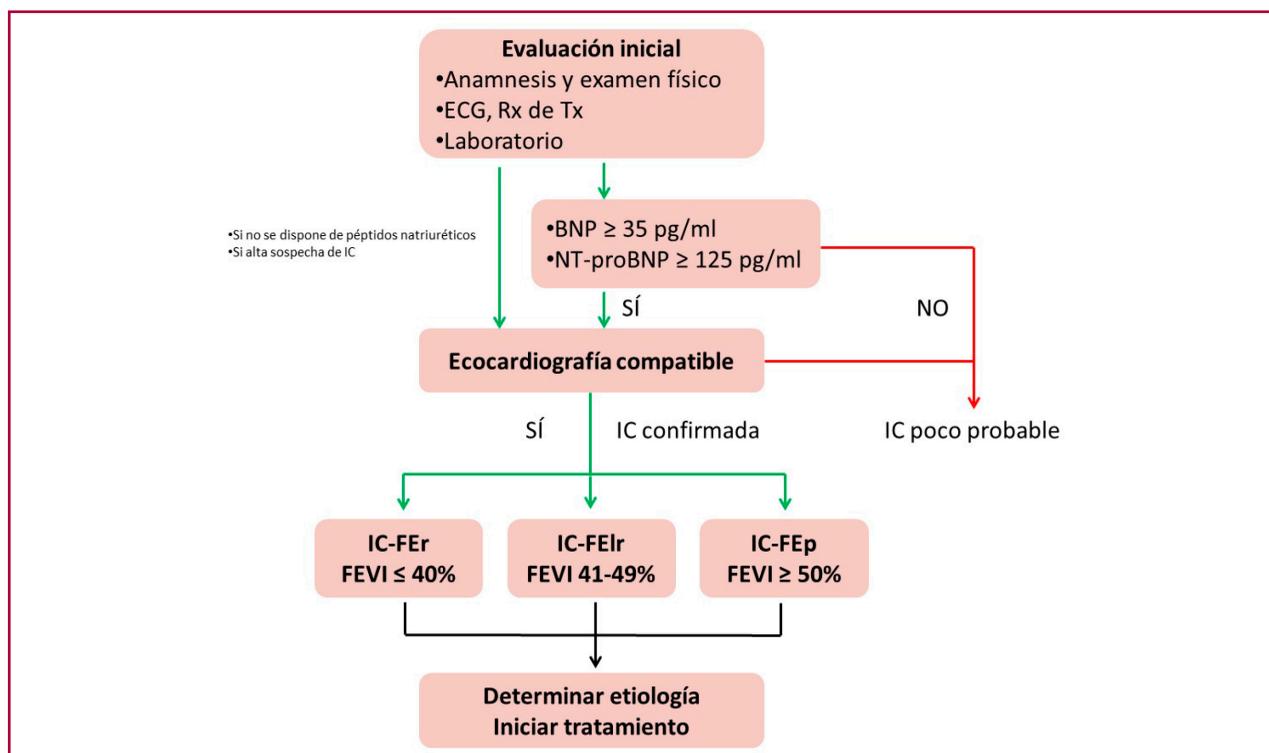
En la **Tabla 7** se resumen las principales recomendaciones sobre los estudios complementarios para la caracterización etiológica del paciente con IC.

Tabla 7. Estudios diagnósticos adicionales según sospecha etiológica en insuficiencia cardíaca

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– RM: para evaluar estructura y función cardíaca en pacientes con ventana ecocardiográfica deficiente; en cardiopatías congénitas complejas o para determinar etiología de miocardiopatías (isquémica o no isquémica, miocarditis, infiltrativas, etc.).	I	C
– Prueba funcional evocadora de isquemia: para descartar enfermedad coronaria o evaluar isquemia y/o viabilidad en pacientes pasibles de ser revascularizados.	Ila	B
– Coronariografía: en pacientes con arritmia ventricular compleja, angina de pecho y/o evidencias de territorios extensos con isquemia y/o viabilidad miocárdica, con condiciones clínicas favorables para revascularización.	I	C
– Coronariografía: en pacientes con IC-FEr, isquemia en pruebas de estrés no invasivas y probabilidad <i>pretest</i> intermedia-alta de enfermedad coronaria, con condiciones clínicas favorables para revascularización	Ila	C
– Cateterismo derecho: en pacientes candidatos a trasplante cardíaco o a dispositivos de asistencia circulatoria mecánica.	I	C
– Cateterismo derecho: en pacientes con hipertensión pulmonar grave en quienes se desea evaluar la reversibilidad antes de la corrección de enfermedad valvular o cardiopatía congénita.	Ila	C
– Biopsia endomiocárdica: para pacientes con IC de rápida progresión a pesar del tratamiento adecuado cuando sea probable un diagnóstico específico que pueda influir en la terapéutica y que solo se puede confirmar mediante muestras miocárdicas.	Ila	C

IC: Insuficiencia cardíaca; IC-FEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; RM: Resonancia magnética cardíaca.

En la **Figura 2** se resume al algoritmo diagnóstico y la caracterización inicial del paciente con IC.



BNP: Péptido natriurético tipo B; ECG: Electrocardiograma; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC-FElr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; IC-FEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IC-FEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; NT-proBNP: proBNP terminal; Rx de Tx: Radiografía de Tórax.

Fig. 2. Algoritmo diagnóstico en insuficiencia cardíaca

BIBLIOGRAFÍA

1. Marino J, Barisani JL, Thierer J, Liniado G, Pereiro SM, Francesia A, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca Crónica - SAC 2016. *Rev Argent Cardiol*. 2016;84:1-50.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
3. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. 4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>
5. Mureddu GF, Faggiano A. Utility and limitations of ejection fraction and of diastolic dysfunction in heart failure patients. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 2019;89(1). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2019.1058>
6. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primer*. 2020;6:1-15. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>
7. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001;104:2996-3007.
8. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 2008;392:1789-858.
9. Lam CSP, Wood R, Vaduganathan M, Bueno H, Chin A, Luporini Saraiva G, et al. Contemporary economic burden in a real-world heart failure population with Commercial and Medicare supplemental plans. *Clin Cardiol*. 2021;44:646-55. <https://doi.org/10.1002/clc.23585>
10. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33. https://doi.org/10.1007/164_2016_74
11. Joseph P, Dokainish H, McCready T, Budaj A, Roy A, Ertl G, et al. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. *Am Heart J*. 2020;227:56-63. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.002>
12. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:591-602. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.65>
13. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:906-14. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2143>
14. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1342-56. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>
15. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet Lond Engl*. 2018;391:572-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5)
16. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2016;69:1051-60. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.04.045>
17. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-25. <https://doi.org/10.1002/ejhf.566>
18. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats A. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2022;cvac013. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
19. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail*. 2014;1:110-45. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12021>
20. Thierer J, Perna ER, Marino J, Coronel ML, Barisani JL, García Brasca D, et al. Insuficiencia cardíaca crónica en Argentina. OFFICE IC AR, un registro conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol*. 2022;90:15-24. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v90.i1.20480>
21. Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, Arakaki D, Coronel L, Cáceres L, et al. Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Aguda (ARGEN-IC). Evaluación de cohorte parcial a 30 días. *Rev Argent Cardiol*. 2020;88:118-25. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.17201>
22. The classification of cardiac diagnosis. *J Am Med Assoc*. 1921;77:1414-5. <https://doi.org/10.1001/jama.1921.02630440034013>
23. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6:543-51. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.005>
24. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, Sorimachi H, Obokata M, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J*. 2022;43:1941-51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab911>
25. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1301-10. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>
26. Guazzi M, Wilhelm M, Halle M, Van Craenenbroeck E, Kemps H, de Boer RA, et al. Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy - A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:1327-45. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2601>
27. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12:276-83. <https://doi.org/10.1007/s11897-015-0261-9>
28. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161:996-1002. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.7.996>
29. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151-8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01726-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01726-6)

30. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364:1607-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356>

31. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

32. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:3076-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm456>

3. INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

3.1 Introducción

Los principales objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca son reducir la mortalidad, disminuir las hospitalizaciones, mejorar la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes.

Hasta hace poco tiempo el tratamiento farmacológico de la IC-FER crónica se basaba en tres pilares fundamentales que modulan el sistema neurohormonal: el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) o los inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II (ARNI), con la combinación del sacubitril con valsartán; el sistema nervioso simpático con los betabloqueantes (BB), y los receptores mineralocorticoides con los antagonistas de dichos receptores (ARM). En estos últimos años se ha agregado a este arsenal terapéutico un cuarto grupo de fármacos, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) que han aportado efecto benéfico adicional. Queda así conformada la cuádruple terapia, piedra angular del tratamiento en este grupo de pacientes. Fuera de estos cuatro grupos principales, otras drogas pueden utilizarse en casos seleccionados. A la terapia farmacológica debemos sumar la terapia eléctrica, con el implante de dispositivos como resincronizadores y cardiodesfibriladores que han demostrado beneficio sobre las hospitalizaciones y la sobrevida.

Desarrollaremos en forma esquemática el nivel de recomendación y evidencia de los distintos fármacos y dispositivos electrofisiológicos, considerando las indicaciones y contraindicaciones.

3.2 La cuádruple terapia

Las recomendaciones para cada una de las drogas que la constituyen se presentan en la **Tabla 1**, y las dosis recomendadas en la **Tabla 2**.

Tabla 1. Drogas de la cuádruple terapia

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– ARNI: En pacientes con IC-FER, se recomienda el uso de ARNI para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte	I	B*
– IECA: En pacientes con IC-FER, cuando no sea posible el uso de ARNI, se recomienda el uso de IECA para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte	I	A
– ARA II: En pacientes con IC-FER, cuando no sea posible el uso de ARNI y que desarrollan tos o angioedema por IECA, se recomienda reemplazarlos por un ARA II para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte	I	A
– BB: En pacientes con IC-FER, se recomienda el uso de BB para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte	I	A
– ARM: En pacientes con IC-FER, se recomienda el uso de ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.	I	A
– iSGLT2: En pacientes con IC-FER, se recomienda el uso de dapagliflozina o empagliflozina para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte	I	A

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI: inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

*Respecto del sacubitril/valsartán, si bien existe un solo ensayo clínico aleatorizado que demuestre su efecto beneficioso en pacientes ambulatorios con IC-FER, sus resultados son contundentes al demostrar su superioridad con el enalapril, por lo que se recomienda su utilización de inicio como una de las 4 drogas fundamentales en esta población.

Tabla 2. Dosis recomendadas de las drogas de la cuádruple terapia

Fármaco	Dosis inicial	Dosis final
IECA		
Enalapril	2,5 mg cada 12 horas	10-20 mg cada 12 horas
Ramipril	2,5 mg cada 12 horas	5 mg cada 12 horas
Lisinopril	2,5-5 mg por día	20-35 mg por día
Captopril	6,25 mg cada 8 horas	50 mg cada 8 horas
Perindopril	2 mg por día	8-16 mg por día
ARNI		
Sacubitril/Valsartán	24/26 mg cada 12 horas	97/103 mg cada 12 horas.
BB		
Bisoprolol	1,25 mg por día	10 mg por día.
Carvedilol	3,125 mg cada 12 horas	25 mg cada 12 horas.
Metoprolol (CR/XL)	12,5 a 25 mg por día	200 mg por día.
Nebivolol	1,25 mg por día	10 mg por día.
ARM		
Eplerenona	25 mg por día	50 mg por día.
Espironolactona	25 mg por día*	50 mg por día.
iSGLT2		
Dapagliflozina	10 mg por día	10 mg por día.
Empagliflozina	10 mg por día	10 mg por día.
ARA II		
Candesartán	4 mg por día	32 mg por día
Losartán	50 mg por día	100 mg por día.
Valsartán	40 mg cada 12 horas	160 mg cada 12 horas.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI: inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

* Espironolactona puede iniciarse con dosis de 12,5 mg por día en pacientes con deterioro de la función renal o hiperkalemia.

1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la neprilisina- receptor de angiotensina II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA fueron la primera clase de fármacos que demostraron reducir la mortalidad por todas las causas y las hospitalizaciones por IC en pacientes con IC-FEr independientemente de la CF de NYHA. (1-6) Se debe administrar la dosis máxima tolerada, con base en la evidencia de los ensayos clínicos, con un adecuado monitoreo clínico y bioquímico.

Inhibidores de la neprilisina-receptor de angiotensina II (ARNI)

En pacientes ambulatorios con IC-FEr en CF II-III NYHA tratados con enalapril, en el estudio PARADIGM-HF, el sacubitril/valsartán en reemplazo del IECA redujo significativamente la mortalidad por todas las causas y las internaciones por IC comparado con enalapril, (7) incluso si desarrollaron hipotensión por ARNI. (8,9) Los ARNI favorecen el remodelado reverso, la reducción del proBNP terminal (NT-proBNP), la reducción de la utilización de insulina en diabéticos, la atenuación del empeoramiento de la función renal, menor tasa de hiperpotasemia y menor uso de diuréticos de asa. (10,11) En caso de iniciar sacubitril/valsartán en pacientes ya tratados con un

IECA éste debe suspenderse al menos 36 hs antes. En pacientes sintomáticos y sin tratamiento previo con IECA o ARA II se recomienda iniciar directamente un ARNI.

Se debe administrar la dosis máxima tolerada, con un adecuado monitoreo clínico y bioquímico.

En pacientes con IC-FEr internados por insuficiencia cardíaca descompensada, sin tratamiento con IECA o ARA II, en ausencia de congestión y previo al alta, podría considerarse iniciar directamente un ARNI, ya que en el estudio PIONEER-HF⁷ se demostró una mayor reducción del NT-proBNP, mayor remodelado reverso y similar perfil de seguridad comparado con enalapril. En análisis exploratorio, hubo reducción de mortalidad e internaciones por IC, lo cual debe verse como generador de hipótesis. (12,13)

No se demostró reducción en mortalidad, internaciones por IC o NT-proBNP en pacientes ambulatorios con IC-FEr en la etapa temprana post infarto agudo de miocardio en comparación con ramipril, (14) así como tampoco en pacientes con IC avanzada (ICAv) en comparación con valsartán. (15)

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Dado que los ARA II disminuyeron la mortalidad y la tasa de re internaciones por IC en pacientes con IC-FEr, pero no la mortalidad por todas las causas, actualmente solo se recomienda administrarlos como reemplazo de los IECA o ARNI cuando los mismos generan tos o angioedema o como tratamiento alternativo para pacientes que no toleran los IECA o ARNI debido a efectos adversos. (16-21) En pacientes con IC-FEr que requieren el cambio de IECA a ARNI, lo cual implica 36 hs de suspensión del IECA, dicha transición podría realizarse con un ARA II a fin de evitar la ausencia de tratamiento en dicho periodo en pacientes vulnerables. Se debe administrar la dosis máxima tolerada, con un adecuado monitoreo clínico y bioquímico.

Tabla 3. Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones y titulación

Efectos adversos (al inicio o durante tratamiento)	
Hipotensión arterial (más frecuente con los ARNI) Aumento transitorio de la creatinina Insuficiencia renal aguda Hiperpotasemia Tos seca Angioedema (con IECA o ARNI)	
Contraindicaciones (no iniciar o suspender)	Precauciones (iniciar a dosis bajas o reducir dosis)
Cr > 3 mg/dL	Cr: 2 - 3 mg/dL
TFG <20 mL/min/1,73 m ²	TFG: 20 - 30 mL/min/1,73 m ²
K > 5,5 meq/L	K: 5-5,5 meq/L
Angioedema (con IECA o ARNI)	
Estenosis renal bilateral (con IECA)	
Embarazo	
TAS < 90 mm Hg, sintomática	
Uso concomitante de IECA y ARNI	
Titulación (aumento o descenso)	Controles periódicos
Cada 2 a 4 semanas hasta dosis máxima tolerada	- Clínico: tensión arterial
según clínica y laboratorio	- Laboratorio sérico: urea, creatinina, potasio

ARNI: inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II; Cr: creatinina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; K: potasio plasmático; TFG: tasa de filtrado glomerular.

En la **Tabla 3** se describen los efectos adversos, contraindicaciones, precauciones y titulación de IECA, ARNI y ARA II.

2. Betabloqueantes (BB)

Los BB producen mejoría sintomática, disminuyen las hospitalizaciones por IC, y la mortalidad. Su efecto sobre la mortalidad se genera a través de dos mecanismos: reducción de la muerte súbita por su efecto anti arritmico, y reducción de la progresión de la enfermedad por su efecto a nivel de la cascada de activación simpática y neurohormonal.

Los BB que han demostrado eficacia en cuanto a punto final primario fueron el bisoprolol (estudios CIBIS), (22,23) el carvedilol (estudio COPERNICUS), (24) y el metoprolol XL (MERIT-HF). (25) Con respecto al nebivolol, si bien no demostró eficacia en el punto final primario tampoco se demostró inferioridad. (26)

El beneficio en la sobrevida y hospitalizaciones fue demostrado en metaanálisis y están incluidos en las distintas combinaciones terapéuticas contemporáneas que mostraron reducción de los puntos finales duros. (27,28)

Los BB deben administrarse con el paciente estabilizado, recomendándose en lo posible en el paciente hospitalizado su inicio pre alta. Su administración y dosificación requiere de un control estricto, con el objetivo de lograr la dosis máxima del fármaco o la tolerada por el paciente (**Tabla 4**).

Tabla 4. Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones y titulación de los BB

Efectos adversos (al inicio o durante tratamiento)	
Hipotensión arterial	
Bradycardia	
Broncoespasmo, con los no cardioselectivos	
Prolongación del segmento PR	
Contraindicaciones (no iniciar o suspender)	Precauciones (iniciar a dosis bajas o reducir dosis)
FC < 50 lpm	FC 50-60 lpm
TAS < 80 mm Hg	TAS 80-90 mm Hg
Broncoespasmo	PR 200-240 mseg
PR >240 mseg	
Titulación (aumento o descenso)	Controles periódicos
Cada 2 a 4 semanas hasta dosis máxima tolerada según clínica y ECG	- Clínico: frecuencia cardíaca, tensión arterial - ECG: segmento PR

BB: betabloqueantes; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica

3. Antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM)

Los ARM son parte esencial del tratamiento de la IC-FEr, ya que han demostrado beneficios en términos de reinternaciones por IC y disminución de la mortalidad. (29,30)

En el estudio RALES se demostró la eficacia de administrar espironolactona a paciente con IC y deterioro de la función ventricular, en CF III/IV.(31) En el estudio EPHEsus, se evaluó la eficacia de eplerenona en IC y disfunción ventricular sistólica post infarto; fue suspendido precozmente por reducir a los 21 meses el punto final primario en un 18%.(32) Finalmente, en el estudio EMPHASIS se valoró el efecto de eplerenona en pacientes en CF II. (29) En todos estos estudios se objetivó la mejoría sintomática, disminución de hospitalizaciones por IC y mortalidad.

Se debe tener precaución en pacientes con deterioro marcado de la función renal, hiperkalemia y adultos mayores en quienes los niveles aislados de creatinina no expresan en forma fidedigna su función renal. En los estudios mencionados fueron excluidos los pacientes con disfunción renal grave; no existe evidencia para utilizarlos en estadio 4 de la enfermedad renal y el riesgo de hiperkalemia es elevado.

Durante la titulación se puede objetivar un leve descenso del filtrado glomerular, con o sin aumento del potasio, que no es causa de suspensión, pero exige control estricto para evitar los efectos adversos y la suspensión indebida del fármaco (**Tabla 5**).

Tabla 5. Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones y titulación de los ARM

Efectos adversos (al inicio o durante tratamiento)	
Hiperkalemia Deterioro de la función renal Ginecomastia (con espironolactona)	
Contraindicaciones (no iniciar o suspender)	Precauciones (iniciar a dosis bajas o reducir dosis)
- IRC con TFG < 30 mL/min/1,73 m ² o Cr > 2,5 mg/dL - IRA. -K> 5,5 meq/L -Enfermedad de Addison -Uso concomitante de ahorrador de potasio	TFG: 30-60 mL/min/1,73 m ² K: 5-5,5 meq/L
Titulación (aumento o descenso)	Controles periódicos
Control de la kalemia y función renal en la primera semana, cada mes durante los primeros 3 meses y luego cada 3-4 meses	-Clínico: tensión arterial - Laboratorio sérico: urea, creatinina, potasio

ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; Cr: creatinina; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; K: potasio plasmático; TFG: tasa de filtrado glomerular.

4. Inhibidores del cotransportador -sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2)

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad aterosclerótica o alto riesgo cardiovascular, los iSGLT2 han demostrado reducir la mortalidad, (33) y reducir las hospitalizaciones por IC un 31%, (34) además de otros beneficios metabólicos como la reducción de la hemoglobina glicosilada, el peso corporal, la presión arterial y la albuminuria. Estos resultados determinaron la recomendación de los iSGLT2 para la prevención y el tratamiento de la IC en los pacientes con diabetes tipo 2 (recomendación IA). (35,36)

En pacientes con IC-Fer los estudios DAPA-HF (37) y EMPEROR Reduced (38) investigaron los efectos de dapagliflozina 10 mg y empagliflozina 10 mg respectivamente comparadas con placebo, agregadas al tratamiento médico óptimo (IECA/ARAI/ARNI, BB y ARM), en pacientes ambulatorios independientemente del estado glucémico. Los pacientes incluidos en estos estudios presentaban CF NYHA II-IV y NT-proBNP elevado. Los criterios de exclusión más importantes fueron tasa de filtrado glomerular (TFG) <30 mL/min/1,73 m² (DAPA-HF) o <20 mL/min/1,73 m² (EMPEROR Reduced), diabetes tipo 1 y TAS <95 a 100 mmHg.

Los tratamientos con dapagliflozina y empagliflozina redujeron en un 26% y 25% respectivamente el punto final primario combinado de hospitalización por IC o muerte cardiovascular, con un número necesario a tratar (NNT) de 21 y 19 pacientes para evitar un evento. La mortalidad cardiovascular se redujo un 18% en DAPA-HF y si bien, en EMPEROR Reduced, no se alcanzó significación estadística, el metaanálisis de ambos estudios, (39) reportó una reducción de la mortalidad cardiovascular del 14% y de la muerte por todas las causas del 13%, sin heterogeneidad entre los estudios analizados. También se observó una menor tasa de hospitalizaciones recurrentes por IC (RRR 30%) y mejoría en los síntomas de IC, la CF y la calidad de vida, dentro del mes de iniciado el tratamiento. Los beneficios se observaron precozmente y los resultados fueron similares en pacientes con y sin diabetes y en todo el espectro de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), así como en los diferentes subgrupos de TFG, edad, CF, sexo, uso de ARNI o ARM. En EMPEROR Reduced la empagliflozina enlenteció la caída del filtrado glomerular, con una diferencia de 1,73 mL/min/1,73m² por año, similar al de personas sin IC, (p<0,001). Los eventos renales (caída de la TFG en forma sostenida >50%, ingreso a diálisis o trasplante renal), fueron un 38% menores en pacientes que recibían iSGLT2, reflejando un efecto reno protector. (38,39) En el estudio EMPA-TROPISM la empagliflozina comparada con un placebo redujo los volúmenes ventriculares y aumentó la FEVI. (40)

Al no producir hipotensión arterial, los iSGLT2 permiten el uso concomitante de los otros grupos de drogas fundamentales. No generan alteraciones electrolíticas significativas y, asociados con los ARM demuestran menor frecuencia de hiperkalemia que el placebo. Por la protección de la función renal evitan la suspensión de las drogas que pueden afectarla, y por su efecto natriurético podrían permitir la reducción de dosis de diuréticos de asa que estimulan el SRAA.

Los efectos adversos reportados han sido en estos estudios similares al placebo, excepto por un incremento de infecciones genitales (<2%), principalmente en la población con diabetes; por este motivo se recomienda adecuada higiene local y la vigilancia de probables infecciones fúngicas.

Tras la instauración del tratamiento, se puede esperar una pequeña reducción de la TFG, que es reversible y no debe llevar a la suspensión prematura del fármaco (**Tabla 6**). (41)

No requieren titulación y se administran una vez al día, sin ajuste de dosis por patologías concomitantes ni edad, favoreciendo la adherencia de los pacientes al tratamiento.

En estudios en el contexto de la internación por IC la empagliflozina y sotagliflozina (un inhibidor dual del cotransportador SGLT 1 y 2), han sido bien toleradas, lo que permite un inicio temprano del tratamiento, asociado a mayor adherencia a largo plazo. (42,43)

Tabla 6. Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones y titulación de los iSGLT2

Efectos adversos (al inicio o durante tratamiento)	
Infección genitourinaria principalmente de origen fúngico	
Contraindicaciones (no iniciar o suspender)	Precauciones
Hipersensibilidad a la droga o excipientes	1. Glucosuria: consecuencia del mecanismo de acción. Puede predisponer a infecciones fúngicas genitourinarias. Recomendar higiene local.
Embarazo/riesgo de embarazo y periodo de lactancia.	2. Hipoglucemia: en pacientes con diabetes, tratados con insulina y/o sulfonilureas. Ajustar las dosis.
TFG <20 mL/min/1,73 m ²	3. Deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal prerrenal: puede aumentar la diuresis, sobre todo cuando se acompañan de ARNI y diuréticos. Monitoreo del balance hídrico y ajuste de dosis de diuréticos en forma personalizada.
Síntomas de hipotensión o TAS < 95 mmHg.	4. Cetoacidosis: en pacientes con diabetes.
Diabetes tipo 1	Especial precaución en ayunos prolongados (por ejemplo: pre y post cirugía)
Controles periódicos	
1. Controlar la función renal al iniciar la terapia y periódicamente; la glucemia periódicamente en el paciente con diabetes y el balance de líquidos regularmente, particularmente cuando el paciente está tomando diuréticos, ARNI, o es anciano y/o frágil.	

ARNI: inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II; iSGLT2: inhibidores del cotransportador -sodio glucosa tipo 2; TAS: tensión arterial sistólica; TFG: Tasa de filtrado glomerular.

En la **Tabla 7** se describen algunas de las pautas para la administración de estas drogas.

Tabla 7. Condiciones en que debe postergarse, suspender o reducir la dosis de los integrantes de la cuádruple terapia

	Bradicardia*	Hipotensión arterial [†]	Insuficiencia renal [‡]	Hiperkalemia [‡]
IECA/ARA II/ARNI		X	X	X
BB	X	X		
ARM			X	X
iSGLT2			X	

*Frecuencia cardíaca < 50 lpm o bradicardia sintomática

[†]TAS < 90 mmHg o hipotensión arterial sintomática

[‡]Cl de creatinina < 20 mL/min/1,73 m² o creatinina sérica > 3 mg/dL no iniciar /suspender

Cl de creatinina 20-30 mL/min/1,73 m² o creatinina sérica entre 2-3 mg/dL reducir dosis

[‡]K sérico > 5,5 meq/L no iniciar /suspender. K > 5 meq/L reducir dosis

Hasta hace poco tiempo las guías y consensos recomendaban el inicio gradual y escalonado de la terapia farmacológica en pacientes con IC-FEr siguiendo el orden cronológico de publicación los grandes estudios: IECA/ARA II, BB, ARM, ARNI, iSGLT2. Esta secuencia y titulación para alcanzar las dosis probadas en cada estudio lleva varios meses, y retrasa la optimización del tratamiento con mayor probabilidad de aparición de eventos y costos de salud. (44)

Cada uno de los grupos farmacológicos actúa de manera independiente, de forma aditiva, ya en los primeros 30 días de la administración, con probada eficacia en la reducción de la mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca; por ello el inicio y titulación en etapas tempranas es primordial. (45)

A pesar de las recomendaciones y la evidencia, la implementación del tratamiento farmacológico es aún deficiente tal como lo demuestran registros locales e internacionales. (46)

La mayoría de los pacientes reciben dosis subóptimas de los fármacos y esto puede deberse a barreras socioeconómicas (dificultad en el acceso a la atención, falta de apoyo social, bajo nivel

socioeconómico, baja adherencia) en otros casos a la inercia médica y también a las propias limitaciones del paciente: deterioro de la función renal, hiperpotasemia, hipotensión arterial, etc. (47)

Por ello identificar e individualizar perfiles clínicos y hemodinámicos del paciente para implementar el tratamiento más adecuado y lograr el mejor objetivo terapéutico es de vital importancia. Algunas de las secuencias de inicio y titulación pueden ser más adecuadas para algunos pacientes considerando las siguientes variables: presión arterial, frecuencia cardíaca, insuficiencia renal, hiperkalemia y la sinergia de los diferentes grupos farmacológicos.

Por eso el inicio del tratamiento se basa en los diferentes perfiles clínicos; se han descrito esquemas, pero su aplicación es compleja. (48)

Una forma práctica es considerar las condiciones que para cada una de las drogas llevan a postergar su iniciación o suspender o reducir la dosis, y tratar de solucionarlas o aminorarlas, con el objetivo de administrar la terapia completa.

Conceptos generales

1. Evitar o reducir la dosis de drogas que limitan el uso de los grupos fundamentales, ya sea por bradicardia, hipotensión arterial, hiperkalemia o falla renal.
2. En el caso que existan valores alterados, pero que no representan contraindicación absoluta, titular con precaución.
3. Respetar las contraindicaciones específicas para algunas drogas como angioedema, infecciones genitales o broncoespasmo grave.

3.3 Drogas para el tratamiento de IC-FEr en situaciones específicas

Más allá de la cuádruple terapia otras drogas son empleadas en situaciones específicas en el contexto de la insuficiencia cardíaca. Sus indicaciones y dosis recomendadas se presentan en la **Tabla 8**.

Diuréticos

Tienen indicación precisa en los pacientes con signos o síntomas de congestión, para aliviar sus manifestaciones, mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de hospitalización. No hay estudios aleatorizados de magnitud suficiente que hayan explorado su uso; la recomendación proviene fundamentalmente de evidencia observacional. La indicación más fuerte es para los diuréticos de asa; otros tipos de diuréticos pueden sumarse a los primeros de ser la respuesta inadecuada o evidenciarse resistencia a su uso. Se desaconseja el uso prolongado de tiazidas por el riesgo de trastornos electrolíticos y disfunción renal. (49-51)

Ivabradina

La ivabradina reduce la frecuencia cardíaca (FC) al inhibir selectivamente el canal *If* del nódulo sinusal, sin efectos hemodinámicos. El estudio SHIFT demostró una reducción en el punto final combinado de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes con IC-FEr sintomática con FEVI $\leq 35\%$, hospitalizados por IC en los últimos 12 meses y que se encontraban en RS con FC ≥ 70 lpm bajo tratamiento médico óptimo. (52) Está indicada en aquellos pacientes que continúan sintomáticos por IC (clase funcional II-IV), en RS con FC ≥ 70 lpm, bajo dosis máxima tolerada de BB o que presentan contraindicaciones para su uso.

Combinación Hidralazina y Dinitrato de Isosorbide (HDZN/DNI)

La combinación de HDZN/DNI está indicada en pacientes con contraindicaciones para ARNI, ACE-I o ARA II por disfunción renal marcada y para aquellos que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo. Su beneficio se ha demostrado principalmente en pacientes de raza negra con IC-FEr, por reducción de la mortalidad y hospitalizaciones por IC. (53) El estudio VHeFT I, también mostró fuerte tendencia a la reducción de la mortalidad con esta combinación en pacientes con IC-FEr tratados con digoxina y diuréticos, en comparación con placebo. (54)

Digoxina

Se recomienda su uso en pacientes con ritmo sinusal (RS) e IC-FEr sintomática a pesar del tratamiento óptimo. En pacientes con fibrilación auricular (FA), se sugiere su uso para el control de la FC, entre 70 y 90 lpm. El principal estudio realizado con digoxina en pacientes con RS incluyó pacientes con IC sintomática en CF II y III con reducción de las hospitalizaciones por IC. (55) Otros análisis retrospectivos y metaanálisis evidencian beneficio de la digoxina sobre la reducción de hospitalizaciones en pacientes en RS con IC. (56)

En los pacientes con fibrilación auricular (FA) los estudios muestran que los pacientes sin IC que reciben digoxina tienen mayor mortalidad, y en aquellos con IC, aunque algunos muestran efecto neutro varios concluyen en que tienen mayor riesgo de mortalidad por lo que se considera prudente limitar el uso de digoxina para el manejo de la FA con alta respuesta ventricular. (57-60) Es importante considerar que dichos estudios se han realizado en etapas previas a las recomendaciones actuales del tratamiento farmacológico en pacientes con IC-FEr. Al iniciar digoxina se recomienda utilizar bajas dosis, sobre todo en pacientes ancianos o que presenten alguna de las siguientes condiciones: alteración de la función renal, hipokalemia, bajo peso y/o fragilidad. Se recomienda dosar digoxinemia para su titulación, manteniendo niveles entre 0,5 y 0,9 ng/mL.

Vericiguat

El vericiguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble por vía oral, tiene efecto sobre la función endotelial, con disminución de la fibrosis. El estudio VICTORIA incluyó pacientes con IC-FEr y descompensación reciente por IC. El criterio de valoración primario fue un combinado de hospitalización por IC y muerte por causas CV, evidenciándose con la droga una reducción del riesgo del punto final primario, sin reducción en la mortalidad cardiovascular o por todas las causas. (61)

Las guías tanto de la ESC como de la AHA/ACC/HFSA proponen iniciar vericiguat en pacientes con IC-FEr que presentan progresión de la sintomatología a pesar del tratamiento médico óptimo para reducir las hospitalizaciones por IC con un bajo nivel de recomendación y evidencia.

Omecamtiv Mecarbil

El Omecamtiv mecarbil es un activador de la miosina, proteína implicada en la contracción cardíaca. El estudio GALACTIC-HF incluyó pacientes con IC-FEr, FEVI $\leq 35\%$ sintomáticos por disnea en CF II-IV, y evidenció una modesta reducción en el criterio de valoración primario combinado de IC o muerte CV en pacientes con progresión de los síntomas a pesar del tratamiento médico óptimo. Actualmente el fármaco está en revisión para su aprobación. (62)

Quelantes de potasio

Los pacientes con IC-FEr presentan mayor riesgo de hiperkalemia (K sérico ≥ 5 meq/L) por el uso de fármacos que inhiben el SRAA o por comorbilidades como enfermedad renal crónica y diabetes, lo cual lleva a un menor uso de fármacos con impacto en reducción de la mortalidad e internación por IC y mejoría de la calidad de vida.

El patirómero y el ciclosilicato de zirconio sódico (SZC) son dos nuevos agentes fijadores de potasio que aumentan la excreción de potasio por vía fecal. El estudio PEARL-HF (63) y el estudio HARMONIZE (64) evidenciaron reducción de los niveles de potasio en la rama activa, logrando mantener niveles de normokalemia. En el recientemente publicado estudio DIAMOND, 878 pacientes con IC-FEr, tratados con al menos el 50% de la dosis recomendada de IECA/ARAII/ARNI y 50 mg de espironolactona o eplerenona fueron adjudicados aleatoriamente a patirómero o placebo. En seguimiento mediano de 27 semanas el cambio medio ajustado en potasio fue de +0,03 mmol/L con patirómero y de +0,13 mmol/L con placebo, ($p < 0,001$). Disminuyeron con el patirómero significativamente el riesgo de presentar valores de $K > 5,5$ mmol/L (HR 0,63; IC 95% 0,45-0,87) y la necesidad de reducir la dosis de ARM (HR 0,62; IC 95% 0,45-0,87). (65)

Se recomienda el uso de quelantes de potasio en pacientes con hiperkalemia para lograr el inicio y optimización de fármacos indicados en el tratamiento de la IC-FEr.

3.4 Drogas que pueden desencadenar o agravar la insuficiencia cardíaca

Se presentan en el **Tabla 9**. Los antiinflamatorios no esteroides en estudios observacionales se asociaron a aumento de la mortalidad. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, sobre todo la saxagliptina, aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca, como las tiazolidindionas. Los calcioantagonistas dihidropiridínicos no se asocian a mejoría de la supervivencia, mientras que los no dihidropiridínicos aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca. Antiarrítmicos como flecainida, propafenona, D-sotalol y dronedarona se han asociado a peor evolución. (66)

Tabla 8. Drogas adicionales en el tratamiento de la IC-FEr

	Recomendación	Clase	Nivel	Dosis inicial	Dosis Máxima
Diuréticos	Tienen indicación en los pacientes con signos o síntomas de congestión para generar alivio sintomático, mejorar la capacidad de esfuerzo y reducir las hospitalizaciones	I	C	FSM: 20-40 mg 1 o 2 veces diarias HCTZ: 25 mg 1 o 2 veces diarias IND: 2,5 mg día CLRT: 12,5-25 mg día	400-600 mg/día 200 mg/día 5 mg día 100 mg día
Ivabradina	Se recomienda iniciar ivabradina en pacientes con IC-FEr CF II-III, en RS y FC >70 lpm en reposo, bajo tratamiento con dosis máximas toleradas de BB, además de IECA (o ARNI) y ARM, para reducir la mortalidad por todas las causas y el riesgo de internación por IC	IIa	B	5 mg cada 12 hs	7,5 mg cada 12 hs
	Se recomienda iniciar ivabradina en pacientes CF II-III, en RS y FC > 70 lpm en reposo, con contraindicaciones absolutas para tratamiento con BB	IIa	C	5 mg cada 12 hs	7,5 mg cada 12 hs
HDZN + DNI	Se recomienda HDZN+DNI en pacientes con IC-FEr sintomática, con contraindicación o intolerancia a ARNI, IECA o ARA II, para reducir la morbilidad y la mortalidad	IIa	C	HDZN 25 mg 2-4 veces al día DNI 20-30 mg cada 12 hs	HDZN 300 mg 2-4 veces al día DNI 120 mg cada 12 hs
Digoxina	Se recomienda digoxina en pacientes con IC-FEr sintomática con FA y FC elevada a pesar del tratamiento con BB, o cuando estos no son tolerados, para reducir las hospitalizaciones por IC	IIb	B	0,125-0,25 mg día	Individualizar la dosis según la digoxinemia entre 0,5-0,9 ng/mL
	Se recomienda digoxina en pacientes con IC-FEr sintomática con RS sintomáticos a pesar de tratamiento óptimo, para reducir las hospitalizaciones por IC	IIb	B	0,125-0,25 mg día	Individualizar la dosis según la digoxinemia entre 0,5-0,9 ng/mL
Vericiguat	Se recomienda Vericiguat en pacientes con IC-FEr sintomáticos (CF II-IV), bajo TMO, para reducir la mortalidad CV y hospitalizaciones por IC	IIb	B	2,5 mg día	10 mg día
Ciclosilicato de Zircónio Sódico (SZC)	Pacientes con IC-FEr e hiperkalemia (K \geq 5,5 meq/L) bajo tratamiento con fármacos inhibidores del SRAA para mejorar el inicio y titulación de los mismos.	IIb	B	10 g 3 veces por día	Individualizar la dosis para mantener normokalemia. Dosis recomendada entre 5 y 10 g día
Patirómero	Pacientes con IC-FEr e hiperkalemia (K \geq 5,5 meq/L) durante el tratamiento con fármacos inhibidores del SRAA para mejorar su inicio y titulación.	IIb	B	8,4 g día	Individualizar la dosis para mantener normokalemia. Dosis máxima: 25,2 g día

ARA II: antagonistas de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI: inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina II; BB: betabloqueantes; CLRT: clortalidona; CV: cardiovascular; DNI: dinitrato de isosorbide; FC: frecuencia cardíaca; FSM: furosemda; HCTZ: hidroclorotiazida; HDZN: hidralazina; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IND: indapamida; RS: ritmo sinusal; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; TMO: tratamiento médico óptimo (cuádruple terapia \geq a 3 meses).

Tabla 9. Drogas que desencadenan o agravan la IC

Drogas o Clases terapéutica	Clase	Nivel	Precipitación de IC	Posible Mecanismo	Comienzo
Antiinflamatorios					
COX y COX - 2	III	B	Mayor	Inhibición de prostaglandinas, retención de sodio y agua, aumento de RVS y respuesta atenuada a los diuréticos.	Inmediato
Calcioantagonistas					
Diltiazem	III	B	Mayor	Inotrópico negativo	Intermedio o retrasado
Verapamilo	III	B			
Nifedipina	III	C	Moderado		
Bloqueadores alfa 1					
Doxazosin	III	B	Moderado	Estimulación receptor 1 beta 1 con incremento de renina aldosterona	Intermedio o retrasado
Antiarrítmicos					
Flecainida y Propafenona	III	A	Mayor	Inotrópico negativo y efectos proarrítmico	Intermedio o retrasado
Disopiramida	III	B			
Sotalol	III	A		Proarrítmico y bloqueo beta	
Dronedarona	III	A		Inotrópico negativo	
Hipoglucemiantes					
Glitazonas	III	A	Mayor	Posible bloqueante de calcio	Intermedio o retrasado
iDPP4	III	A	Mayor	Desconocido	Intermedio o retrasado
Saxagliptina					
Alogliptina					

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX: inhibidores de ciclooxigenasa; iDPP4: inhibidores dipeptidil peptidasa-4; RVS: resistencia vascular sistémica

3.5 Dispositivos implantables en IC-FEr

Cardiodefibrilador implantable en prevención secundaria y primaria de muerte súbita

El beneficio del implante de un cardiodesfibrilador (CDI) en pacientes que hayan padecido una taquicardia ventricular (TV) sostenida sintomática o recuperados de una fibrilación ventricular (FV) y disfunción ventricular ha sido demostrado y se acepta como recomendación clase I. (67)

Varios estudios han mostrado la disminución de mortalidad con el implante profiláctico del CDI en pacientes con IC. El estudio MADIT II, en pacientes con más de 40 días post IAM, CF I-IV y FEVI $\leq 30\%$ mostró reducción de la mortalidad total comparado con el tratamiento médico. (68) En cambio en el estudio DINAMIT no se demostró beneficio al implantar CDI en una población < 40 días post IAM y FEVI $\leq 35\%$. (69) En miocardiopatía no isquémica y FEVI $\leq 35\%$ el estudio DEFINITE tampoco mostró diferencias en la mortalidad total entre CDI y tratamiento médico. (70)

El estudio más grande, SCD HeFT, incluyó 2521 pacientes isquémicos y no isquémicos, con FEVI $\leq 35\%$, IC CF II/III y tratamiento médico óptimo aleatorizados a CDI vs amiodarona y un grupo placebo. Demostró disminución significativa de la mortalidad total en el grupo CDI, más notoria en aquellos con cardiopatía isquémica y en los que presentaban CF II. (71) Por ello se acepta la indicación Clase I A de CDI en prevención primaria en pacientes de etiología isquémica con FEVI $\leq 35\%$.

En la época de los estudios mencionados aún no estaba generalizado el mayor uso de BB, ARNI, iSGLT2 y la terapia de resincronización (TRC), que reducen la mortalidad súbita y no súbita. (72) Un ejemplo más reciente es el estudio DANISH, que incorporó 1116 pacientes con miocardiopatía no isquémica, CF II/III y FEVI $\leq 35\%$, aleatorizados a CDI y terapia óptima que incluyó el resincronizador y mayor uso de BB, IECA y ARM. La mortalidad total se redujo en forma no significativa en un 13%, pero hubo reducción significativa de la muerte súbita. En el análisis por subgrupos, se observó reducción significativa de la mortalidad total en el subgrupo < 68 años. El resultado obtenido fue independiente del uso de resincronizador. (73)

En miocardiopatía no isquémica la reducción de la mortalidad con las nuevas terapias, sumados a los resultados de estudios más modernos como el DANISH, llevan a la indicación de CDI a clase IIa. Es probable que la

RM con captación de gadolinio en miocardiopatía no isquémica, contribuya a seleccionar pacientes con mayor riesgo de muerte súbita al detectarse fibrosis miocárdica. (74)

En un metaanálisis que incluye estudios más recientes de pacientes con IC-FEr, a pesar de disminuir la frecuencia de muerte súbita se mantiene el beneficio del CDI. (75)

En algunas miocardiopatías, la identificación de una alteración genética asociada a muerte súbita (LMNA/C, Filamina-C, desmosomopatías) aún con FEVI >35% y en ausencia de IC, puede ser indicación de CDI. Algunas de estas patologías son familiares y tienen una frecuente evolución a trasplante cardíaca. (76,77)

La cardiopatía chagásica, no fue incluida en ningún estudio prospectivo con CDI. Según el consenso de CDI de la SAC es considerada clase IIa en aquellos casos con IC CF II/III y FEVI ≤35%. Es de destacar que los pacientes implantados por TV sostenida en el Chagas tienen una fracción de eyección más alta que en otras cardiopatías. Es necesario desarrollar mejores *scores* de riesgo para seleccionar adecuadamente a los pacientes que puedan beneficiarse con un dispositivo.

Los estudios hasta acá citados emplearon CDI transvenoso, pero el CDI subcutáneo ha sido estudiado en diversos escenarios clínicos y en el estudio PRAETORIAN, que incluyó 876 pacientes para prevención primaria y secundaria, no fue inferior al transvenoso en el punto final de complicaciones y terapias inapropiadas. La tasa de desfibrilación también fue similar al transvenoso. Es de gran valor en accesos venosos complejos, infecciones de catéteres y jóvenes con cardiopatías genéticas. Por no poseer catéteres intracavitarios no debe ser implantado en aquellos con necesidad de estimulación. (78)

Las recomendaciones sobre el implante de CDI en IC-FEr se presentan en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Recomendaciones sobre el implante de CDI en IC-FEr

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con IC-FEr que presenten taquicardia ventricular sostenida o recuperados de fibrilación ventricular, sin causas reversibles identificables, >48 hs de IAM con expectativa y buena calidad de vida superior a un año.	I	A
– Pacientes con miocardiopatía isquémica, (>40 días Post IAM), IC en clase funcional II/III bajo TMO, FEVI ≤35% (≤30% con CF I), con expectativa y buena calidad de vida superior a un año.	I	A
– Pacientes con miocardiopatía No isquémica, IC en clase funcional II/III con TMO, FEVI ≤35%, con expectativa y buena calidad de vida superior a 1 año.	IIa	A
– Pacientes portadores de miocardiopatías genéticas (LMNA/C, Filamina-C, desmosomopatías) con FEVI <45%. Independientemente de la CF.	IIa	C
– Pacientes con cardiopatía chagásica, IC II/III bajo TMO y FEVI ≤ 35% con expectativa y buena calidad de vida superior a un año.	IIa	C
– No indicado en pacientes con miocardiopatía isquémica, FEVI ≤ 35% con <40 días post IAM.	III	A
– Pacientes con IC, FEVI ≤35% en Clase IV refractarios al tratamiento médico, a menos que se decida implantar un resincronizador o ir a trasplante.	III	C

CDI: Cardiodesfibrilador implantable; CF: clase funcional; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IC-FEr insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; TMO: tratamiento médico óptimo (cuádruple terapia a 3 meses).

Terapia de Resincronización (TRC)

La TRC constituye uno de los adelantos más importantes en pacientes con IC-FEr. Estudios iniciales como el MIRACLE mostraron mejoría en la CF, consumo de oxígeno, caminata de 6 minutos, calidad de vida y volúmenes ventriculares. (79)

Estudios de mayor tamaño, como el COMPANION y el CARE HF, demostraron en pacientes con IC, FEVI ≤35%, CF III/IV y QRS ≥120 mseg, la reducción de alrededor del 36% de la mortalidad y de internaciones por insuficiencia cardíaca. (80,81) El estudio RAFT, que incluyó pacientes similares pero en CF II/III redujo la mortalidad en un 25%. (82) El estudio REVERSE confirmó la mejoría en los parámetros de función y volúmenes ventriculares. (83) MADIT-CRT, el estudio más grande hasta hoy, incluyó pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica con CF I/II y disminuyó un 34% el punto final primario de mortalidad total y hospitalizaciones con TRC. (84) (**Tabla 11**).

Tabla 11. Estudios de Terapia de Resincronización cardíaca

Estudio	N	Miocardiopatía	CF	FEVI	QRS	Punto final primario
Miracle	453	Isq/no Isq	III/IV	≤35%	>130 mseg	CF/6 min/Calidad de vida
Companion	1520	Isq/no Isq	III/IV	≤35%	>120 mseg	MT/Hosp.
Care HF	813	Isq/no Isq	III/IV	≤35%	>120 mseg	MT/Hosp.
Reverse	610	Isq/no Isq	I/II	≤35%	>120 mseg	Hosp/FEVI/CF
Madit CRT	1820	Isq/no Isq	I/II	≤30%	>130 mseg	MT/Hosp
Raft	1798	Isq/no Isq	II/III	≤30%	>120 mseg	MT/Hosp

CF: clase funcional; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hosp: hospitalización; Isq: isquémico; MT: mortalidad total; QRS: duración del QRS en mseg; 6 min: Caminata de 6 minutos.

Este beneficio también se observó en metaanálisis que incluyeron pacientes en CF I-II. (85)

Dado que ningún estudio comparó en forma aleatorizada TRC sola vs TRC con CDI, se considera que la función de un CDI debe incorporarse si el paciente cumple con los criterios para este último.

Los resultados fueron más concluyentes en el grupo con bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) y QRS ≥150 mseg. En pacientes con solo una de estas condiciones el beneficio es de menor magnitud. Algunos metaanálisis han mostrado el valor del ancho del QRS por sobre el tipo de trastorno de conducción.

En el bloqueo de rama derecha hay controversias. Está presente en solo un 10% en los estudios. En el estudio MADIT-CRT no hubo beneficios en aquellos con bloqueo de rama derecha (BRD), excepto si se agregaba un PR ≥230 mseg.

El valor mínimo de ancho de QRS para implante de TRC se encuentra establecido en los 130 mseg. El estudio EchoCRT, en pacientes con QRS ≤130 mseg, FEVI ≤35%, CF III/IV y disincronía, se detuvo precozmente por aumento de mortalidad en el grupo TRC. (86) El estudio LESSER HEART, que incluyó pacientes con similares características pero con un QRS ≤120, tampoco demostró beneficios con la TRC. (87)

Resincronización cardíaca en fibrilación auricular

La FA es una arritmia prevalente en la IC. No todos los estudios incluyeron pacientes con FA; en los que los incluyeron y en los metaanálisis el beneficio persiste, pero es de menor magnitud que en ritmo sinusal, especialmente en la FA intermitente. Se debe a que los pacientes con FA reciben menor tasa de marcapaseo biventricular debido al control inadecuado de la respuesta ventricular; además, al haber latidos conducidos por la FA puede haber fusiones o pseudocapturas que limitan la TRC y dan una falsa sensación de alta tasa de estimulación. Porcentajes de estimulación por debajo del 92% se asocian a menor respuesta. En el estudio RAFT no hubo mejoría en aquellos con FA, pero la tasa de estimulación fue <90% en casi la mitad de los pacientes. Estudios observacionales y metaanálisis han mostrado que el beneficio se concentra en los que reciben ablación del nódulo AV dado que este procedimiento asegura el control de la FC con una tasa de estimulación ventricular >98%, límite éste, más adecuado para obtener los beneficios de la TRC (88-90).

Resincronización cardíaca en pacientes con necesidad de marcapasos

El deterioro progresivo de la función ventricular a partir de la estimulación del ventrículo derecho (VD) está bien documentado. El estudio DAVID mostró que una tasa de estimulación mayor al 40% se asociaba a peor pronóstico. (91) La mayor información proviene de estudios sobre ablación del nodo AV, en que la TRC es superior a la estimulación del VD, con mejoría de la CF, la función ventricular y calidad de vida. La mayoría de estos estudios no son aleatorizados.

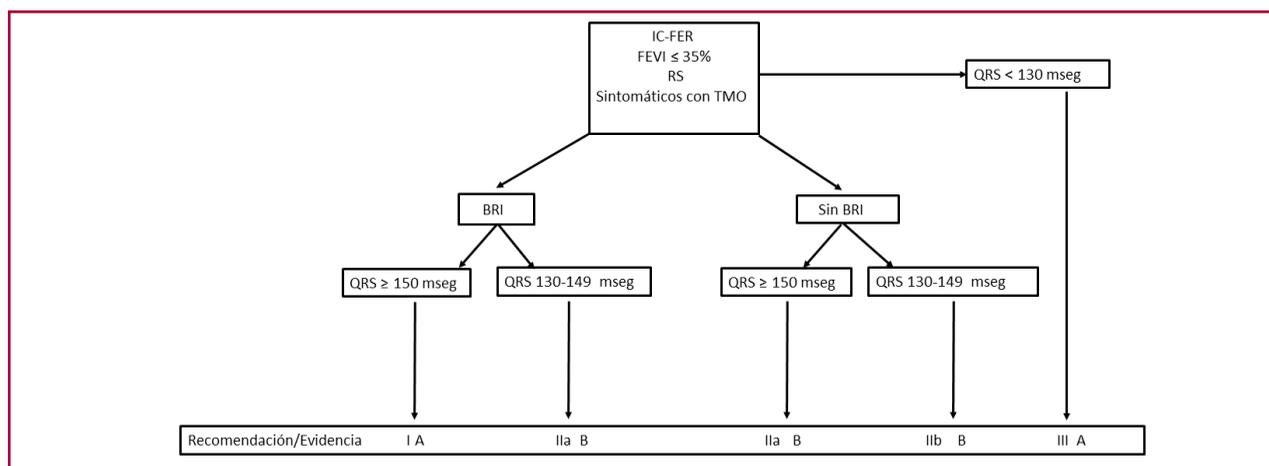
El único estudio prospectivo aleatorizado fue el Block HF, que evaluó pacientes con FEVI <50%, bloqueo AV con necesidad de estimulación y CF I-III, y los adjudicó aleatoriamente a TRC o marcapasos/CDI convencional. Se observó una reducción significativa del 26% del punto final primario (muerte, hospitalización y reducción del volumen de fin de sístole) a 3 años de seguimiento. (92)

La estimulación hisiana y de la rama izquierda no se incluyen aun aún en las guías internacionales, pero estudios iniciales muestran similares efectos sobre la remodelación ventricular y actualmente debería ser considerado ante una falla en el implante del catéter en el seno coronario. En el último consenso de TRC de la SAC, el marcapaseo hisiano se consideró como una indicación IIa en aquellos con bloqueo AV con FEVI <40% que requieran estimulación definitiva con una tasa de estimulación >40%. Las recomendaciones sobre el implante de TRC en IC-Fer se presentan en la **Tabla 12**. La **Figura 1** grafica las indicaciones en base al ancho del QRS y la presencia de BRI.

Tabla 12. Indicación de Terapia de Resincronización Cardíaca en Insuficiencia Cardíaca

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes en CF II-IV ambulatoria, RS, FEVI \leq 35% bajo TMO, QRS \geq 150 mseg con BRI.	I	A
– Pacientes en CF II-IV y FEVI \leq 35% bajo TMO, con requerimiento de marcapasos definitivo o con necesidad de recambio, en ritmo sinusal o FA, con una tasa estimada de estimulación ventricular $>$ 40%.	I	B
– Pacientes en CF III-IV, con FEVI \leq 35% bajo TMO, RS, QRS \geq 150 mseg, sin BRI	IIa	B
– Pacientes en CF II-IV ambulatoria, FEVI \leq 35% bajo TMO, RS, QRS 130-149 mseg con BRI	IIa	B
– Pacientes con FA, FEVI \leq 35%, que requieran estimulación por BAV o reúnan los criterios para TRC. Se requiere control de FC total con fármacos o ablación del NAV para optimizar la TRC	IIa	B
– Pacientes con FEVI \leq 35% que tienen implantado un MCP/CDI y se documenta agravamiento de la IC con $>$ 40% de estimulación ventricular	IIa	B
– Pacientes con FEVI \leq 50% con indicación de MCP del VD permanente debe considerarse la indicación de TRC	IIa	B
– Pacientes en CF II-IV ambulatoria, FEVI \leq 35% bajo TMO, RS, QRS 130-149 mseg sin BRI	IIb	B
– Pacientes en CF II-IV ambulatoria, FEVI \leq 35% bajo TMO, RS, QRS \leq 130 mseg, tengan o no disincronía por ecocardiograma	III	A

BAV: bloqueo aurículoventricular; BRI: bloqueo de rama izquierda; CDI: cardiodesfibrilador implantable; CF: clase funcional; Eco: ecocardiograma; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; mseg: milisegundos; MCP: marcapasos; NAV: nodo aurículoventricular; RS: ritmo sinusal; TMO: tratamiento médico óptimo (cuádruple terapia 3 meses); TRC: terapia de resincronización cardíaca; VD: ventrículo derecho.



BRI: Bloqueo completo de rama izquierda; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC-FER: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; RS: ritmo sinusal; TMO: tratamiento médico óptimo (cuádruple terapia 3 meses).

Fig. 1. Indicación de TRC según la duración del QRS y la presencia de BRI

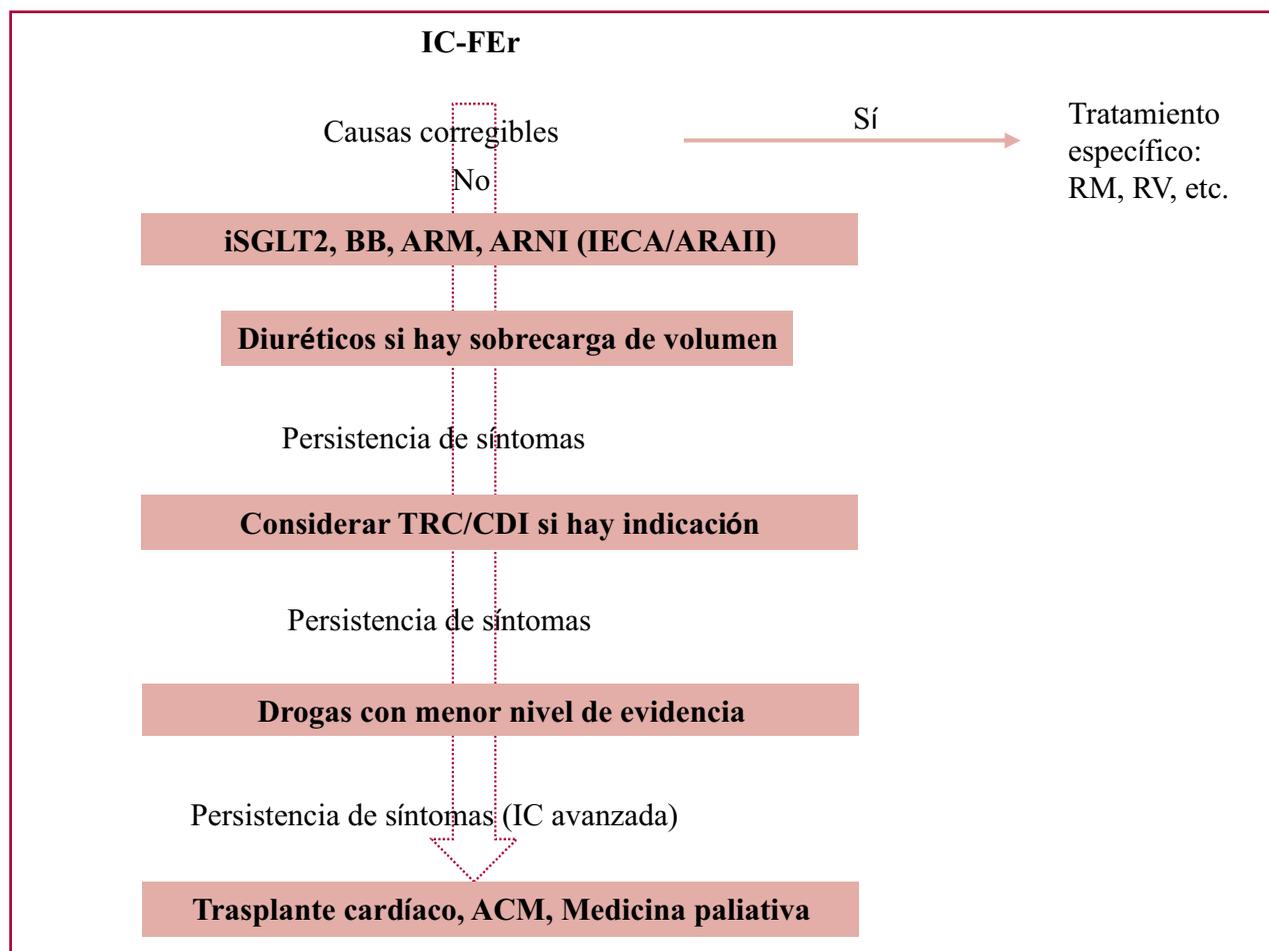
CONCLUSIONES

En el tratamiento farmacológico de la IC-FER existen drogas con un nivel de recomendación y fundamentalmente de evidencia, más elevado que en otras formas de IC y que apoyan su utilización. Estas drogas constituyen los pilares del tratamiento: (IECA/ARNI, BB, ARM e iSGLT2). Se propone una secuencia de iniciación de administración de las drogas fundamentales considerando sus contraindicaciones y precauciones con el propósito de poder administrar los cuatro tipos de drogas.

Existen otras drogas para casos específicos con un nivel de evidencia más bajo (ARA II, ivabradina, digoxina, quelantes de potasio, vericiguat).

Los dispositivos electrofisiológicos (TRC y CDI) tienen indicaciones bien establecidas para casos seleccionados, algunas de ellas con nivel de recomendación/evidencia IA.

La **Figura 2** resume el tratamiento de la IC-FER, considerando tratamiento farmacológico, terapia eléctrica y procedimientos quirúrgicos.



ACM: asistencia circulatoria mecánica; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI: inhibidores de la neprilina y los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; CDI: Cardiodesfibrilador implantable; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; RM: revascularización miocárdica; RV: reparación valvular. TRC: Terapia de resincronización cardíaca.

Fig. 2. Tratamiento de la IC-FEr

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>
2. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
3. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001>
4. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet Lond Engl.* 1993;342:821-8. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92693-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92693-N)
5. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273:1450-6. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520420066040>
6. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999;100:2312-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.23.2312>
7. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
8. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:79-85. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4733>
9. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Desai AS, Packer M, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Hypotensive Episodes Among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective

- Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004745. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004745>
10. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:333-40. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30087-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30087-6)
 11. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012272. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012272>
 12. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
 13. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation*. 2019;139:2285-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039331>
 14. Jering KS, Claggett B, Pfeffer MA, Granger C, Køber L, Lewis EF, et al. Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1040-8. <https://doi.org/10.1002/ehf.2191>
 15. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:17-25. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.4567>
 16. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010713>
 17. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, 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 Lond Engl*. 2003;362:767-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14283-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14283-3)
 18. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032292>
 19. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet Lond Engl*. 2009;374:1840-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61913-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61913-9)
 20. Dominiak M. [Commentary to the article: ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59]. *Kardiol Pol*. 2008;66:705-6; discussion 707.
 21. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008;372:1174-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61242-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61242-8)
 22. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation*. 1994;90:1765-73. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.4.1765>
 23. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999;353:9-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9)
 24. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF>
 25. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl*. 1999;353:2001-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2)
 26. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>
 27. Zhang X, Shen C, Zhai S, Liu Y, Yue WW, Han L. A meta-analysis of the effects of α -adrenergic blockers in chronic heart failure. *Exp Ther Med*. 2016;12:2489-96. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3657>
 28. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10:73-84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>
 29. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
 30. Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, Voors AA, Van Spall HGC, Ter Maaten JM, et al. Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2022;145:693-712. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.052792>
 31. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
 32. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2001;15:79-87. <https://doi.org/10.1023/A:1011119003788>
 33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
 34. Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014908. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014908>

35. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>
36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
37. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
38. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
39. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet Lond Engl*. 2020;396:819-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
40. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:243-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.008>
41. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
42. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, Angermann CE, Biegus J, Blatchford J, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:826-34. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2137>
43. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
44. McMurray JJV, Docherty KF. Insights into foundational therapies for heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2022;45 Suppl 1:S26-30. <https://doi.org/10.1002/clc.23847>
45. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Vaduganathan M, Petrie MC, Desai AS, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43:2573-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac210>
46. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:503-11. <https://doi.org/10.1002/ehfj.496>
47. Faridi KF, Dayoub EJ, Ross JS, Dhruva SS, Ahmad T, Desai NR. Medicare Coverage and Out-of-Pocket Costs of Quadruple Drug Therapy for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2516-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.031>
48. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:872-81. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2206>
49. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1178-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.059>
50. Eid PS, Ibrahim DA, Zayan AH, Elrahman MMA, Shehata MAA, Kandil H, et al. Comparative effects of furosemide and other diuretics in the treatment of heart failure: a systematic review and combined meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2021;26:127-36. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10003-7>
51. Paul S. Balancing diuretic therapy in heart failure: loop diuretics, thiazides, and aldosterone antagonists. *Congest Heart Fail Greenwich Conn*. 2002;8:307-12. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2002.00700.x>
52. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl*. 2010;376:875-85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1)
53. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934>
54. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, 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;314:1547-52. <https://doi.org/10.1056/NEJM198606123142404>
55. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801>
56. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJV. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2004;10:155-64. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2003.12.005>
57. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115:901-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.013>
58. Wang X, Luo Y, Xu D, Zhao K. Effect of Digoxin Therapy on Mortality in Patients With Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:731135. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.731135>
59. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4451>
60. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:660-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.060>
61. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
62. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384:105-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>
63. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:820-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq502>

64. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2223-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15688>
65. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J*. 2022;43:4362-73. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac401>
66. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e32-69. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000426>
67. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21:2071-8. <https://doi.org/10.1053/ehj.2000.2476>
68. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474>
69. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041489>
70. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033088>
71. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>
72. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377:41-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609758>
73. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
74. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5:28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017>
75. Gama F, Ferreira J, Carmo J, Costa FM, Carvalho S, Carmo P, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators in Trials of Drug Therapy for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015177. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015177>
76. Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbatì G, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1480-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.072>
77. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16:e301-72. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
78. Sato T, Nojiri A. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med*. 2021;384:678. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2034917>
79. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013168>
80. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
81. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
82. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009540>
83. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027>
84. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>
85. Tu R, Zhong G, Zeng Z, Wu W, Wu H, Cao X, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25:331-40. <https://doi.org/10.1007/s10557-011-6313-9>
86. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369:1395-405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306687>
87. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and a QRS Complex <120 Milliseconds. *Circulation*. 2013;127:873-81. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001239>
88. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1160-5. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.50062.x>
89. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2012;14:1490-7. <https://doi.org/10.1093/europace/eus193>
90. Kalscheur MM, Saxon LA, Lee BK, Steinberg JS, Mei C, Buhr KA, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with intermittent atrial fibrillation or atrial flutter in the COMPANION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14:858-65. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.024>
91. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288:3115-23. <https://doi.org/10.1001/jama.288.24.3115>
92. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368:1585-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210356>

4. INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN LEVEMENTE REDUCIDA

4.1 Introducción

Los pacientes con IC-FElr (FEVI: 41-49%) representan un grupo heterogéneo que no ha sido bien representado, o abordado específicamente en los ensayos clínicos de intervención. (1,2) Los estudios que evaluaron esta cohorte de pacientes en un momento determinado, mostraron un pronóstico favorable en comparación con la IC-FEp y una supervivencia similar a la de los pacientes con IC-FEp. Aquellos pacientes con IC-FElr que muestran mejoría de la FEVI, tuvieron mejor evolución. (3,4) Si bien las categorías de IC son útiles para guiar a los médicos con respecto al manejo y el pronóstico, los pacientes pueden cambiar de categoría con frecuencia (1). Las características de los pacientes con IC-FElr pueden verse en la **Tabla 1**. (5-8)

Tabla 1. Características de pacientes con IC-FElr

	IC-FEr	IC-FElr	IC-FEp
Edad	↑	↑↑	↑↑↑
Mujeres	↓↓	↓	↑
Cardiopatía isquémica	↑↑↑	↑↑↑	↑
Fibrilación auricular	↑	↑↑	↑↑↑
HTA	↑	↑↑	↑↑↑
Enfermedad renal crónica	↑↑	↑↑	↑↑↑
Niveles de PN	↑↑↑	↑	↑

HTA: hipertensión arterial; IC-FElr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; IC-FEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; PN: péptidos natriuréticos

4.2 Tratamiento farmacológico

Digoxina

No existe evidencia firme o datos suficientes sobre la utilización en este grupo de pacientes. Su uso en IC-FElr se evaluó en un análisis retrospectivo del estudio DIG, donde las tasas de eventos en pacientes con IC-FElr se acercaron a las de IC-FEp, con un efecto intermedio sobre la hospitalización por IC y la mortalidad relacionada con IC, por lo que podría considerarse como coadyuvante para un posible mejor manejo de síntomas. (9) Continúa siendo utilizada para control de la frecuencia cardíaca en fibrilación auricular, en aquellos pacientes que no toleran betabloqueantes.

Diuréticos

Los diuréticos son la primera línea de tratamiento en IC con signos de congestión, aunque su eficacia es incierta. Parecen reducir el riesgo de empeoramiento de la enfermedad y mejorarían la capacidad al ejercicio. Algunos estudios pequeños de finales del siglo XX sugieren reducción del riesgo de muerte y de empeoramiento, con respecto a placebo. (10)

Antagonistas del sistema renina angiotensina

No hay estudios específicos sobre los IECA o ARA II en pacientes con IC-FElr a pesar de una alta utilización de acuerdo con datos de registros y cuya evidencia es en IC-FEr. (7,8) Un análisis post hoc del Programa CHARM evaluó el impacto de candesartán en pacientes con IC-FElr en muerte cardiovascular o internación por IC. Durante un seguimiento medio de 2,9 años, el candesartán redujo la incidencia del resultado primario en los pacientes con IC-FElr en 24%. (11)

La evidencia específica sobre el efecto de los IECA en la IC-FElr es escasa. En un análisis post hoc del estudio PEACE, el trandolapril mejoró la supervivencia y un compuesto de muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en comparación con el placebo en pacientes con IC-FElr, aunque no redujo la muerte cardiovascular ni la hospitalización por IC. (12) En base a la información citada se considera que tanto los IECA como los ARAII podrían ser beneficiosos en el tratamiento de pacientes con IC-FElr.

Inhibidores de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina II

El estudio PARAGON HF (sacubitril/valsartán vs valsartán en pacientes con FEVI >45%) no demostró beneficio significativo de ARNI en comparación con ARAII en el compuesto de mortalidad cardiovascular o internación por IC, aunque en la evaluación por subgrupos, aquellos con FEVI ≤57%, presentaron un beneficio potencial para el resultado compuesto sobre todo en mujeres, con una disminución del objetivo compuesto en un 27%. (13)

Un análisis combinado de los estudios PARADIGM-HF y PARAGON-HF muestra que el sacubitril/valsartán, comparado con otros inhibidores del SRAA, tiene un efecto beneficioso, especialmente en hospitalización por IC, en los pacientes con IC-FEIr, y que el mismo se extiende hasta una FEVI de 55%. (14)

Se puede considerar así, el tratamiento con ARNIs para los pacientes con IC-FEIr.

Betabloqueantes

Un metaanálisis que incluyó 575 pacientes con IC-FEIr sugiere que el efecto de los BB en la IC-FEIr y ritmo sinusal es similar al visto en la IC-FEr, con aumento de la FEVI y una reducción absoluta del 4,7% de la mortalidad cardiovascular en ritmo sinusal, significativa a pesar del número relativamente bajo del ensayo, con un número necesario a tratar (NNT) de 21. (15) En pacientes con cardiopatía isquémica, el aumento de la FEVI fue menor pero el beneficio en mortalidad fue similar que en aquellos con causa no isquémica. Contrariamente, en un análisis del registro sueco los BB se asociaron a menor mortalidad en presencia de enfermedad coronaria, sugiriendo similitudes con pacientes coronarios e IC-FEr. (16) Pacientes con ritmo sinusal o FA tuvieron similar aumento de la FEVI, pero no se observó evidencia consistente de beneficio pronóstico para aquellos con FA. (15)

El nebivolol, en el estudio SENIORS redujo la variable combinada de muerte por cualquier causa o ingresos cardiovasculares en toda la población del estudio. (17)

Pacientes con IC-FEIr pueden tener otra indicación cardiovascular para el uso de BB, por lo que su uso puede ser considerado.

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides

Estos fármacos no lograron demostrar beneficio clínico en pacientes con FEVI >40%. (18) El estudio TOPCAT en pacientes con FEVI ≥45%, no demostró un beneficio clínico significativo en un punto final combinado de muerte CV/muerte súbita abortada/internaciones por IC, si bien en el análisis de cada componente por separado hubo una reducción significativa en la internación por IC. (19) Pacientes con clínica de IC y BNP elevado (>100 pg/mL) se beneficiaron con el tratamiento. En la cohorte de pacientes con FEVI <50% se observó una tendencia favorable en el punto final combinado (muerte CV/internación por IC/Muerte súbita abortada). Un metaanálisis de Xiang y cols. demuestra beneficios en línea con lo demostrado por el estudio TOPCAT, centrados principalmente en reducción de internaciones por IC pero no en mortalidad. (20) Se debe tener en cuenta las contraindicaciones: potasio sérico mayor que 5,5 mEq/l, el *clearance* menor de 30 ml/min/1,73 m² o una creatinina ≥2,5 mg/dL. (21)

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Dos grandes estudios exploraron el efecto de las gliflozinas en pacientes con IC y FEVI >40%. El estudio EMPEROR Preserved (22) comparó empagliflozina en dosis de 10 mg diarios con placebo, y su punto final primario fue un compuesto de muerte CV u hospitalización por IC. Fueron puntos finales secundarios el total de las hospitalizaciones por IC, y la pendiente de caída del filtrado glomerular. Todos los puntos finales fueron alcanzados: el punto final primario, con un HR 0,79, IC 95% 0,69-0,90; el total de las hospitalizaciones por IC, con HR 0,73, IC 95% 0,61-0,88, y la caída del filtrado glomerular, con una diferencia a favor de la droga de 1,36 mL/min/1,73m². No hubo reducción de la muerte CV ni de la muerte por todas las causas. De 5988 pacientes incluidos, 1983 (el 33,1%) tenía FEVI 41-49%. En ellos se verificó una reducción el punto final primario (HR 0,71, IC 95% 0,57-0,88) y del total de las hospitalizaciones por IC (HR 0,57, IC 95% 0,42-0,99). Si bien un punto final renal clínico basado en una caída del filtrado glomerular ≥40% no fue diferente entre droga y placebo, en un análisis *post hoc* (23) los pacientes con FEVI 41-49% tuvieron una significativa reducción de un punto final basado en una caída del filtrado glomerular ≥50% o muerte de origen renal (HR 0,41, IC 95% 0,20-0,85).

En el estudio DELIVER (24) pacientes con IC y FEVI >40% fueron adjudicados aleatoriamente a dapagliflozina en dosis de 10 mg diarios o placebo. El punto final primario fue un compuesto de muerte CV o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita urgente a guardia). El mismo fue significativamente menor en la rama dapagliflozina (HR 0,82, IC 95% 0,73-0,82). De los 6263 pacientes incluidos, 2111 (el 33,7%) tenían FEVI 41%-49%. En ellos el punto final primario fue alcanzado con HR 0,87 (IC 95% 0,72-1,04) sin evidencia de interacción con las categorías de FEVI mayor. En un metaanálisis de ambos estudios, (25) el tratamiento con iSGLT2 redujo el punto final combinado muerte cardiovascular u hospitalización por IC (HR 0,78, IC95% 0,67-0,90).

En la **Tabla 2** se resumen las recomendaciones de tratamiento en IC-FEIr.

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– iSGLT2: En pacientes con IC-FElr se recomienda el uso de iSGLT2 para disminuir el riesgo de hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular	I	A
– Diuréticos: En pacientes con IC-FElr y estado de congestión se recomienda la utilización de diuréticos para el alivio de signos y síntomas.	I	C
– BB: En pacientes con IC-FElr podría considerarse la utilización de un BB para reducir el riesgo de hospitalizaciones y muerte.	Ila	C
– ARM: En pacientes con IC-FElr podría considerarse la utilización de un ARM para reducir el riesgo de hospitalizaciones y muerte.	Ila	C
– ARNI: En pacientes con IC-FElr podría considerarse la utilización de ARNI para reducir el riesgo de hospitalizaciones y muerte.	Ila	C
– IECA: En pacientes con IC-FElr, cuando no sea posible el uso de ARNI, se recomienda el uso de IECA para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte	Ila	C
– ARA II: En pacientes con IC-FElr que desarrollan tos o angioedema por IECA y cuando no sea posible el uso de ARNI, se recomienda reemplazarlos por un ARA II para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte	Ila	C

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI: inhibidores de la neprilina y los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; IC-FElr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

4.3 Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mejorada

Actualmente se reconoce que la FEVI puede mejorar en un subgrupo de pacientes con IC-FElr que reciben tratamientos y dispositivos basados en la evidencia. En estos casos puede llevar a una normalización completa de la FEVI (>50%) o parcial (40 a 50%). Las estimaciones de la incidencia de mejoría de la FEVI son variables. (26)

Los aumentos de la FEVI pueden darse espontáneamente en algunas miocardiopatías dilatadas, pero generalmente ocurren con el uso de terapia médica y dispositivos basados en las guías. El subgrupo de pacientes con IC-FEm es clínicamente diferente al de los pacientes con IC-FEp. (26) Dado su complejidad y heterogeneidad, hay poco consenso con respecto a su manejo.

Remodelado inverso y recuperación de la función ventricular

Las mejoras en la FEVI se asocian a una disminución del volumen telediastólico del VI (remodelado inverso), con restauración del tamaño de los miocitos cardíacos y una geometría del VI más normal, asociándose a una mejor contractilidad de los miocitos y de la cámara del VI. (26) El remodelado inverso se asocia a menos internaciones por IC y disminución de la mortalidad cardiovascular, existiendo correlación directa entre extensión del remodelado inverso y mejora de la supervivencia cardíaca. (27) En las **Tablas 3 y 4** se resumen los cambios que se producen frente al remodelado inverso y cómo inciden los tratamientos. (26-30)

Tabla 3. Cambios moleculares en remodelado inverso.

Expresión genética	Normalización de la transcripción génica relacionada con la contractilidad de miocitos. Cambios relacionados con la matriz extracelular	Ocurre antes que los cambios relacionados con la matriz extracelular. Retorno de la función para revertir cambios de la geometría ventricular.
Cambios moleculares en múltiples niveles	Pueden permanecer desregulados en corazones con remodelado inverso a pesar de mejoría de anomalías estructurales y funcionales.	

Tabla 4. Características de pacientes con IC-FEIr

	Betabloqueantes	IECA	ARAI	ARM	DAVI	TRCACM	Edad
Defectos miocitarios							
Hipertrofia	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Expresión genes fetales	↓	↓	↓	SD	↓	↓	↓
Miocitosis	↓	SD	SD	SD	↓	SD	SD
Desensibilización betaadrenérgica	↓	↓	↓	SD	↓	↓	↓
Acople excitación-contracción	↑	↑	↑	SD	↑	↑	↑
Proteínas citoesqueléticas	SD	SD	SD	↑	↑	SD	↑
Defectos miocárdicos							
Apoptosis miocitaria	↓	↓	↓	SD	↓	↓	↓
Activación de las metaloproteinasas de la matriz	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Fibrosis	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓
Angiogénesis	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Dilatación del VI	↓	E	E	E	↓	↓	↓

Modificado de Wilcox et al. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2020;76: 719-734

ACM:asistencia circulatoria mecánica; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; E: estabilizada; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; SD: sin datos; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VI: ventrículo izquierdo

El remodelado inverso del VI con recuperación de la función puede observarse en diferentes entornos clínicos, generalmente luego de la resolución de la noxa que la incitó. (26)

En estudios de IC-FEIr, la incidencia estimada de remodelado inverso oscila entre el 26% y el 46%. Algunos de los predictores de remodelado inverso se describen en la **Tabla 5.** (31)

Tabla 5. Variables predictoras de remodelado inverso

Categoría	Predictor
Parámetros clínicos	Causa no isquémica Menor duración de la IC Mujeres No BRI BRI en TRC
Tratamientos	Betabloqueantes IECA/ARAI/ARNI Antagonistas mineralocorticoides TRC
Imágenes (ecocardiograma/RMC)	FEVI baja, diámetros del VI más grandes Mayor contractilidad en imágenes de <i>strain</i> Disincronía VI, menores volúmenes de VI, reserva contráctil de VI preservada, menor regurgitación mitral, menores dimensiones de AI, geometría y función ventricular derecha preservada. Ausencia de realce tardío
Biomarcadores	NT-proBNP bajo Troponina baja

Modificado de Aimó et al. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2019; 7 :782-794.

AI: aurícula izquierda; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARNI: inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II; BRI: bloqueo de rama izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; RMC: resonancia magnética cardíaca; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VI: ventrículo izquierdo.

Manejo farmacológico

Este subgrupo de pacientes tiene riesgo de internaciones por IC y muerte comparados con pacientes sin IC. A pesar del remodelado inverso del VI, e incluso con la normalización de la FEVI y el tamaño ventricular, esta mejoría representa una remisión en vez de una verdadera curación. Aún no está claro el tratamiento clínico de esta población por falta de datos contundentes. (26)

La evidencia de la utilización de IECA/ARAII en estudios como el SOLVD y el subestudio ecocardiográfico del estudio V-HeFT, muestran que los mismos permiten un remodelado inverso y la regresión de la dilatación e hipertrofia miocárdica. (32) Un estudio de Enzan y cols. valida los efectos de IECA y ARA II en la recuperación de la disfunción cardíaca, pero sin contar con información sobre mortalidad, eventos cardiovasculares o reingresos por IC. Este estudio muestra una mayor recuperación con ARAII. Esta superioridad no fue demostrada en otros estudios como ELITE II, el ensayo VALIANT, el estudio OPTIMAAL y el Registro Sueco de Insuficiencia Cardíaca, en términos de supervivencia. (33)

En el estudio DELIVER (24) un 18% de los pacientes incluidos tenían IC-FEm. Comparados con el resto, los pacientes con IC-FEm eran más frecuentemente hombres, con más antecedente de infarto de miocardio y menos fibrilación auricular. Tenían historia más prolongada de IC, mayor uso inicial de ARNI (12% vs 3%), ARM (48% vs 37%) y cardiodefibrilador implantable (5% vs 1%). Su FEVI era menor (media de 50% vs 55%), pero los valores de NT-proBNP similares. (34) El efecto sobre el punto final primario fue similar al logrado en aquellos que tuvieron siempre FEVI >40%. (35)

Retiro de tratamiento farmacológico

El ensayo piloto TRED-HF probó en pacientes con mejoría de la FEVI de <40% a >50%, volumen telediastólico del VI normalizado y NT-proBNP <250 ng/L luego de tratamiento óptimo, que aquellos a los que se les retiró gradualmente el tratamiento médico dirigido por guías, presentaron a los 6 meses, mayor tasa de recurrencia de IC (caída de la FEVI >10%, a un valor <50%, aumento en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo >10% del valor normal, una duplicación del NT-proBNP a >400 ng/L, o evidencia clínica de IC) que aquellos que continuaron con el tratamiento, si bien no hubo muertes. (36) Esta recurrencia se produjo durante meses, y no inmediatamente luego de suspendido el tratamiento. La recomendación sobre los diuréticos es el cese de estos si esto es bien tolerado. (37) Ante la incertidumbre de continuar con el tratamiento, se debería mantener el mismo debido a la observación clínica de que, entre pacientes que experimentan recaída y disminución de la FEVI, existe mayor probabilidad de lesión de miocitos y una disminución de la capacidad para volver a recuperar la FEVI.

Dispositivos

En aquellos pacientes que requirieron un cardiodesfibrilador para prevención primaria de muerte súbita cuando tenían FEVI ≤35% no queda claro si continúan beneficiándose del tratamiento luego de mejorar la FEVI. En estos casos el mayor tiempo transcurrido con FEVI reducida podría ser un marcador de riesgo. Aquellos pacientes con mejoría de la FEVI tendrían un riesgo arrítmico persistente, mostrando una tasa anual de 3,3% de tratamiento adecuado del CDI en aquellos con FEVI ≥45%. (38) Por otro lado, pacientes en los que la FEVI mejoró durante el seguimiento, tuvieron beneficio en la mortalidad, similar a aquellos en los que ésta se mantuvo ≤35%. (39)

Dado que no hay evidencia concluyente, los datos respaldarían el cambio del generador cuando se requiera en pacientes con IC-FEm, especialmente si la miocardiopatía se asocia a alguna mutación genética nociva asociada a alto riesgo de arritmias, si se documentan antecedentes de descargas apropiadas o ECG anormal.

Por otro lado, la TRC en general debe mantenerse, debido a que la asincronía eléctrica y el remodelado previo reaparecen con la pérdida de la resincronización. (40-42)

Seguimiento de pacientes con IC-FE mejorada.

Luego de la estabilidad durante al menos un año, existen algunas recomendaciones para el seguimiento que se resumen en la **Figura 1**. (26)



Modificado de Wilcox et al. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2020; 76:719-34. ECG: electrocardiograma; RMC: resonancia magnética cardíaca.

Fig. 1. Recomendaciones de intervalos de seguimiento en IC-FEm

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghimire A, Fine N, Ezekowitz JA, Howlett J, Youngson E, McAlister FA. Frequency, predictors, and prognosis of ejection fraction improvement in heart failure: an echocardiogram-based registry study. *Eur Heart J*. 2019 Jul 1;40(26):2110-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz233>
2. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, Vazquez R, Delgado-Jimenez J, Alvarez-Garcia J, et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;240:265-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.032>
3. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1597-605. <https://doi.org/10.1002/ejhf.879>
4. Miller RJH, Nabipoor M, Youngson E, Kotrri G, Fine NM, Howlett JG, et al. Heart failure with mildly reduced ejection fraction: retrospective study of ejection fraction trajectory risk. *ESC Heart Fail*. 2022;9:1564-73. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13869>
5. Zhu K, Ma T, Su Y, Pan X, Huang R, Zhang F, et al. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction: Every Coin Has Two Sides. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:683418. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.683418>
6. Srivastava PK, Hsu JJ, Ziaei B, Fonarow GC. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17:1-8. <https://doi.org/10.1007/s11897-019-00451-0>
7. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:100-16. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00605-5>
8. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiane M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768-77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064>
9. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1139-45. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1160>
10. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82:149-58. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00600-3)
11. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-9. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1149>
12. Alzahrani T, Tiu J, Panjraht G, Solomon A. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on clinical outcomes in patients with ischemic cardiomyopathy and midrange ejection fraction: a post hoc subgroup analysis from the PEACE trial. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12:351-9. <https://doi.org/10.1177/1753944718809266>
13. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5:471-82. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.04.013>
14. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141:352-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586>
15. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564>
16. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1624-34. <https://doi.org/10.1002/ejhf.945>
17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>
18. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021;42:152-61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>
19. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
20. Xiang Y, Shi W, Li Z, Yang Y, Wang SY, Xiang R, et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14967. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014967>
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
22. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61.
23. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiane M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:190-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.048>
24. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1217-25. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2249>
25. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2022;400:757-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
26. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:719-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.075>
27. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:392-406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.011>

28. Weinheimer CJ, Kovacs A, Evans S, Matkovich SJ, Barger PM, Mann DL. Load-Dependent Changes in Left Ventricular Structure and Function in a Pathophysiologically Relevant Murine Model of Reversible Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004351. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004351>
29. Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodeling and myocardial recovery in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:83-96. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.139>
30. Margulies KB, Matiwala S, Cornejo C, Olsen H, Craven WA, Bednarik D. Mixed messages: transcription patterns in failing and recovering human myocardium. *Circ Res.* 2005;96:592-9. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000159390.03503.c3>
31. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7:782-94. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.06.004>
32. Hellawell JL, Margulies KB. Myocardial reverse remodeling. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:172-81. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00247.x>
33. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Tohyama T, Funakoshi K, Higo T, et al. The use of angiotensin II receptor blocker is associated with greater recovery of cardiac function than angiotensin-converting enzyme inhibitor in dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2022;9:1175-85. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13790>
34. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail.* 2022;10:184-97.
35. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387:1089-98.
36. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2019;393:61-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)
37. Wilcox J, Yancy CW. Stopping medication for heart failure with improved ejection fraction. *Lancet Lond Engl.* 2019;393:8-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32825-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32825-3)
38. Smer A, Saurav A, Azzouz MS, Salih M, Ayan M, Abuzaid A, et al. Meta-analysis of Risk of Ventricular Arrhythmias After Improvement in Left Ventricular Ejection Fraction During Follow-Up in Patients With Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators. *Am J Cardiol.* 2017;120:279-86. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.020>
39. Adabag S, Patton KK, Buxton AE, Rector TS, Ensrud KE, Vakil K, et al. Association of Implantable Cardioverter Defibrillators With Survival in Patients With and Without Improved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:767-74. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1413>
40. Thomas IC, Wang Y, See VY, Minges KE, Curtis JP, Hsu JC. Outcomes following implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in patients with recovered left ventricular systolic function: The National Cardiovascular Data Registry. *Heart Rhythm.* 2019;16:733-40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.005>
41. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation.* 2002 Jan 29;105:438-45. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102623>
42. Proclemer A, Muser D, Facchin D. What We Can Learn from "Super-responders." *Heart Fail Clin.* 2017;13:225-32. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.07.018>

5. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA

5.1 Introducción

Definir y tratar la IC-FEp ha sido difícil durante las últimas décadas. Es complejo establecer el punto de corte de FEVI dado que es variable en relación con el sexo, edad, etnia y su medición está sometida a las variaciones del propio método. Los pacientes con IC-FEp son predominantemente añosos, de sexo femenino, con fibrilación auricular, hipertensión arterial, y con más comorbilidades (insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad, entre otras) que los pacientes con IC-FEr. (1,2)

En relación con las distintas drogas que a continuación detallaremos cabe destacar que con la mayoría de ellas no se han realizado estudios con resultados positivos en términos de reducción de morbimortalidad y que la mayoría de dichos estudios incorporaron pacientes con FEVI $\geq 40\%$, siendo considerada actualmente una FEVI $\geq 50\%$ para definir a esta población. Pareciera existir un mayor beneficio de estas drogas cuanto menor es la FEVI, como se describe en la población de IC-FEr. Es importante abordar el tratamiento de los pacientes con IC-FEp a través del control de los factores de riesgo, evaluación de la etiología, los distintos fenotipos y el manejo de las comorbilidades. Esto incluye el control adecuado de la hipertensión arterial, ritmo o frecuencia en fibrilación auricular y el tratamiento de la isquemia si correspondiera.

5.2 Tratamiento no farmacológico

Previo al tratamiento farmacológico es clave que se cumpla con algunas medidas no farmacológicas como acceso al control y seguimiento médico social y sanitario, así como provisión de medicación y facilitar la adherencia al tratamiento, el acceso a vacunas (antigripal, neumocóccicas y COVID-19) con claro beneficio en disminución de muerte e internaciones, búsqueda de comorbilidades cardiovasculares (CV) y no CV. Seguimiento dietario y reducción ponderal en los pacientes con obesidad y metabopatías, así como ejercicios físicos aeróbicos moderados (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tratamiento no farmacológico en pacientes con IC-FEp

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda la búsqueda y tratamiento de comorbilidades CV y no CV	I	C
– Se recomienda incluir a los pacientes con IC en un programa de atención multidisciplinaria para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad	I	C
– Se recomienda la vacunación contra influenza y antineumocócica en pacientes con IC-FEp	Ila	B

CV: cardiovasculares; IC: insuficiencia cardíaca

5.3 Tratamiento farmacológico

Terapias de descongestión en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

La disnea, resultado del aumento del volumen en el circuito pulmonar, es el síntoma más común en la IC-FEp y el buen manejo de la congestión pulmonar previene internaciones por IC como se ha demostrado en estudios de monitoreo telemétrico de la presión de la arteria pulmonar. (3) Por este motivo, los diuréticos son la terapia más ampliamente usada y recomendada en guías previas, aunque solo basado en pequeños estudios no aleatorizados y en la práctica clínica empírica. (4-7) Paradójicamente, existe muy escasa evidencia que evalúe el tipo o combinaciones de diuréticos en esta población. (8) Por otro lado, se ha destacado el riesgo del uso exagerado de diuréticos, probablemente asociado al aumento en la activación del sistema renina angiotensina aldosterona. (9,10) Este problema parece estar magnificado en los pacientes con fracción de eyección conservada que son sometidos a estrategias de descongestión agresiva en la descompensación aguda. (11)

Los diuréticos de asa son el tipo de terapia más comúnmente usada en esta población, aunque los tipos, estrategias y dosis de estas drogas están basados en información empírica. En una cohorte mayoritariamente con fracción de eyección conservada, Mayusama y col. demostraron en el primer estudio aleatorizado que los diuréticos de asa de larga vida media son mejores que la furosemida (de vida media corta) en términos de muerte cardiovascular y nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. (12) Existe un solo estudio con tiazidas que demostró la mejoría de algunos parámetros ecocardiográficos y de biomarcadores en una población con hipertensión arterial y disfunción diastólica. (13)

Los datos derivados de la inspección clínica parecieran ser tan útiles como la terapia guiada por péptidos natriuréticos, aunque las nuevas tecnologías de monitoreo telemétrico ya mencionadas pueden aportar a la detección precoz del aumento de la volemia que precede a la descompensación. (3,14,15)

Inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona y del sistema nervioso simpático

Los ensayos clínicos con inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) no han mostrado disminución de mortalidad en pacientes con IC-FEp. El ensayo PEP-CHF comparó perindopril con placebo en pacientes con IC y FEVI >40%. En este estudio el compuesto de mortalidad e internación por insuficiencia cardíaca fue neutro, sin embargo, hubo una reducción en la internación por IC, así como la mejora en clase funcional y distancia de la prueba de caminata de 6 minutos. (16)

Dos estudios fueron realizados con bloqueadores de los receptores de angiotensina. El estudio I-PRESERVE, comparó irbesartán con placebo en pacientes con IC y FEVI > 45% y el CHARM-Preserved comparó candesartán con placebo en pacientes con IC y FEVI >40%. En I-PRESERVE el resultado primario de muerte por todas las causas o internación de causa cardiovascular fue similar entre los grupos de tratamiento. (17) En el estudio CHARM-Preserved la mortalidad cardiovascular fue idéntica en los 2 grupos. Las internaciones por IC fueron menores en el brazo de candesartán, con una significación estadística marginal. (18) Interesantemente, el análisis *post hoc* mostró que la mejora en los resultados con candesartán fue mayor cuanto más baja fue la FEVI. (19)

Sin embargo, los ensayos clínicos contemporáneos han demostrado que la mayoría de los pacientes con IC-FEp son tratados con inhibición del SRAA, lo que sugiere que se utilizan para comorbilidades tales como hipertensión, enfermedad renal o diabetes.

El ensayo SENIORS probó el nebivolol en pacientes con IC y mostró una modesta reducción general en la mortalidad por todas las causas o hospitalización cardiovascular. Sin embargo, solo el 15% de los pacientes del ensayo tenían una FEVI >50%. (20)

En la rama Americas del estudio TOPCAT, se ha sugerido que el bloqueo beta podría ser perjudicial en pacientes con IC-FEp; los pacientes con FEVI >50% tratados con betabloqueantes (BB) tuvieron mayor riesgo de internación por IC; en contraposición, los BB no se asociaron con aumento en la mortalidad por enfermedad cardiovascular. (21)

Recientemente se publicó el ensayo comparativo RATE-AF entre digoxina y BB en pacientes con IC-FEp y FA; ambos tuvieron comparable reducción de la FC y cambio en la calidad de vida a 6 meses. Sin embargo, la

digoxina mejoró la clase funcional de NYHA con reducción significativa en los valores de NT-proBNP y mejoría de algunos aspectos de la calidad de vida a 12 meses y con menos efectos adversos en la comparación con los BB. (22)

Inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II

La evaluación de los inhibidores de la neprilisina y receptores de la angiotensina II (ARNI), como la combinación sacubitril/valsartán, en pacientes con IC-FEp se inició formalmente con el estudio PARAMOUNT. Se trató de un ensayo en fase 2, que evaluó 301 pacientes con IC-FEp y clase funcional NYHA II-III, aleatorizados a ARNI vs. valsartán. Sus resultados fueron positivos dado que el tratamiento con ARNI redujo significativamente las concentraciones de NT-proBNP en comparación con valsartán. (23,24)

En el estudio PARAGON-HF, fase III, se comparó ARNI frente a valsartán en pacientes con IC-FEp utilizando como criterio de inclusión una FEVI >45%. La incidencia de muerte por enfermedad cardiovascular fue del 8,5% en el grupo sacubitril-valsartán y del 8,9% en el grupo valsartán y hubo 690 y 797 hospitalizaciones por IC respectivamente (RR 0,85; IC 95% 0,72-1,00). El estudio fue, desde el punto de vista pragmático, negativo. Sin embargo, algunos datos pueden ser relevantes como el hecho de que la clase funcional mejoró en 15% de los pacientes en el grupo ARNI y en el 12,6% de los del grupo valsartán; la función renal empeoró en 1,4% y 2,7%, respectivamente. A su vez, se observó en el análisis de subgrupos, un posible beneficio en pacientes con FEVI entre 45 y 57%, así como en las mujeres. (25)

En el estudio PARALLAX 2572 pacientes con IC y FEVIb>40% fueron adjudicados aleatoriamente a recibir sacubitril valsartán en una rama, y enalapril, valsartán o placebo en la otra, con el objeto de demostrar superioridad del primero en la reducción de los niveles de NT-proBNP y mejoría de la capacidad de esfuerzo. Pese a que a 12 semanas fue mayor la reducción de los niveles de NT-proBNP, a 24 semanas no hubo diferencia en la caminata de 6 minutos. (26)

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides

El estudio TOPCAT evaluó la eficacia de la espirolactona en puntos finales clínicos en pacientes con IC-FEp con FEVI ≥45%, antecedentes de internación por IC en los últimos 12 meses, BNP >100 pg/ml o NT-proBNP >300 pg/ml. No se observó diferencia significativa en el punto final primario, muerte cardiovascular, paro cardíaco recuperado o internación por IC (HR 0,89; IC 95% 0,77-1,04), mientras que las hospitalizaciones fueron significativamente más bajas en el grupo espirolactona (HR 0,83, IC 95% 0,69-0,99, p=0,04). (27) En un análisis post-hoc, con pacientes de América (Estados Unidos, Canadá, Argentina y Brasil) la espirolactona evidenció mayor eficacia en contraposición, en los pacientes incluidos en Rusia y Georgia no se observó beneficio. Los análisis *post hoc* sugieren una posibilidad de beneficio en pacientes apropiadamente seleccionados con IC-FEp sintomática. (28,29) La hiperpotasemia, concentraciones de creatinina más elevadas y presión arterial sistólica más baja fueron características más evidentes en la cohorte del grupo Américas que en el grupo Rusia y Georgia, lo que en parte podría explicar la diferencias en los resultados entre ambos grupos. (30-33)

Inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2.

Actualmente disponemos de dos estudios consistentes que evaluaron gliflozinas en pacientes con IC-FEp.

El ensayo clínico EMPEROR-Preserved demostró un significativo beneficio de empagliflozina, en pacientes sintomáticos con IC con FEVI >40% (2/3 con FEVI >50%) y péptidos natriuréticos elevados. La edad promedio fue de 71 años y un 45% eran mujeres. El punto final combinado del tiempo hasta la internación por IC o muerte cardiovascular se redujo el 21% (HR 0,79; IC 95%, 0,69-0,90, p<0,001). (34) Este beneficio se produjo principalmente por una reducción significativa del 29% en el tiempo hasta internación por IC (HR 0,71; IC 95%, 0,60-0,83) sin beneficio para la muerte cardiovascular (HR 0,91; IC 95%, 0,76-1,09) ni sobre la mortalidad por todas las causas. (35) La empagliflozina también redujo significativamente el total de internaciones por IC, la pendiente de cambio anualizada del filtrado glomerular y una modesta mejora en la calidad de vida a las 52 semanas. Este beneficio fue independiente de la presencia o ausencia de diabetes al inicio del estudio. A pesar de que el beneficio en el punto final primario no tuvo una interacción significativa por subgrupos de FEVI (<50%, 50-60% y >60%), sí se observó una interacción significativa con menor beneficio en términos de hospitalización a mayor fracción de eyección. No se observó beneficio en el punto combinado de terapia de reemplazo renal y/o disminución sostenida (>40%) de la tasa de filtrado glomerular. (35)

En un análisis que estima el efecto aditivo con ARNI, inhibidores de la aldosterona e iSGLT2 a través de diferentes puntos de corte de FEVI, esta combinación reduce significativamente el punto final combinado de muerte cardiovascular e internación por IC en subgrupos de FEVI entre 45-55% (HR 0,49; IC 95%, 0,32-0,74) y 55-65% (HR 0,54; IC 95%, 0,37-0,80), pero no es significativo en aquellos con FEVI >65%. La muerte cardiovascular solo se redujo en el subgrupo de FEVI entre 45-54% y la internación por IC en un rango más amplio de FEVI (45-64%). (36)

El estudio DELIVER (37) evaluó el efecto de la dapagliflozina en pacientes con IC y FEVI >40%. También en este caso 2/3 de los pacientes tenían FEVI ≥50%. Incluyó pacientes sintomáticos, con o sin diabetes, con elevación

de péptidos natriuréticos y compromiso estructural cardíaco. A diferencia del estudio EMPEROR Preserved, permitió la inclusión de pacientes hospitalizados estables y también pacientes con IC-FE recuperada (18% del total). Incluyó 6263 pacientes con un seguimiento medio de 2,3 años. La edad promedio fue de 71 años, 45% eran diabéticos y el 44% eran mujeres. El punto final combinado incluyó muerte cardiovascular y empeoramiento de la IC (hospitalización por IC o consulta no programada por IC). Comparado con placebo la dapagliflozina demostró un beneficio significativo del 18% (HR 0,82 IC 95% 0,73-0,92 $p < 0,001$) sobre el punto final primario, 23% de reducción de la hospitalización (OR 0,77 IC 95% 0,67-0,89) y una disminución no significativa de la muerte cardiovascular del 12%. El efecto fue consistente en todos los subgrupos preespecificados incluyendo aquellos incluidos durante la hospitalización o con una internación reciente. A diferencia del estudio EMPEROR Preserved el beneficio se mantuvo en forma consistente a través de todo el rango de fracción de eyección.

Vaduganathan y col. realizaron un metaanálisis de ambos estudios en IC con FEVI preservada o levemente reducida (fracción de eyección > 40%), EMPEROR Preserved y DELIVER. En total se incluyeron 12 251 pacientes y se observó una reducción del punto final considerado (muerte cardiovascular u hospitalización por IC) del 20% (HR 0,80 IC 95% 0,73-0,87). Este resultado fue consistente al analizar por separado ambos componentes del punto final. La hospitalización por IC se redujo en 26% (HR 0,74 IC 95% 0,67-0,83) en tanto la muerte cardiovascular también fue 12% menor (HR 0,88 IC 95% 0,77-1, $p = 0,052$). No se observó heterogeneidad en los resultados en diferentes análisis de subgrupos incluyendo la fracción de eyección. (38)

A partir de la evidencia disponible los iSGLT-2 se encuentran indicados para reducir la hospitalización en los pacientes con IC-FEp.

En la **Tabla 2** se resumen las recomendaciones farmacológicas para pacientes con IC-FEp

Tabla 2. Tratamiento farmacológico

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda el uso de diuréticos de asa para el alivio de síntomas de congestión en pacientes con IC-FEp	I	C
– Se recomienda la utilización de iSGLT2 para la reducción de internaciones	I	A
– Se podría iniciar tratamiento con ARNI para disminuir internación.	IIb	B
– Se podría iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores mineralocorticoides para disminuir internación.	IIb	B
– Se podría iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II para disminuir internación.	IIb	B

BIBLIOGRAFIA

- Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2018;5:685-94. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12283>
- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:591-602. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.65>
- 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229>
- Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E, et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:705-8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00765-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00765-4)
- Domanski M, Tian X, Haigney M, Pitt B. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *J Card Fail.* 2006;12:327-32. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.03.006>
- Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002;82:149-58. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00600-3)
- Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yokota T, Yamada S, et al. Predictors of long-term adverse outcomes in elderly patients over 80 years hospitalized with heart failure. - A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)-. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2011;75:2403-10. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0267>
- Singh A, Agarwal A, Wafford QE, Shah SJ, Huffman M, Khan S. Efficacy and safety of diuretics in heart failure with preserved ejection fraction: a scoping review. *Heart Br Card Soc.* 2022;108:593-605. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319643>
- Suri SS, Pamboukian SV. Optimal diuretic strategies in heart failure. *Ann Transl Med.* 2021;9:517. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4600>

10. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559-73. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>
11. He X, Dong B, Xue R, Zhao J, Wu Z, Wu Y, et al. Effect of aggressive diuresis in acute heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021;8:3248-56. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13453>
12. Masuyama T, Tsujino T, Origasa H, Yamamoto K, Akasaka T, Hirano Y, et al. Superiority of long-acting to short-acting loop diuretics in the treatment of congestive heart failure. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2012;76:833-42. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-1500>
13. Ito H, Ishii K, Kihara H, Kasayuki N, Nakamura F, Shimada K, et al. Adding thiazide to a renin-angiotensin blocker improves left ventricular relaxation and improves heart failure in patients with hypertension. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2012;35:93-9. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.169>
14. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins JPT, Rogers CA, Dayer M, et al. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Syst Rev.* 2018;7:112. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0776-8>
15. Banerjee S, McCormack S. Natriuretic Peptide Testing for Monitoring of Heart Failure Therapy: A Review of Clinical Effectiveness, Clinical Utility, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [cited 2022 Aug 21]. (CADTH Rapid Response Reports). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549365/>
16. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338-45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250>
17. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>
18. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet Lond Engl.* 2003;362:777-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7)
19. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1230-9. <https://doi.org/10.1002/ehf.1149>
20. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2150-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.046>
21. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, Callas PW, Juraschek SP, Dougherty GB, et al. Association of β -Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e1916598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16598>
22. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324:2497-508. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138>
23. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2012;380:1387-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6)
24. Jhund PS, Claggett B, Packer M, Zile MR, Voors AA, Pieske B, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:671-7. <https://doi.org/10.1002/ehf.76>
25. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2017;5:471-82. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.04.013>
26. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szecezoedy P, Ibrahim G, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326:1919-29.
27. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
28. Anand IS, Claggett B, Liu J, Shah AM, Rector TS, Shah SJ, et al. Interaction Between Spironolactone and Natriuretic Peptides in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: From the TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail.* 2017;5:241-52. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.11.015>
29. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131:34-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255>
30. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT - New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med.* 2017;376:1690-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1612601>
31. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>
32. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
33. Suzuki S, Motoki H, Kanzaki Y, Maruyama T, Hashizume N, Kozuka A, et al. Prognostic impact of mineralocorticoid receptor antagonist in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020;7:2752-61. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12867>
34. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451-61.
35. Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;385:1531-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2112411>

36. Vaduganathan M, Claggett BL, Inciardi RM, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon SD. Estimating the Benefits of Combination Medical Therapy in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2022;145:1741-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058929>

37. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>

38. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2022;400:757-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)

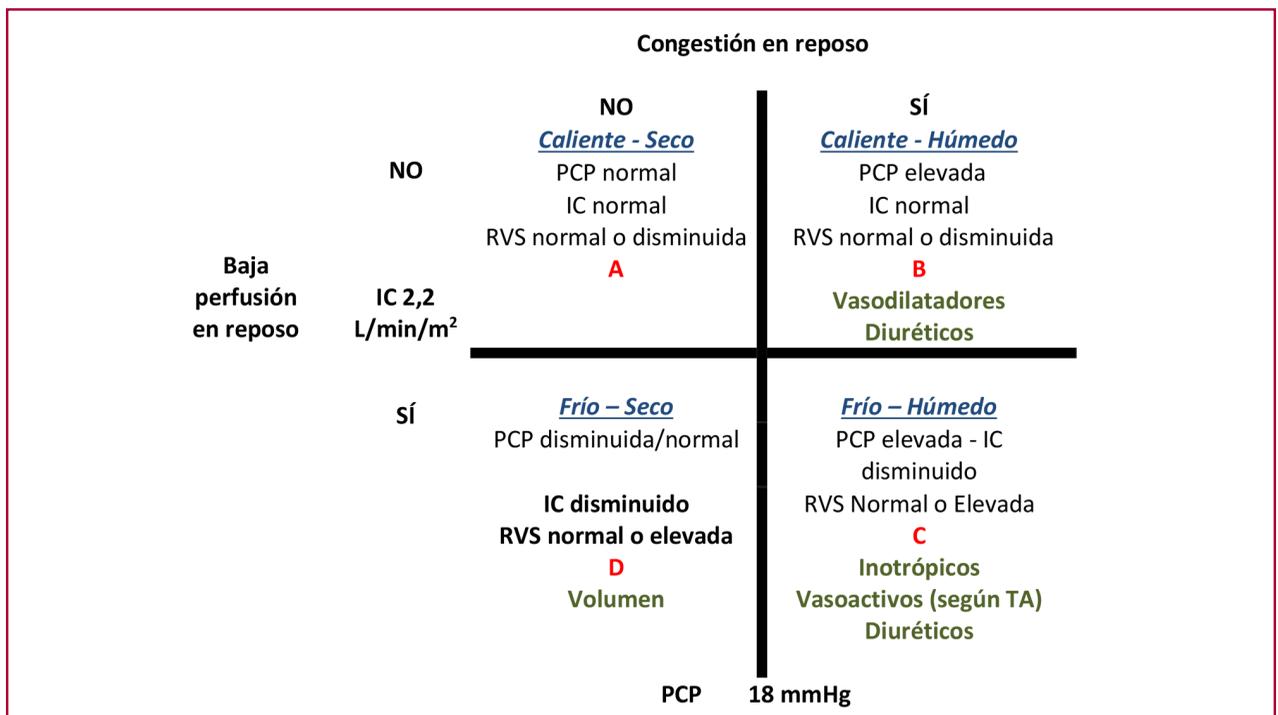
6. INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

6.1 Introducción

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es un síndrome clínico heterogéneo caracterizado por signos y síntomas de rápido inicio (*de novo*) o empeoramiento de un estado crónico, que presenta una elevada morbilidad y mortalidad, por lo cual requiere de un diagnóstico temprano y tratamiento efectivo. (1)

En las últimas décadas se ha observado un incremento exponencial de los cuadros crónicos y agudos de la insuficiencia cardíaca, como consecuencia de la mayor edad poblacional y sobrevida de los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Es fundamental identificar las causas y factores precipitantes para el inicio de un tratamiento precoz y específico, evaluar la presencia de comorbilidades y fallas orgánicas asociadas. (2)

Se han descrito cuatro formas diferentes de presentación clínica: insuficiencia cardíaca aguda descompensada, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca derecha aislada y shock cardiogénico. (3) La identificación de los perfiles clínicos y hemodinámicos permite estratificar el riesgo y orientar la conducta terapéutica inicial (**Figura 1**). (4)



Modificado de Medical management of acute heart failure. *Fac Rev*. 2021 Dec 6;10:82.
 IC: índice cardíaco; PCP: presión capilar pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica;
 TA: tensión arterial.

Fig. 1. Perfiles clínicos y hemodinámicos

Las opciones terapéuticas en la ICA son limitadas y con escasa eficacia, lo que se expresa en la elevada mortalidad nosocomial (7-8%), inalterada en los últimos años, y altas tasas de reinternaciones y muerte, en el paciente una vez dado de alta, como lo demostró en nuestro país, el registro ARGEN-IC. (5)

El tratamiento inicial dependerá del perfil clínico-hemodinámico y de acuerdo con este, el objetivo apuntará a reducir la congestión y en algunos casos optimizar la contractilidad, en la búsqueda de aliviar los síntomas y finalmente obtener beneficios en términos de reducción de mortalidad y reinternaciones. (6)

La evaluación inicial y la monitorización no invasiva continua de las funciones vitales cardiorrespiratorias, que incluye oximetría de pulso, presión sanguínea, frecuencia respiratoria y ECG inmediato y continuo, son esenciales para evaluar la evolución del cuadro. (4)

6.2 Tratamiento farmacológico y no farmacológico

Diuréticos

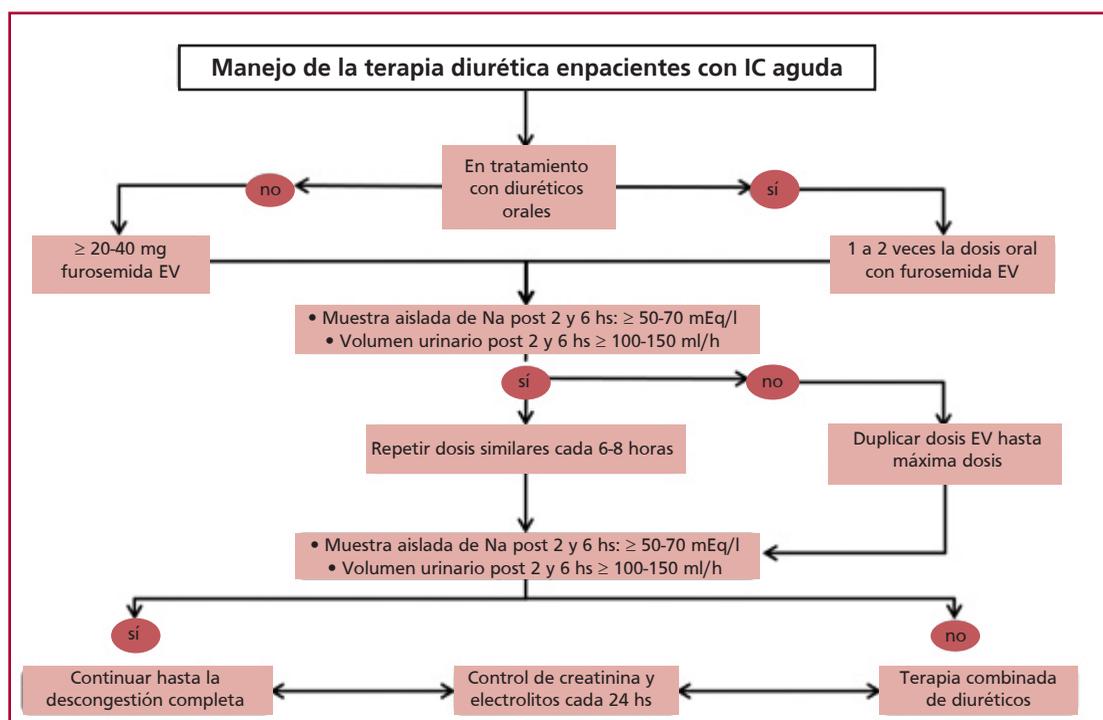
Constituyen los fármacos centrales en el tratamiento de la ICA asociada a sobrecarga hídrica. Los diuréticos de asa por vía endovenosa, como la furosemida, están recomendados con el objetivo de reducir la congestión. (7)

La información acerca de la dosis y forma de administración es limitada y controvertida. El estudio DOSE, que evaluó la administración en bolo vs. infusión continua y altas dosis vs. bajas, no demostró resultados significativos, en los puntos finales clínicos, ni en la evolución de la concentración de creatinina. (8)

La forma de administración debe ser siempre endovenosa (EV). La dosis en el bolo inicial dependerá de si el paciente estaba recibiendo diuréticos orales previamente a su ingreso. De ser así, se administrará una dosis una a dos veces mayor que la previa. En caso contrario se administrará una dosis inicial en bolo de 0,5 mg/Kg (20-40 mg). Posteriormente se definirán las dosis siguientes en base a la respuesta natriurética, evaluada a través de una muestra aislada de orina (contenido de sodio en orina de 50 a 70 meq/L) o del ritmo diurético (100-150 mL/hora); estos parámetros se valorarán 2 y 6 horas posteriores a la primera administración. De acuerdo con los resultados iniciales, se continuará con la dosis establecida, cada 6 a 8 hs, durante el tiempo necesario para que el paciente mejore su sintomatología y pueda continuar con terapia oral.

La administración de furosemida en infusión continua es una opción al tratamiento en bolo, que, al no contar con una evidencia superadora, deberá ser considerada de acuerdo con el médico tratante y el centro donde se realice. En aquellos casos, donde haya falla del tratamiento EV inicial, se puede optar por un nuevo bolo EV doblando la dosis inicial; si la respuesta diurética sigue siendo inadecuada, se sugiere continuar con bloqueo secuencial de la nefrona, con diuréticos que actúen en sus distintas porciones. Esto se debe hacer con estricto monitoreo de la función renal y electrolitos (**Figura 2 y Tabla 1**).

Se publicó recientemente el estudio ADVOR, donde se analizó, en pacientes con IC descompensada aguda y signos de congestión, tratados con furosemida EV (doble dosis que la oral previa) la acción de la acetazolamida (500 mg EV una vez al día) vs. placebo, indicada al inicio del tratamiento. Se observó mayor volumen urinario y natriuresis a las 72 horas, y mayor resolución de los signos de congestión, con disminución de la estadía hospitalaria, sin diferencias en la tasa de reinternación y muerte a tres meses. (9) Este estudio abre la posibilidad de la administración de esta droga, como terapia inicial, inmediatamente luego de la administración de diuréticos del asa.



EV: endovenoso; IC: insuficiencia cardíaca; Na: sodio.

Fig. 2. Manejo de la terapia diurética en el paciente con IC descompensada

Tabla 1. Diuréticos en ICA

Diurético	Sitio de acción	Dosis	Comentarios
Del asa (furosemida)	Asa de Henle	20-1000 mg	
Acetazolamida	Túbulo contorneado proximal.	500 mg EV	
Hidroclorotiazida/metolazona	Porción proximal del túbulo contorneado distal	50-100 mg oral/1,5 hasta 50 mg/día	Control estricto de electrolitos. Hiponatremia
ARM (espironolactona)	Porción distal del túbulo contorneado distal	100-300 mg oral	La dosis inicial debe ser alta, luego ir disminuyendo según respuesta. La acción inicia entre 48-72 hs. Control estricto de la función renal y electrolitos.

ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides EV: endovenoso

Otras terapéuticas diuréticas

Un metaanálisis de 14 estudios observacionales y 10 aleatorizados (3398 pacientes) sugiere que el uso de *solución salina hipertónica* asociada a diuréticos del asa en pacientes con resistencia a diuréticos e hiponatremia aumenta el ritmo diurético, optimiza la descongestión, reduce los niveles séricos de creatinina y las reinternaciones. (10) Debe tener un control estricto de función renal, electrolitos y signos vitales.

Albúmina: Un metaanálisis de 13 estudios y 422 participantes evidenció un efecto diurético y natriurético superior con la coadministración de albúmina y furosemida al de la furosemida en forma aislada, más notable en pacientes con hipoalbuminemia (< 2,5 g/dL) o deterioro de la función renal; pero por marcada heterogeneidad en los resultados nuevos estudios aleatorizados de adecuada dimensión son necesarios. (11)

Terapias de remoción mecánica de fluidos: el uso de ultrafiltración o hemodiálisis está indicado en el contexto de resistencia diurética y congestión refractaria. De acuerdo con los parámetros de función renal y estado ácido base, se considerará uno u otro método o la conjunción de ambos. Dada la presencia de eventos adversos y la ausencia de superioridad en términos de descongestión en los distintos estudios en comparación con el tratamiento diurético, su indicación es limitada. Sin embargo, existen reportes que sugieren que la ultrafiltración puede ser efectiva en lograr mayor reducción de peso y reducir la rehospitalización a 30 días. (12,13)

Vasodilatadores endovenosos

Indicados en ICA con valores de tensión arterial sistólica (TAS) >110 mmHg con el objetivo de reducir la precarga y poscarga ventricular, mejorar los síntomas y los niveles de congestión. No existen ensayos clínicos aleatorizados que hayan demostrado beneficio en la reducción de la mortalidad. (6,14-17)

Los vasodilatadores más utilizados son:

Nitroglicerina: Predomina el efecto venodilatador con reducción de la precarga. De elección en el contexto de IC asociada a un síndrome coronario agudo. No requiere la colocación de una vía arterial, salvo en el caso de inestabilidad hemodinámica. Su infusión prolongada puede generar taquifilaxia. (3)

Nitroprusiato de sodio: Vasodilatador arterial y venoso que produce reducción de la precarga y la poscarga sistémica y pulmonar. Debe titularse en forma lenta y progresiva. Se recomienda la colocación de un acceso arterial para su titulación y monitoreo. Su uso prolongado, a dosis elevadas y/o en contexto de falla renal y/o hepática puede ocasionar la acumulación de tiocianatos y generar acidosis metabólica. Es utilizado en presencia de hipertensión arterial, insuficiencia mitral y en situaciones de resistencia periférica elevada. (3)

Inotrópicos

Indicados en pacientes con hipotensión arterial (TAS < 90 mmHg), signos de hipoperfusión, shock cardiogénico o bajo volumen minuto, para evitar la progresión del cuadro clínico y la aparición de falla multiorgánica. Deben iniciarse en baja dosis e ir incrementándola paulatinamente bajo monitoreo continuo. Están asociados a la presencia de arritmias supraventriculares y ventriculares, hipotensión arterial con la administración del bolo inicial, cuando está indicado, y aumento del consumo miocárdico de O₂, desencadenando eventos de isquemia miocárdica, e incrementando la mortalidad.

No disponemos de evidencia que demuestre el beneficio clínico de un fármaco en relación con otro y la elección depende de las características del paciente (**Figura 1**).

No se recomienda la administración sistemática en ICA, excepto para pacientes con hipotensión sintomática o hipoperfusión. (18)

Vasopresores

Indicados en shock cardiogénico y/o ICA asociada a hipotensión arterial para mejorar la TAS y la perfusión de los órganos vitales. Se los usa frecuentemente en combinación con inotrópicos. (4,18)

Noradrenalina: Agente vasopresor inotrópico, que estimula los receptores alfa y betaadrenérgicos. Es el fármaco de primera línea debido a su mayor eficacia y seguridad en comparación con otros vasopresores en pacientes con shock cardiogénico, refractarios al tratamiento inotrópico. (3,19,20)

Adrenalina: Posee propiedades inotrópicas y vasopresoras. Su uso se asocia con un elevado riesgo de arritmias (supraventriculares y ventriculares), acidosis metabólica, aumento del consumo miocárdico de oxígeno y de la mortalidad a corto plazo en comparación con otros vasopresores. No se recomienda su uso en pacientes con ICA. (18)

Vasopresina: Agente de segunda línea en el manejo del shock séptico. La evidencia en contexto de ICA y shock cardiogénico es escasa. Puede utilizarse en aquellos casos de hipotensión arterial severa y vasoplejía refractaria asociada a otros vasopresores. (21)

En la **Tabla 2** se resumen las dosis de los principales vasoactivos.

Tabla 2. Tratamiento inotrópico y vasoactivo

Tratamiento	Dosis
Inotrópicos	
Dopamina	3-5 mcg/kg/min (inotrópico beta+) ≥ 5 mcg/kg/min (inotrópico y vasopresor α+)
Dobutamina	2-20 mcg/kg/min
Milrinona	0,375-0,75 mcg/kg/min*
Levosimendan	0,1 mcg/kg/min (de 0,05 mcg/kg/min a 0,2 mcg/kg/min) *
	* De elección en casos de utilización previa de B-bloqueantes.
Vasopresores	
Norepinefrina	0,2-1,0 mcg/kg/min
Epinefrina	0,05-0,5 mcg/kg/min
Vasopresina	0,01 a 0,07 UI/min
Vasodilatadores	
Nitroglicerina	10-20 mcg/min hasta 200 mcg/min.
Nitroprusiato de Sodio	0,3 mcg/kg/min, titulación lenta hasta 5 mcg/kg/min

Digoxina

El glicósido cardíaco más utilizado e indicado en ICA y fibrilación auricular (FA) para control de la frecuencia cardíaca. De cualquier manera, la evidencia de beneficio clínico más allá del control de la respuesta ventricular de la FA en este contexto es escasa (**Tabla 3**).

Profilaxis tromboembólica

La profilaxis con heparina de bajo peso molecular u otro anticoagulante está indicada, a menos que haya contraindicación o el paciente este siendo tratado con anticoagulantes orales. (22)

Oxigenoterapia-Asistencia Respiratoria

Se recomienda la oxigenoterapia en pacientes con saturación de oxígeno (SpO₂) por oximetría de pulso < 90% para corregir la hipoxemia, o presión arterial de oxígeno (PaO₂) < 60 mm Hg). (3) No se demostró que el uso rutinario en pacientes sin hipoxemia redujera la mortalidad. (23) El aumento excesivo de la PaO₂ genera vasoconstricción sistémica, sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y reducción del gasto cardíaco, y en consecuencia empeora la IC. (24)

La ventilación no invasiva con presión positiva (VNI) mejora la insuficiencia respiratoria, aumenta la oxigenación, reduce la presión parcial de dióxido de carbono y el esfuerzo respiratorio. A nivel cardiovascular, reduce la poscarga del ventrículo izquierdo, el retorno venoso y la precarga del ventrículo derecho e izquierdo. Genera disminución del grado de disnea y la necesidad de intubación orotraqueal, así como la mortalidad según metaanálisis de pequeños ensayos. (25) La VNI está indicada en pacientes con trastornos respiratorios (frecuencia respiratoria > 25 rpm, SpO₂ < 90%). Utilizar con precaución en situaciones de escasa reserva de precarga e hipotensión arterial y sensorio alterado.

La decisión de iniciar la ventilación mecánica invasiva es multifactorial, está recomendada en insuficiencia respiratoria progresiva a pesar de la oxigenoterapia y VNI. (3)

Para el destete y la liberación de la ventilación mecánica invasiva, son necesarias las pruebas de respiración espontánea sin apoyo del ventilador (pruebas con tubo en T) ya que pueden revelar la necesidad de una mayor optimización médica de la precarga, la poscarga y la contractilidad antes de la extubación planificada (Tabla 3). (26)

Tabla 3. Recomendaciones del tratamiento en la ICA

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Diuréticos: Diuréticos de asa EV. En ICA con congestión.	I	C
Combinación de diuréticos de asa con tiazidas, acetazolamida y ARM, en caso de congestión refractaria a dosis incrementadas de diuréticos	Ila	B
– Terapia de remoción de fluidos: Se puede considerar la UF en pacientes con congestión refractaria que no respondan al tratamiento escalonado diurético.	Ila	B
Se puede considerar la UF en pacientes con sobrecarga de volumen refractaria al tratamiento e insuficiencia renal aguda.	Ila	C
– Vasodilatadores: En ICA con TA sistólica normal o alta, pueden ser considerados como terapia inicial.	Ilb	B
– Inotrópicos: Serán considerados en pacientes con TAS < 90 mm Hg y signos de hipoperfusión periférica, que no responden al tratamiento estándar, para mejorar la perfusión y prevenir la falla multiorgánica. El tipo de inotrópico dependerá de la decisión médica.	Ilb	C
No se recomiendan como tratamiento estándar, debido al exceso de efectos adversos.	III	C
– Vasopresores: La droga de elección es la norepinefrina, será considerada en pacientes en shock cardiogénico, para incrementar la presión sanguínea y mejorar la perfusión sistémica.	Ilb	B
– Digitálicos: Indicados para moderar la frecuencia cardíaca en caso de fibrilación auricular de alta respuesta ventricular	Ilb	C
– Trombo profilaxis: Recomendado en pacientes no anticoagulados y sin contraindicaciones, para reducir el riesgo de TVP y EP.	I	A
– Oxigenoterapia y soporte ventilatorio: El suplemento de O ₂ es recomendado en pacientes con Sat O ₂ <90 % o PaO ₂ < 60 mm Hg.	I	C
Ventilación no invasiva, debe ser considerada en pacientes con insuficiencia respiratoria (frecuencia respiratoria ≥25 respiraciones/min y Sat O ₂ < 90 mm Hg, lo más tempranamente posible, para evitar la ventilación mecánica.	Ila	B
La intubación es recomendada para pacientes con insuficiencia respiratoria, que no puedan recibir VNI.	I	C

ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; EP: embolia pulmonar; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; TVP: trombosis venosa profunda; UF: ultrafiltración; VNI: ventilación no invasiva.

6.3 Recomendaciones al alta y periodo post alta temprano

El paciente debe ser evaluado exhaustivamente para definir las condiciones hemodinámicas al alta, en búsqueda de signos de congestión residual y establecer la pauta diurética, que debe ser flexible y adaptable a las condiciones clínicas.

Se ha resaltado previamente la necesidad de iniciar el tratamiento oral y con mayor peso de evidencia, adecuado a la FEVI, en el periodo intrahospitalario o post hospitalario temprano.

La evaluación de la presencia de anemia y/o déficit de hierro, puede ser iniciada tanto en la etapa hospitalaria como al alta, para implementar en caso de que sea necesario, terapia de restitución EV. AFFIRM-AHF fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y multicéntrico en el que pacientes hospitalizados por ICA, con ferropenia absoluta (ferritina <100 µg/L) o relativa (ferritina 100-299 µg/L con saturación de transferrina <20%) y FEVI <50%, antes del alta fueron asignados al azar (1:1) a recibir carboximaltosa férrica por vía intravenosa o place-

bo hasta las 24 semanas, en un esquema predefinido. El punto final primario fue una combinación del total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular hasta las 52 semanas. Se verificó reducción de la rehospitalización por IC, pero no de la mortalidad cardiovascular. (27)

Se recomienda generar una consulta con el paciente, dentro de las primeras dos semanas de alta, para evaluación clínica, ajuste y titulación del tratamiento y exámenes de laboratorio que incluyan función renal y electrolitos. La consulta temprana por sí misma ha demostrado en estudios retrospectivos estar asociada con reducción de las rehospitalizaciones a 30 días.

Se publicó recientemente el estudio STRONG-HF, un estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, que evaluó la seguridad y eficacia, de una estrategia de instauración de tratamiento y control intensivo versus el tratamiento usual, con una titulación del 100% de la dosis objetivo, dentro de las primeras 2 semanas de alta de un cuadro de insuficiencia cardíaca aguda. La estrategia intensiva estuvo asociada con una reducción de la severidad de los síntomas, mejoría de calidad de vida al día 90, y redujo el riesgo de muerte de cualquier causa o readmisión por ICA a 180 días. (8,1%; IC 95% 2,9-13,2%; $p=0,021$). También se comparó a 90 días, la ocurrencia de eventos adversos, siendo mayor en el grupo intensivo (41% vs 29%), aunque la incidencia de eventos adversos serios y fatales fue similar con ambas estrategias. (28)

Este estudio está en consonancia con los modelos matemáticos, previamente publicados, en cuanto a la indicación del tratamiento probado como efectivo en la reducción de la morbimortalidad durante la internación o posterior a la misma, en este caso con la concurrencia de un seguimiento intensivo.

Tratamiento farmacológico oral

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/Antagonistas de los receptores de angiotensina II/ Inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II: En los pacientes con IC crónica descompensada, el tratamiento previo con probada eficacia en reducción de la morbimortalidad debe ser mantenido al ingreso hospitalario, con excepción de situaciones tales como hipotensión, bradicardia, deterioro renal grave o hiperkalemia que motiven su descenso o discontinuación temporaria.

Los IECA o ARA II, deben ser mantenidos al ingreso o iniciados durante la internación, a menos que existan contraindicaciones específicas. El inicio de sacubitril/valsartán, en el paciente *de novo* con IC-FEr, debe ser considerado como primera opción; en el crónico descompensado previamente tratado con IECA o ARA II, es una alternativa segura y eficaz de reemplazo, con un monitoreo cerrado de la tensión arterial y condiciones de volemia. De no ser posible el inicio hospitalario, debe considerarse la opción de su indicación en forma temprana en el seguimiento ambulatorio, dado lo precoz del impacto que su uso genera sobre la reducción de las reinternaciones por IC y el incremento de la adherencia por parte de los pacientes. (29)

Betabloqueantes: En pacientes con ICA, se recomienda iniciar o continuar con betabloqueantes una vez estabilizado el cuadro clínico del paciente por 48 horas, excepto si existen contraindicaciones conocidas. (6)

Puede ser necesario una reducción inicial de la dosis con posterior titulación hasta alcanzar las dosis objetivo. Se debe monitorear de manera estricta el inicio de este tratamiento en aquellos pacientes que han requerido inotrópicos durante la hospitalización. La discontinuación en pacientes hospitalizados se asocia a un aumento significativo de la mortalidad. (30,31)

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides: Como en el caso de los fármacos previos, se sugiere la persistencia del tratamiento en la hospitalización, de no mediar contraindicaciones, tales como filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m² e hiperkalemia ($K \geq 5$ meq/L). En el caso del paciente *de novo*, se indicará su uso durante la internación, con las mismas excepciones citadas previamente.

El estudio ATHENA-HF adjudicó a pacientes internados por ICA, sin tratamiento previo con espironolactona, o con dosis de 12,5 o 25 mg/día, y valores de NT-proBNP ≥ 1000 pg./mL, a recibir 100 mg/día de espironolactona vs placebo o 25 mg/día por 96 horas. El punto final primario fue el cambio en los valores de NT-proBNP. No hubo diferencia significativa en los valores a 96 horas, ni en la evolución clínica de los pacientes. Análisis posteriores sugirieron que a 96 horas no se había alcanzado en los pacientes sin tratamiento previo la concentración de metabolitos de la espironolactona necesarios para lograr efecto pleno. (32,33)

Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2): El inicio de iSGLT2 durante la hospitalización o al alta temprana, redujo el riesgo de reinternación por IC y mejora los índices de calidad de vida sin un riesgo excesivo de efectos adversos. (34,35)

En diferentes ensayos clínicos aleatorizados han demostrado reducir la morbilidad, internaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad. (36,37)

El estudio SOLOIST-WHF comparó sotagliflozina (un inhibidor SGLT1 y SGLT2) con placebo en la internación e inmediatamente luego de la misma, en pacientes con diabetes tipo 2, independientemente de la FEVI. La droga redujo el punto final combinado de muerte de causa cardiovascular, internación por IC o consulta urgente por empeoramiento de la IC. (38)

La evidencia en internación surge de un estudio reciente, EMPULSE, en el que 530 pacientes internados por ICA *de novo* o crónica descompensada, independientemente de la FEVI fueron asignados aleatoriamente a recibir

empagliflozina 10 mg una vez al día o placebo. Los pacientes fueron aleatorizados cuando estaban clínicamente estables (mediana de tiempo desde el ingreso hospitalario hasta la aleatorización, 3 días) y fueron tratados hasta por 90 días. El resultado primario del ensayo fue el beneficio clínico, definido como un compuesto jerárquico de muerte por cualquier causa, número de eventos de insuficiencia cardíaca, tiempo hasta el primer evento de insuficiencia cardíaca, o una diferencia de 5 puntos o más en el cuestionario de Calidad de Vida de Kansas. Más pacientes tratados con empagliflozina tuvieron beneficio clínico (*win ratio* 1,36; IC 95%, 1,09-1,68; $p = 0,0054$). Se verificó en forma aislada disminución de la mortalidad y de los eventos de insuficiencia cardíaca, y mejoría de la calidad de vida. (39)

Tabla 4. Recomendaciones al alta

Recomendación	Clase	Nivel
– Se recomienda evaluación exhaustiva del paciente prealta, en búsqueda de signos de congestión persistente y optimizar tratamiento oral.	I	C
– Se recomienda el inicio del tratamiento médico basado en evidencia antes del alta.	I	C
– Se recomienda una consulta de seguimiento 1-2 semanas posterior al alta, para evaluar signos de congestión, ajustar o iniciar el tratamiento médico basado en evidencia.	I	C
– Se debe evaluar la presencia de anemia/déficit de Fe peri alta, y definir si es necesario la administración de Fe carboximaltosa, para mejorar los síntomas y reducir hospitalizaciones.	Ila	B

BIBLIOGRAFÍA

- Delgado J, Cepeda JM, Llorens P, Jacob J, Comín J, Montero M, et al. Consensus on improving the comprehensive care of patients with acute heart failure. *Rev Clin Esp.* 2021;221:163-8. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.12.001>
- Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1315-41.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
- Kamran H, Tang WHW. Medical management of acute heart failure. *Fac Rev.* 2021;10:82. <https://doi.org/10.12703/r/10-82>
- Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, Arakaki D, Coronel L, Cáceres L, et al. Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Aguda (ARGEN-IC). Evaluación de cohorte parcial a 30 días. *Rev Argent Cardiol.* 2020;88:118-25. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.17201>
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>
- Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002;82:149-58. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00600-3)
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>
- Mullens W, Daww J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med.* 2022;387:1185-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
- Covic A, Copur S, Tapoi L, Afsar B, Ureche C, Siritopol D, et al. Efficiency of Hypertonic Saline in the Management of Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* 2021;21:331-47. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00453-7>
- Lee TH, Kuo G, Chang CH, Huang YT, Yen CL, Lee CC, et al. Diuretic effect of co-administration of furosemide and albumin in comparison to furosemide therapy alone: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16:e0260312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260312>
- Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296-304. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210357>
- Kabach M, Alkhwam H, Shah S, Joseph G, Donath EM, Moss N, et al. Ultrafiltration versus intravenous loop diuretics in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of clinical trials. *Acta Cardiol.* 2017;72:132-41. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1291195>
- Carlson MD, Eckman PM. Review of vasodilators in acute decompensated heart failure: the old and the new. *J Card Fail.* 2013;19:478-93. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.05.007>
- Yan B, Peng L, Zhao X, Chung H, Li L, Zeng L, et al. Nesiritide fails to reduce the mortality of patients with acute decompensated heart failure: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;177:505-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.078>
- Yu L, Cao L, Sun J, Li Z, Yao F, Zhou Y. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(25):e11010. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011010>
- Cotter G, Cohen-Solal A, Davison BA, Mebazaa A. RELAX-AHF, BLAST-AHF, TRUE-AHF, and other important truths in acute heart failure research. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1355-7. <https://doi.org/10.1002/ehfj.934>

18. DesJardin JT, Teerlink JR. Inotropic therapies in heart failure and cardiogenic shock: an educational review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021 Aug 24;10(6):676-86. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab047>
19. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907118>
20. Tsutsui H, Ide T, Ito H, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2021;85:2252-91. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0431>
21. Squara P, Hollenberg S, Payen D. Reconsidering Vasopressors for Cardiogenic Shock: Everything Should Be Made as Simple as Possible, but Not Simpler. *Chest*. 2019;156:392-401. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.020>
22. Imberti D, Pierfranceschi MG, Falciani M, Prisco D. Venous thromboembolism prevention in patients with heart failure: an often neglected issue. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36(2):69-74. <https://doi.org/10.1159/000173724>
23. Yu Y, Yao RQ, Zhang YF, Wang SY, Xi W, Wang JN, et al. Is oxygen therapy beneficial for normoxemic patients with acute heart failure? A propensity score matched study. *Mil Med Res*. 2021;8:38. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00330-7>
24. Moradkhan R, Sinoway LI. Revisiting the role of oxygen therapy in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1013-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.052>
25. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Rev Soc Espanola Med Emerg*. 2020;32:59-60.
26. Kuhn BT, Bradley LA, Dempsey TM, Puro AC, Adams JY. Management of Mechanical Ventilation in Decompensated Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2016;3:E33. <https://doi.org/10.3390/jcdd3040033>
27. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2020;396:1895-904.
28. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet Lond Engl*. 2022;400:1938-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
29. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
30. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:190-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.048>
31. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2015;3:647-53. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.03.008>
32. de Denus S, Leclair G, Dubé MP, St-Jean I, Zada YF, Ouassaïd E, et al. Spironolactone metabolite concentrations in decompensated heart failure: insights from the ATHENA-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1451-61. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1802>
33. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:950-8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2198>
34. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:20. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01455-2>
35. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323:1353-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1906>
36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
37. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
38. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
39. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28:568-74. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>

7. INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA

7.1 Introducción

La persistencia o progresión de los signos y síntomas de IC, a pesar de un tratamiento médico óptimo y máximo, se denomina IC avanzada (ICAv) o refractaria. (1)

La prevalencia de ICAv se ha incrementado como consecuencia del envejecimiento poblacional y la mejoría en el tratamiento y sobrevida de la IC, sobre todo en pacientes con FEVI reducida. A pesar de esto, el pronóstico de los pacientes con ICAv sigue siendo pobre, con una mortalidad anual estimada entre un 25% y un 75%. (2)

Si bien no existe una definición estandarizada de ICAv, se ha puntualizado la relevancia de variables clínicas y funcionales que permiten identificar a esta población más allá de la FEVI, dado que pacientes con FEVI conservada o levemente reducida, con falla aislada de ventrículo derecho (VD), o con cardiopatías congénitas o valvulares no corregibles, pueden evolucionar a ICAv. Las diferentes sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Europea de Cardiología, han establecido criterios clínicos, bioquímicos e imagenológicos para definir al paciente con ICAv (**Tabla 1**). (3)

Tabla 1. Diagnóstico de insuficiencia cardíaca avanzada

Todos los criterios deben estar presentes a pesar del tratamiento médico óptimo	
1. Síntomas persistentes en clase funcional III-IV de la NYHA	
2. Disfunción cardíaca grave. Definida por al menos uno de los siguientes	
	FEVI \leq 30%
	Falla ventricular derecha aislada (ej. DAVD)
	Valvulopatías graves no operables
	Cardiopatías congénitas no operables
	Elevación persistente de los valores de BNP o NT-proBNP y marcada disfunción diastólica del ventrículo izquierdo o anomalías estructurales (acorde a la definición de IC-FEp).
3. Episodios de congestión sistémica y pulmonar que requieren altas dosis de diuréticos endovenosos, o episodios de bajo gasto cardíaco que requieren soporte inotrópico o drogas vasoactivas, o arritmias malignas que causan más de una consulta ambulatoria o internación en los últimos 12 meses.	
4. Grave empeoramiento de la capacidad funcional con incapacidad para realizar ejercicio, o baja distancia caminada (<300 mts) en la prueba de 6 minutos o consumo de oxígeno pico (VO ₂ pico) <12 mL/kg/min o <50% del valor predicho estimado, de origen cardíaco.	

Modificado de 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726.

BNP: péptido natriurético cerebral; DAVD: displasia arritmogénica de ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC-FEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; NT-proBNP: fragmento amino terminal del proBNP.

La detección precoz de los pacientes con ICAv, debe generar una derivación temprana a un centro con disponibilidad de terapias avanzadas con el objetivo de mejorar el pronóstico tanto a corto como a largo plazo. (4,5)

El registro INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) ha desarrollado un sistema de clasificación basado en 7 perfiles de riesgo que permiten estratificar el pronóstico y determinar la urgencia de la necesidad de una asistencia circulatoria mecánica en pacientes con ICAv (**Tabla 2**). (6)

En este subgrupo de pacientes, las decisiones terapéuticas pueden implicar un elevado riesgo de morbimortalidad; por lo tanto, consideramos que las mismas deben llevarse a cabo en un entorno multidisciplinario y consensuado entre el equipo de salud, el paciente y su entorno familiar.

7.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento médico en la ICAv difiere en algunos aspectos del de la IC crónica. La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados se realizaron en pacientes en CF NYHA II-IV, pero en Estadio C, siendo limitada la representación del subgrupo de pacientes con ICAv. (7)

Podemos considerar diferentes escenarios para orientar el tratamiento en la ICAv.

Pacientes ambulatorios

La indicación y beneficios de los pilares terapéuticos de la IC han sido demostrados. Solo un grupo limitado de pacientes puede alcanzar este tratamiento médico óptimo debido a la frecuente intolerancia por hipotensión o empeoramiento de la función renal. En el estudio REMATCH y el registro INTERMACS queda reflejada la subutilización de los fármacos. (8)

Pacientes internados

Dos perfiles clínicos/hemodinámicos al momento de la hospitalización definen y orientan el tratamiento farmacológico en la ICAv.

1. Congestión

Los pacientes con ICAv frecuentemente asocian disfunción renal (síndrome cardiorenal) y resistencia a los diuréticos, que implican elevada morbimortalidad a corto y largo plazo por su asociación a daño de órganos.

Aunque la evidencia del uso de diuréticos es escasa y limitada, los diuréticos de asa continúan siendo el principal eje de la terapéutica y su uso es similar al de la IC aguda. Frente a una reducción de la eficacia diurética se propone duplicar la dosis de diuréticos de asa en primera instancia y seguir con administración de tiazidas o metolazona. (9,10)

Tabla 2. Perfiles INTERMACS

Perfiles	Definición	Descripción	Tiempo a la intervención
INTERMACS 1	<i>Shock cardiogénico crítico</i>	Inestabilidad hemodinámica a pesar de dosis crecientes de catecolaminas y/o soporte circulatorio mecánico con hipoperfusión crítica de órganos diana	Horas
INTERMACS 2	<i>Deterioro progresivo a pesar de los inotrópicos</i>	Soporte inotrópico intravenoso con cifras aceptables de presión arterial y deterioro rápido de la función renal, estado nutricional o signos de congestión	Horas a días
INTERMACS 3	<i>Estable pero dependiente de inotrópicos</i>	Estabilidad hemodinámica con dosis bajas o intermedias de inotrópicos e imposibilidad para su retiro por hipotensión arterial, empeoramiento sintomático o insuficiencia renal progresiva	Semanas a pocos meses
INTERMACS 4	<i>Síntomas en reposo</i>	Es posible retirar transitoriamente el tratamiento inotrópico, pero el paciente presenta recaídas frecuentes por congestión	Semanas a meses
INTERMACS 5	<i>Intolerancia al ejercicio</i>	Limitación absoluta de la actividad física, con estabilidad en reposo, aunque habitualmente con retención hídrica moderada y un cierto grado de disfunción renal	<i>Variable.</i> Dependiente del estado nutricional, de la función orgánica y el nivel de actividad del paciente.
INTERMACS 6	<i>Ejercicio limitado</i>	Menor limitación de la actividad física y ausencia de congestión en reposo. Fatiga fácil con ejercicio físico	<i>Variable.</i> Dependiente del estado nutricional, de la función orgánica y el nivel de actividad del paciente.
INTERMACS 7	<i>Síntomas en clase funcional avanzada</i>	Paciente en clase funcional NYHA II-III sin congestión	<i>El trasplante cardíaco o una ACM</i> podrían no ser indicados

Modificado de INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(6):535-41. ACM: asistencia circulatoria mecánica; NYHA: New York Heart Association.

Ante la falta de respuesta a las estrategias de altas dosis y combinación de diuréticos la ultrafiltración puede permitir la descongestión, pero se asocia a incremento de las complicaciones, como empeoramiento de la función renal, infecciones y sangrado por el acceso venoso. (11)

Estudios con pequeño número de pacientes proponen el uso de solución hipertónica con diuréticos del asa en pacientes refractarios con hiponatremia con resultados favorables. (12)

2. Hipoperfusión

Los inotrópicos mejoran el compromiso hemodinámico, pero no la sobrevida en pacientes con ICAv. Son útiles para pacientes con disfunción sistólica grave refractarios a otras terapias y que se presentan con hipotensión arterial e hipoperfusión de órganos. (13)

El inotrópico elegido debe basarse no solo en su mecanismo de acción, sino en el perfil clínico del paciente. (14,15) La dobutamina puede considerarse un agente de primera línea. El uso de milrinona es de elección en pacientes tratados crónicamente con betabloqueantes, hipertensión pulmonar y/o falla de ventrículo derecho. La combinación de inotrópicos con diferentes mecanismos de acción a menor dosis es una alternativa para la disminución de efectos adversos o la discontinuación de estos.

El uso de levosimendán mostró en el estudio LION-HEART disminución del número de reinternaciones, aunque la evidencia del riesgo/beneficio/costo aún no es concluyente. (16,17)

A pesar de los mecanismos de acción diferentes, no hay evidencia robusta para sugerir beneficio de un inotrópico sobre otro.

La reincorporación del tratamiento médico vía oral en pacientes compensados debe realizarse lo más precozmente posible cuando se logró la euvoemia, considerando los efectos sobre la tensión arterial, la función renal y los electrolitos.

7.3 Soporte circulatorio mecánico

El soporte circulatorio mecánico es una opción terapéutica que tiene como objetivo mejorar la capacidad funcional y la sobrevida de pacientes con ICAv. (4)

Las ACM de corto plazo están indicadas en pacientes en shock cardiogénico (generalmente en pacientes con perfiles 1 o 2 de INTERMACS) para revertir una situación hemodinámica crítica (puente a la recuperación), como puente a una decisión, como transición a una asistencia a largo plazo, o como puente al trasplante (**Tabla 3**). (18,19)

Tabla 3. Escenarios clínicos para la indicación de asistencia circulatoria mecánica

<i>Puente a la decisión</i>	Uso de ACM de corto plazo en pacientes con SC hasta estabilizar la perfusión y la hemodinamia, se excluyan contraindicaciones neurológicas (daño neurológico posreanimación cardiopulmonar) y se puedan evaluar otras terapias como ACM de largo plazo o TxC
<i>Puente a la candidatura</i>	Uso de ACM para mejorar la función de órganos, y/o hacer un paciente no candidato elegible para TxC (hipertensión pulmonar, neoplasia)
<i>Puente al trasplante</i>	Uso de ACM para sostener un paciente en lista de espera hasta que el órgano esté disponible
<i>Puente a la recuperación</i>	Uso de ACM para sostener la función cardíaca hasta que se recupere (miocarditis, falla primaria del injerto)
<i>Terapia de destino</i>	Uso de DAVI de largo plazo como alternativa al TxC en pacientes no candidatos

Modificado de ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726.

ACM: asistencia circulatoria mecánica; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda de largo plazo; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial; SC: shock cardiogénico; TxC: trasplante cardíaco.

Las ACM de corto plazo pueden proveer soporte uni o biventricular, y ser utilizadas en varias configuraciones, solas o en combinación. Existen diferentes opciones de este tipo de asistencias incluyendo la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), el balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA), el Impella, el TandemHeart y el CentriMag, si bien no todas estas tecnologías están disponibles en nuestro medio (**Tabla 4**). (18–20)

Tabla 4. Dispositivos de asistencia circulatoria

Dispositivo	Localización	Flujo	Aporte	Tipo de soporte	Duración del soporte	Complicaciones
BCIA	Extracorpóreo periférico	Pulsátil	0,5-1L	VI	7-14	Injuria vascular, hemólisis, infecciones
Impella	Intracorpóreo percutáneo	Axial	2,5-5	VI o VD	5-14	Injuria vascular, hemólisis, sangrado, infecciones
TandemHeart	Extracorpóreo periférico	Centrífugo	4-6	VI o VD	21	Injuria vascular, hemólisis, infecciones
ECMO VA	Extracorpóreo periférico I o central	Centrífugo	4-6	VI y VD	7-14	Accidente cerebrovascular, sangrado, infecciones, embolismo
CentriMag	Extracorpóreo periférico o central	Centrífugo	10	VI y/o VD	5-7	Accidente cerebrovascular, sangrado, infecciones
Heart-Mate II	Intracorpóreo	Axial	4-8	VI	Largo plazo	Accidente cerebrovascular, hemólisis, sangrado, falla del D, embolismo, infecciones
Heart-Mate III	Intracorpóreo	Centrífugo	4-6	VI	Largo plazo	Accidente cerebrovascular, sangrado, falla del VD, embolismo, infecciones

BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; ECMO VA: oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Balón de contrapulsación intraaórtico

El BCIA es un dispositivo de ACM de corto plazo, flujo pulsátil, que usualmente se implanta en la aorta entre la arteria subclavia izquierda y las renales. Actúa inflándose en la diástole y desinflándose en sístole; facilita el flujo coronario y reduce el consumo de oxígeno miocárdico al aumentar la oferta de oxígeno y reducir la poscarga. Contribuye al volumen minuto con aproximadamente 500 ml/minuto.

Inicialmente se utilizó en el shock cardiogénico (SC) asociado al infarto agudo de miocardio y sus complicaciones mecánicas y en la asistencia a angioplastias coronarias de alto riesgo, pero la evidencia científica es escasa. (14,21–23) En las últimas décadas, se incrementó su uso en la ICAv globalmente y en nuestro país es la asistencia de corto plazo más utilizada. (24,25)

Un estudio aleatorizado con número pequeño de pacientes comparó el uso de BCIA vs. los inotrópicos, en pacientes sin síndrome coronario agudo y concluyó que el BCIA logra mejoría de la perfusión de órganos, de los parámetros hemodinámicos, y reduce los niveles de NT-pro BNP. (26) Un estudio retrospectivo en pacientes con ICAv y SC mostró que el uso del BCIA logró sostener al 78% de los pacientes como puente a otra ACM, al trasplante cardíaco (TxC) o al alta. (27)

Escenarios clínicos para el uso del BCIA

1. Puente al trasplante

En un análisis retrospectivo del uso de BCIA como estrategia de ACM en 281 pacientes en espera de TxC, se demostraron resultados aceptables, lográndose que el 69% de los pacientes se trasplantaran. (28) El registro de la UNOS (*United Network Organs Sharing*) muestra un incremento superior a tres veces (del 7% al 24,9%) del uso de este dispositivo como puente al TxC (29).

2. Puente a un dispositivo de asistencia ventricular izquierda de largo plazo

El reporte anual 2020 del registro STS-INTERMACS mostró que el BCIA es la forma de ACM aguda más utilizada como puente al DAVI (22,5%). (29)

3. En oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial

El uso de ECMO venoarterial se encuentra en expansión como ACM en el SC refractario. El uso del BCIA es una estrategia para reducir la poscarga y favorecer la descompresión del ventrículo izquierdo. (14,30)

Accesos alternativos del BCIA

Tradicionalmente el BCIA se implanta por vía femoral. Dicho acceso presenta como posibles complicaciones la perforación femoral, el hematoma retroperitoneal y la embolización o isquemia del miembro inferior. Obliga a la inmovilidad con desacondicionamiento muscular. La utilización de sitios alternativos, con implante retrógrado, vía arteria subclavia o axilar, demostró un número aceptable de complicaciones y permite la movilización del paciente. (31,32)

Oxigenación por membrana extracorpórea

Esta ACM (de uso periférico o central) consiste en una bomba centrífuga que provee un flujo de hasta 6 litros/minuto, una membrana de oxigenación y utiliza canulación venosa y arterial. De esta manera el ECMO VA provee soporte circulatorio sistémico completo y permite restaurar la perfusión de los órganos. El ECMO VA periférico drena sangre de la auricular derecha y la regresa a la circulación arterial sistémica, proveyendo flujo aórtico retrógrado, lo cual incrementa la sobrecarga del ventrículo izquierdo. Para contrarrestar este fenómeno, existen estrategias como el uso simultáneo de un balón de contrapulsación, un Impella o el uso de una septostomía atrial con balón. (33)

El ECMO VA puede usarse fácil y rápidamente en el SC causado por ICAv. Se puede utilizar como puente al TxC o a otra asistencia de largo plazo y como puente a la decisión en casos de dudas sobre la reversibilidad de fallas orgánicas o daño neurológico.

Impella

Es una asistencia con un flujo microaxial que se inserta a través de la arteria femoral en forma percutánea (Impella 2.5 y CP) o con incisión quirúrgica femoral o axilar (Impella 5.0, 5.5). El Impella RP puede utilizarse para asistencia del ventrículo derecho.

TandemHeart

Es una asistencia extracorpórea de flujo centrífugo que provee flujo desde la auricular izquierda, a través de una cánula transeptal, hasta la arteria femoral para soporte del ventrículo izquierdo.

CentriMag

Es una asistencia extracorpórea de flujo centrífugo que provee asistencia uni o biventricular. Las cánulas de entrada se insertan en la aurícula izquierda o derecha y las cánulas de salida en la aorta y/o la arteria pulmonar.

Asistencias a largo plazo

Estas asistencias están indicadas en pacientes con ICAv (perfiles 3 y 4 de INTERMACS) para mejorar la supervivencia y calidad de vida. Están indicadas como puente al trasplante, puente a la recuperación, puente a la decisión y como terapia de destino. (29)

Actualmente predominan dos asistencias: Heartmate II (flujo axial) en posición preperitoneal o intraabdominal y el HeartMate 3 (flujo centrífugo) en posición intrapericárdica o intratorácica.

7.4 Trasplante cardíaco

El TxC es el estándar de oro para el tratamiento de la ICAv en ausencia de contraindicaciones. Pacientes seleccionados con ICAv deben ser considerados para un TxC si la terapia médica óptima recomendada por las guías de práctica clínica y la terapia de resincronización cardíaca no han logrado mejorar los síntomas o detener la progresión de la patología subyacente. (3,4,34,35)

Además, se debe haber abordado cualquier afección cardíaca reversible médica o quirúrgicamente.

Según datos oficiales del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante del año 2021, las principales indicaciones de TxC para pacientes adultos han sido la miocardiopatía dilatada idiopática (34%) y la miocardiopatía isquémica (23%). Otras indicaciones incluyen las cardiopatías congénitas (2%) y restrictivas (6%). (36)

La evidencia de que el TxC proporciona un beneficio de mortalidad y morbilidad deriva de estudios de cohorte. (6,7,9) En Argentina, la supervivencia de los receptores adultos que ingresaron en lista de espera entre 2006 y 2019 a 1, 3 y 5 años fue del 73%, 65% y 60%, respectivamente, con una mediana de supervivencia de 10,1 años. (36) La supervivencia condicional se acerca ahora a los 15 años. (37) Adicionalmente, el TxC también mejora el estado funcional y la calidad de vida. (38–40)

En la **Tabla 5** se resumen las indicaciones y contraindicaciones de TxC según las últimas recomendaciones europeas y de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (3,4,34). La selección adecuada de pacientes debe incluir una evaluación multidisciplinaria donde integre la valoración de la ICAv, otras comorbilidades extracardíacas y una evaluación psicosocial completa del paciente y cuidador.

Es importante mencionar que la escasez de donantes de órganos sigue siendo la principal limitación para el TxC. (41). Por lo tanto, los criterios de donantes de corazón ahora se han ampliado para permitir un límite superior

Tabla 5. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante cardíaco

Indicaciones
IC en etapa avanzada con síntomas graves y parámetros de mal pronóstico
Sin opciones de tratamiento alternativas restantes
Paciente motivado, bien informado y emocionalmente estable
Capaz de cumplir con el tratamiento intensivo requerido postoperatorio
Contraindicaciones
Infección activa
Enfermedad arterial periférica o cerebrovascular grave
Hipertensión pulmonar irreversible con tratamiento farmacológico (puede considerarse dispositivo de asistencia ventricular izquierda con reevaluación posterior para establecer la candidatura)
Cáncer (se requiere la colaboración de especialistas en oncología para estratificar a cada paciente en cuanto a su riesgo de recurrencia)
Disfunción hepática irreversible (cirrosis). Se puede considerar un trasplante combinado de corazón-hígado
Disfunción renal irreversible (ej., aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73m ²). Se puede considerar un trasplante combinado de corazón-riñón
Enfermedad sistémica con afectación multiorgánica
Otra comorbilidad grave con mal pronóstico
IMC pretrasplante > 35 kg/m ²
Abuso de alcohol o drogas
Apoyo social insuficiente para lograr una atención compatible en el entorno ambulatorio
Inestabilidad psicológica que compromete el adecuado seguimiento y régimen terapéutico intensivo

Modificado de ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726.
 IC: insuficiencia cardíaca; IMC: índice de masa corporal.

de la edad del donante. Además, se necesita una selección cuidadosa del receptor, basada en la esperanza de vida antes y después del trasplante, ambos factores influenciados por el estado preoperatorio y las comorbilidades (3).

El TxC continúa evolucionando con nuevos avances, como nuevas técnicas de monitoreo de rechazo, mejoras en la conservación de órganos, la inmunosupresión emergente y la expansión del *pool* de donantes disponibles a través de la selección de donantes considerados previamente marginales (edad avanzada, comorbilidades, uso de drogas) y uso de donantes después de muerte circulatoria. (42,43).

Nos esperan grandes desafíos futuros de la mano de avances tecnológicos que pueden mejorar los resultados de nuestros pacientes candidatos a TxC.

7.5 Terapia paliativa

La ICAv presenta una evolución hacia el deterioro, con reiterados episodios de descompensación que llevan a la muerte súbita o muerte por progresión de la IC en un corto plazo. Cuando los pacientes no son candidatos a opciones terapéuticas avanzadas como el TxC o los DAVI de largo plazo, debe conversarse con ellos y sus familias acerca de las opciones de tratamientos paliativos para reducir el tiempo de estancia en el hospital y lograr algún grado de mejoría en la calidad de vida (Tabla 6).

En la Tabla 7 se resumen las recomendaciones del manejo del paciente con ICAv.

Tabla 6. Situaciones para considerar terapias de fin de vida

Limitación funcional progresiva con dependencia en las actividades de la vida diaria
No candidato a TxC o ACM
Internaciones frecuentes a pesar de tratamiento óptimo
Caquexia cardíaca, o juicio clínico de encontrarse al final de la vida

ACM: asistencia circulatoria mecánica; TxC: trasplante cardíaco.

Tabla 7. Recomendaciones del manejo del paciente con insuficiencia cardíaca avanzada

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Los pacientes con ICAv que reciban TMO* deben ser referidos a centros especializados en el manejo de la misma, para evaluar necesidad y factibilidad de terapias avanzadas	I	C
Tratamiento farmacológico		
– Administración concomitante de diuréticos de asa con tiazidas, indapamida o metolazona	IIb	C
– Ultrafiltración y terapias de sustitución renal para pacientes que presentan resistencia a diuréticos	IIb	C
– Uso crónico de inotrópicos como puente a ACM o TxC	IIa	B
– Uso crónico de inotrópicos en pacientes que no son candidatos a ACM o TxC como terapia paliativa para mejoría de síntomas y de la clase funcional	IIb	B
– Uso crónico de inotrópicos con otras indicaciones que las previas	III	B
Asistencia circulatoria mecánica		
– BCIA para lograr estabilización hemodinámica en ICA	IIa	C
– BCIA como puente al DAVI o al TxC	IIa	C
– DAVI de largo plazo en pacientes con ICAv con TMO, no elegibles para TxC y sin falla severa del VD para reducir mortalidad y mejorar los síntomas	IIa	A
– DAVI de largo plazo en pacientes con ICAv refractario al TMO, como puente al TxC para reducir el riesgo de internación y muerte	IIa	B
Trasplante cardíaco		
– En pacientes seleccionados con ICAv refractarios a TMO y que no presenten contraindicaciones, para aumentar la sobrevida y la calidad de vida	I	C

*incluye tratamiento completo con fármacos y dispositivos como cardiodesfibrilador implantable y terapia de resincronización cardíaca

ACM: asistencia circulatoria mecánica; BCIA: Balón de contrapulsación intraórtico; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; ICA: insuficiencia cardíaca avanzada; TMO: tratamiento médico óptimo; TxC: trasplante cardíaco; VD: ventrículo derecho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8:523-36. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.01.014>
2. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail.* 2016;4:808-15. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.05.001>
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
4. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1505-35. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1236>
5. Baumwol J. "I Need Help"-A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2017;36:593-4. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.010>
6. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2009;28:535-41. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.02.015>
7. Vishram-Nielsen JKK, Tomasoni D, Gustafsson F, Metra M. Contemporary Drug Treatment of Advanced Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Drugs.* 2022;82:375-405. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01666-z>
8. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012175>
9. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8:157-68. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.012>
10. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137-55. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1369>
11. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296-304. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210357>
12. Sanabria Garita A, Vega Chaves JC, Quirós Fallas R, Monge LE, Bolaños Gómez C, Sanabria Garita A, et al. Uso de Solución Hipertónica en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda como terapia adyuvante a altas dosis de diuréticos. *Rev Costarric Cardiol.* 2021;23:5-11.
13. DesJardin JT, Teerlink JR. Inotropic therapies in heart failure and cardiogenic shock: an educational review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021;10:676-86. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab047>
14. Levin RL, Ruano C, Rios I, Degrange M, Perna E, Vaca I, et al. Consenso de Inotrópicos y Asistencia Circulatoria Mecánica. *Rev Argent Cardiol.* 2020;88:382-400. <https://doi.org/10.7775/rac.v88.i4.18853>
15. Shankar A, Gurumurthy G, Sridharan L, Gupta D, Nicholson WJ, Jaber WA, et al. A Clinical Update on Vasoactive Medication in the Management of Cardiogenic Shock. *Clin Med Insights Cardiol.* 2022;16:11795468221075064. <https://doi.org/10.1177/11795468221075064>
16. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, García Pinilla JM, Almenar L, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1128-36. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1145>
17. Heringlake M, Alvarez J, Bettex D, Bouchez S, Fruhwald S, Girardis M, et al. An update on levosimendan in acute cardiac care: applications and recommendations for optimal efficacy and safety. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19:325-35. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1905520>
18. Balthazar T, Vandenbrielle C, Verbrugge FH, Den Uil C, Engström A, Janssens S, et al. Managing Patients With Short-Term Mechanical Circulatory Support: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1243-56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.054>
19. Vieira JL, Ventura HO, Mehra MR. Mechanical circulatory support devices in advanced heart failure: 2020 and beyond. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63:630-9. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.003>
20. Wong ASK, Sin SWC. Short-term mechanical circulatory support (intra-aortic balloon pump, Impella, extracorporeal membrane oxygenation, TandemHeart): a review. *Ann Transl Med.* 2020;8:829. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2171>
21. Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, Katz JN, Alviar CL, Baird-Zars VM, et al. Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12:e005618.
22. Jentzer JC, Ahmed AM, Vallabhajosyula S, Burstein B, Tabi M, Barsness GW, et al. Shock in the cardiac intensive care unit: Changes in epidemiology and prognosis over time. *Am Heart J.* 2021;232:94-104. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.054>
23. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367:1287-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410>
24. Baldetti L, Pagnesi M, Gramegna M, Belletti A, Beneduce A, Pazzanese V, et al. Intra-Aortic Balloon Pumping in Acute Decompensated Heart Failure With Hypoperfusion: From Pathophysiology to Clinical Practice. *Circ Heart Fail.* 2021;14:e008527. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008527>
25. Costa YBC, Aurelio MJG, Mauro VM, Villarreal R, Piombo AC, Macín SM, et al. Registro Nacional Argentino de Shock Cardiogénico (ReNa-SHOCK). *Rev Argent Cardiol.* 2016;84:8.
26. den Uil CA, Van Mieghem NM, B Bastos M, Jewbali LS, Lenzen MJ, Engstrom AE, et al. Primary intra-aortic balloon support versus inotropes for decompensated heart failure and low output: a randomised trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2019;15:586-93. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00254>
27. Fried JA, Nair A, Takeda K, Clerkin K, Topkara VK, Masoumi A, et al. Clinical and hemodynamic effects of intra-aortic balloon pump therapy in chronic heart failure patients with cardiogenic shock. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2018;37:1313-21. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.011>
28. Barge-Caballero E, González-Vilchez F, Delgado JF, Mirabet-Pérez S, González-Costello J, Pérez-Villa F, et al. Use of Intra-aortic Balloon Pump as a Bridge to Heart Transplant in Spain: Results From the ASIS-TC Study. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2019;72:835-43. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.07.003>
29. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK, Copeland H, Takeda K, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg.* 2021;111:778-92. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.12.038>

30. Baldetti L, Gramegna M, Beneduce A, Melillo F, Moroni F, Calvo F, et al. Strategies of left ventricular unloading during VA-ECMO support: a network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2020;312:16-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.004>
31. Bhimaraj A, Agrawal T, Duran A, Tamimi O, Amione-Guerra J, Trachtenberg B, et al. Percutaneous Left Axillary Artery Placement of Intra-Aortic Balloon Pump in Advanced Heart Failure Patients. *JACC Heart Fail.* 2020;8:313-23. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.01.011>
32. Levin R, Degrange M, Porcile R, Blanco N, Byrne J. Empleo anterógrado del balón de contrapulsación como puente al trasplante. *Rev Argent Cardiol.* 2014;82:292-6. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v82.i4.3882>
33. Le Gall A, Follin A, Cholley B, Mantz J, Aissaoui N, Pirracchio R. Veno-arterial-ECMO in the intensive care unit: From technical aspects to clinical practice. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37:259-68. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.08.007>
34. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2016;35:1-23. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>
35. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>
36. INCUCAI - Sistema nacional de información [Internet]. [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://sintra.incucai.gov.ar/>
37. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2019;38:1042-55. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.001>
38. Habedank D, Ewert R, Hummel M, Wensel R, Hetzer R, Anker SD. Changes in exercise capacity, ventilation, and body weight following heart transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:310-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.07.001>
39. Grady KL, Naftel DC, Kobashigawa J, Chait J, Young JB, Pelegrin D, et al. Patterns and predictors of quality of life at 5 to 10 years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2007;26:535-43. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.01.042>
40. Salyer J, Flattery MP, Joyner PL, Elswick RK. Lifestyle and quality of life in long-term cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2003;22:309-21. [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(02\)00552-1](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(02)00552-1)
41. Khush KK. Donor selection in the modern era. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7:126-34. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.09.09>
42. Crespo-Leiro MG, Costanzo MR, Gustafsson F, Khush KK, Macdonald PS, Potena L, et al. Heart transplantation: focus on donor recovery strategies, left ventricular assist devices, and novel therapies. *Eur Heart J.* 2022;43:2237-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac204>
43. Burgos L, Talavera ML, Diez M. Uso de donantes después de muerte circulatoria: una llamada a la acción que involucra a múltiples protagonistas. *JACC Spanish.* 2022;1:49-52.

8. COMORBILIDADES

8.1 Anemia y ferropenia

La anemia (definida como un valor de hemoglobina <12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en hombres) es una de las comorbilidades más frecuentes de la IC y su prevalencia está en torno del 50%. (1) En el registro sueco de IC, la prevalencia de anemia varió según la categoría de FEVI. (IC-FEp 41%, IC-FElr 35% e IC-FEr 32%). (2)

En nuestro medio la prevalencia de anemia en pacientes con IC crónica es del 30,5%. (3)

La presencia de anemia es un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con IC,(4) se asocia con mayor número de hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular, tanto en IC-FEr como en IC-FEp, como evidenció el registro ATTEND. Por este motivo la búsqueda de anemia es imperativa en todos los pacientes con IC. (5)

Si bien sus causas no son totalmente claras, la alteración de la perfusión y la disfunción renal, dan lugar a una reducción en la producción de eritropoyetina, así como a la alteración de la eritropoyesis en la médula ósea. El edema parietal y el estado proinflamatorio crónico, con activación de citoquinas, llevan a una inefectiva disponibilidad de hierro por menor absorción intestinal y disminución en los niveles de ferroportina y hepcidina, y secuestro de hierro por el sistema retículo endotelial (estado proinflamatorio). Además, la retención de líquidos provoca anemia por hemodilución. (6)

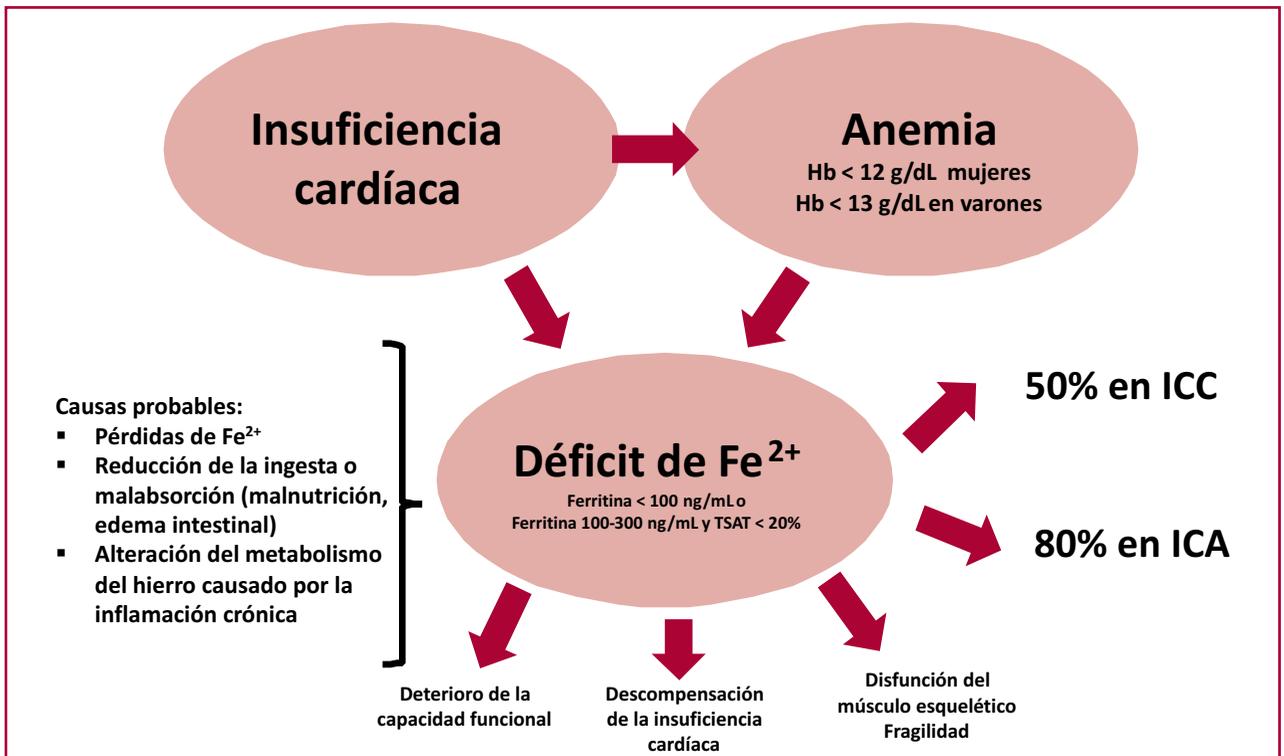
La ferropenia se encuentra fuertemente asociada en pacientes con IC, con y sin anemia, con peor pronóstico. El registro suizo-alemán RAID-HF demostró el impacto que tiene el déficit de hierro en la mortalidad y calidad de vida de los pacientes con IC-FEr sin anemia. (7) Su definición varía según la población a ser analizada, pero para pacientes con IC crónica, se precisa como déficit de hierro cuando la ferritina es menor de 100 ng/mL (déficit absoluto) o se encuentra entre 100 y 299 ng/mL y la saturación de la transferrina es menor del 20% (déficit relativo) (**Figura 1**).

Ambas condiciones, anemia y ferropenia, vinculadas o no, se asocian con un mal estado clínico y peores resultados. Anemia y ferropenia son marcadores de la gravedad de la insuficiencia cardíaca, pero además median la progresión de esta y, por lo tanto, deben ser investigadas y tratadas. El tratamiento de la anemia en pacientes con IC con agentes estimulantes de la eritropoyesis se ha evaluado intensamente durante los últimos años. Desafortunadamente, estos agentes no mejoraron los resultados y se asociaron con un mayor riesgo de eventos adversos, por lo que están desaconsejados. (8,9) Respecto al déficit de hierro, múltiples estudios prospectivos y dos metaanálisis mostraron que su restitución debe ser realizada por vía EV utilizando carboximaltosa férrica. Dicha intervención se asoció con disminución de la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones en pacientes con IC con FEVI <50%. (10) En el Congreso AHA 2022 se conocieron los resultados del estudio IRONMAN, en

el que el tratamiento con derisomaltosa férrica en pacientes con FEVI $\leq 45\%$ y ferropenia absoluta o relativa se asoció a tendencia a reducción de un punto final combinado de muerte cardiovascular o internación por IC ($p=0,07$). En un análisis de sensibilidad que consideró la incidencia de la pandemia COVID-19 la reducción de eventos (por disminución de la hospitalización, no de la mortalidad) alcanzó significación estadística. (11)

Conducta y tratamiento (Tabla 1):

1. Todo paciente con IC debe ser evaluado por la presencia de anemia y su causa.
2. La presencia de anemia debe ser corregida según la causa.
3. La utilización de agentes estimulantes de la eritropoyetina está desaconsejada.
4. La búsqueda de ferropenia y su corrección debe ser llevada a cabo en todo paciente con IC-FEr.
5. El tratamiento del déficit de hierro debe ser por vía EV mediante la formulación recomendada en forma de carboximaltosa férrica.



Fe²⁺: hierro; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; TSAT: saturación de transferrina.

Fig. 1. Déficit de hierro en insuficiencia cardíaca

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento de la anemia en IC

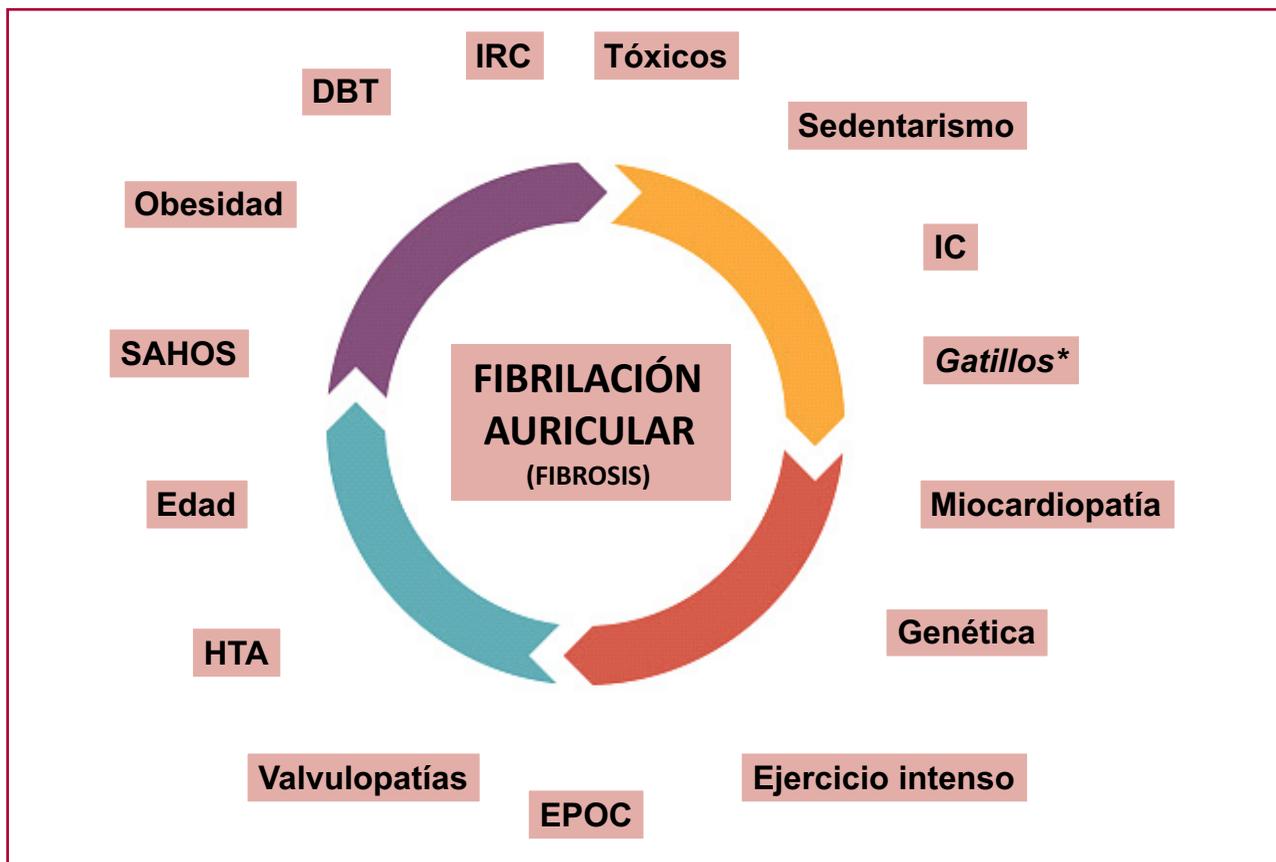
Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Evaluación periódica de anemia y déficit de Fe ²⁺	I	C
– Administración de carboximaltosa férrica en pacientes con IC-FEr y déficit de Fe ²⁺	Ila	B
– La utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis sin otra indicación está desaconsejada por su efecto protrombótico	III	B

8.2 Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente. Su incidencia se incrementa con la edad, y la prevalencia es mayor en los pacientes que tienen IC, en que puede llegar hasta el 25%. (12) En nuestro medio, la prevalencia en IC aguda es de 31% (13) y en IC crónica de 22,6%. (3) La fibrilación auricular y la IC tienen precursores comunes: la hipertensión arterial, la obesidad y la enfermedad valvular. Cada una de ellas crea con-

diciones que favorecen la aparición de la otra. La pérdida de patada auricular, una respuesta ventricular rápida e irregular, la disincronía, alteraciones ultraestructurales, el desarrollo de insuficiencia mitral y la activación simpática presentes en la fibrilación auricular favorecen la aparición de IC. Los cambios estructurales, con hipertrofia y dilatación de las cavidades izquierdas, los fenómenos hemodinámicos, el remodelado eléctrico, la activación neurohormonal e inflamatoria propias de la IC crean el sustrato adecuado para la aparición de fibrilación auricular. Muchos factores predisponen a su aparición, y la misma lleva a un aumento de la frecuencia cardíaca (FC), remodelado adverso de las cavidades y al deterioro clínico consecuente. Al mismo tiempo este deterioro favorece su recurrencia, estableciéndose una relación bidireccional. En los casos en los que la FA provoca IC, el pronóstico es mejor que aquellos en los que la FA es consecuencia de la IC. Esta arritmia se asocia a un aumento de la incidencia de accidente cerebrovascular y de la mortalidad, lo que determina que su control sea muy importante en la evolución de los pacientes. (14)

El mecanismo es complejo y multifactorial (**Figura 2**).



* ritmos auriculares que inician una FA.

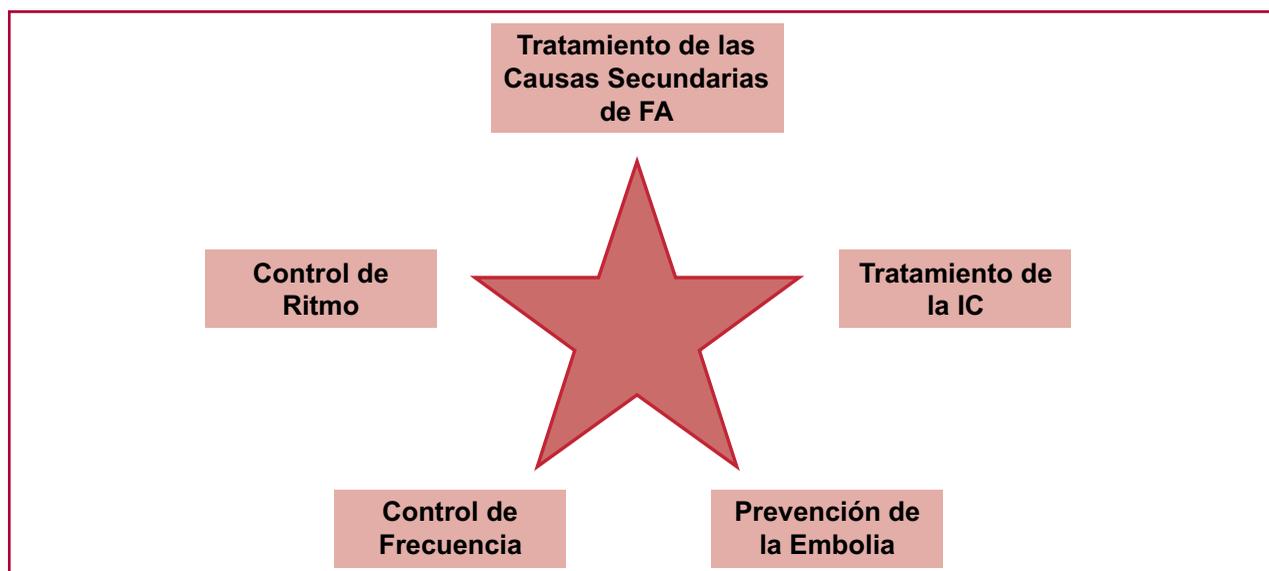
DBT: diabetes; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial;

IC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica; SAHOS: síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño.

Fig. 2. Factores que influyen en la incidencia de la fibrilación auricular

El manejo de las causas secundarias y la estrategia de control de la arritmia tienen implicancias pronósticas. En primera instancia el control de la sobrecarga de volumen facilita el control de la FA, permitiendo, en ocasiones, la reversión a ritmo sinusal, al disminuir el tono simpático y favorecer el efecto de los betabloqueantes. Una serie de estudios aleatorizados comparó en pacientes con FA e IC una estrategia de control de ritmo con una de control de frecuencia. Fueron estudios llevados a cabo antes de 2010: RACE-HF, AFFIRM-HF, AF-CHF, CAFÉ II. No hubo diferencias significativas en la mortalidad o eventos embólicos entre ambas estrategias, y hubo mayor tasa de hospitalización en la rama control de ritmo. La explicación pasa por el empleo de drogas antiarrítmicas en la rama control de ritmo, con la dificultad inherente para lograr un mantenimiento persistente del ritmo sinusal, amén de los efectos adversos por el uso de la medicación, que aumentan en los pacientes con deterioro de función ventricular. Para la reversión y control de ritmo, se utilizan fármacos, cardioversión eléctrica y en algunos casos ablación con catéteres (**Figura 3**). En la última década, la terapia de ablación por catéteres de la

fibrilación auricular, sobre todo el aislamiento de las venas pulmonares, ha crecido notablemente. Un metaanálisis que considera todos los estudios llevados a cabo en la última década en pacientes con fibrilación auricular e IC en los que se comparó la ablación por catéteres con terapia médica demostró menor mortalidad por todas las causas (10,7% vs. 18,9%, OR 0,51, IC95% 0,36-0,74); menor tasa de rehospitalización (30,6% vs. 47,5%, OR 0,44, IC 95%: 0,26-0,76), y similar tasa de accidente cerebrovascular (2,8% vs. 4,7%, p NS). La mejoría promedio de la FEVI tras el procedimiento fue de casi 7%. (15)



FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca.

Fig. 3. Consideraciones terapéuticas

Para aquellos en los que no se puede controlar la FC elevada y no son candidatos a ablación de FA, la estrategia de ablación del nodo aurículo ventricular con el implante de un resincronizador (biventricular, o alternativamente estimulación hisiana o de la rama izquierda), puede ser una alternativa a tener en cuenta. (16) Cuando la FC persiste elevada a pesar de los tratamientos planteados, podría considerarse el uso de amiodarona, teniendo en cuenta sus efectos adversos. La cardioversión eléctrica debe considerarse en los pacientes con FC e inestabilidad hemodinámica y puede considerarse en pacientes sintomáticos pese al tratamiento médico óptimo (**Tabla 2**)

Con respecto a la prevención de embolias, la terapia anticoagulante está indicada de manera crónica para los pacientes con FA con un score CHA₂DS₂-VASc de alto riesgo (≥ 1 en hombres o ≥ 2 en mujeres). (17) Para la misma podrían ser de elección los anticoagulantes orales directos sobre los antagonistas de la vitamina K, pero hay que considerar el costo; la eficacia es similar, pero la incidencia de sangrado intracraneal menor. Los dispositivos ocluidores de la orejuela pueden utilizarse también para aquellos pacientes con contraindicación para anticoagulación. (18)

8.3 Arritmias ventriculares

Las extrasístoles ventriculares (EV) cuando son frecuentes pueden producir miocardiopatía con deterioro de la FEVI, aún en ausencia de cardiopatía previamente conocida. Pero también suelen coexistir en los pacientes con cardiopatía estructural preexistente, y su densidad elevada puede contribuir a un mayor deterioro de la IC por empeoramiento de la FEVI. De manera tal, que los estudios de monitoreo del ritmo son importantes para la pesquisa de EV y su posterior tratamiento. En primera instancia los betabloqueantes y la amiodarona son útiles para suprimir las EV, aunque puede requerirse algunas veces ablación con catéteres. La disminución sostenida de las EV en estos pacientes se ha asociado a una mejoría de la IC, los volúmenes ventriculares y la FEVI. (19)

8.4 Bradicardia sinusal y bloqueo aurículo ventricular

La presencia de bradicardia sinusal y bloqueo aurículo ventricular (BAV) en pacientes con IC, muchas veces dificultan un óptimo tratamiento con betabloqueantes, perdiéndose la posibilidad de beneficio en términos de reducción de mortalidad con estas drogas. Las indicaciones de estimulación cardíaca no difieren de aquellos que no tienen IC. Sin embargo, hay que evitar la estimulación desde el ápex del ventrículo derecho porque produce disincronía ventricular y lleva al deterioro de la FEVI. (20)

Para las bradicardias o pausas sinusales, la estimulación bicameral evitaría el empeoramiento de la IC, y permitiría una correcta titulación de medicación. Pero para los pacientes con BAV, la modalidad de estimula-

Tabla 2. Recomendaciones generales para el manejo de la fibrilación auricular

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Prevención de embolias		
– Para la prevención de embolias en pacientes con indicación de anticoagulación por FA, se recomiendan los anticoagulantes orales directos por sobre los antagonistas de la vitamina K (con excepción de los que tienen una válvula cardíaca mecánica o estenosis mitral moderada/severa)	I	A
– En los pacientes con FA e IC, se recomienda la anticoagulación oral para la prevención del accidente cerebrovascular.	I	B
– La antiagregación plaquetaria no se recomienda en pacientes con FA para la prevención de embolias	III	A
Control de frecuencia		
– Los β bloqueantes deben ser considerados para el tratamiento a corto y largo plazo para el control de la frecuencia cardíaca	IIa	B
– La digoxina puede utilizarse para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA e IC, cuando los betabloqueantes no sean suficientes, estén contraindicados o no sean bien tolerados	IIa	B
– En pacientes con FA y FEVI $\leq 50\%$, en los que se decide una estrategia de control de frecuencia cardíaca, y la misma no se alcanza a pesar de un óptimo manejo farmacológico, puede considerarse el implante de un resincronizador y ablación del nodo AV	IIa	B
Control de ritmo		
– En pacientes con IC y FA sintomática, paroxística o persistente, refractarios a drogas antiarrítmicas, puede considerarse la ablación de las venas pulmonares	IIa	B
– Amiodarona puede ser considerada para control del ritmo en pacientes con FA paroxística o posterior a una cardioversión	IIb	C
Cardioversión eléctrica		
– La cardioversión eléctrica de urgencia se recomienda en el contexto de ICA en pacientes con FA de alta respuesta ventricular y descompensación hemodinámica	I	C
– La cardioversión eléctrica se puede considerar en pacientes en los que la FA se asocia a empeoramiento de los síntomas de IC pese al tratamiento médico óptimo	IIb	B

AV: auriculoventricular; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; ICA: insuficiencia cardíaca aguda

ción debería ser la resincronización (biventricular, o alternativamente hisiana) si tienen deterioro de la función ventricular. En aquellos que presentan IC sin deterioro de la FEVI, la estimulación debería ser bicameral. Las modalidades de estimulación fisiológica (hisiana y rama izquierda) son un avance prometedor en estos pacientes, aunque aún hacen falta más estudios aleatorizados. (21)

8.5 Síndromes coronarios

La enfermedad coronaria es una de las causas principales de IC según registros y estudios clínicos en todo el mundo, al igual que en Argentina. (3,13) El daño miocárdico es consecuencia de uno o varios infartos o un cuadro insidioso de declive progresivo de la función ventricular que origina la miocardiopatía isquémica, cuya forma de presentación más frecuente es con FEVI reducida o levemente reducida. En este apartado se tratará el síndrome coronario crónico (SCC) dado que el tratamiento de los síndromes coronarios agudos escapa a su alcance.

Ante todo paciente con IC es fundamental descartar al SCC mediante historia clínica y familiar, examen físico, electrocardiograma y estudios por imágenes, (22) pruebas funcionales y/o imágenes directas para diagnosticar coronariopatía, magnitud, extensión y presencia de isquemia, secuela y/o viabilidad, con distintos niveles de recomendación (Ver Capítulo 1). (23)

El tratamiento médico (TM) no dista del que dictan las guías para IC. Se debe remarcar la utilización de betabloqueantes, sobre todo en pacientes con IC-FE_r, con la asociación o no de ivabradina y drogas antianginosas

como los nitratos, amlodipina y trimetazidina, al igual que las estatinas, (22) antiagregación plaquetaria y todas las medidas necesarias para una prevención secundaria óptima (**Tabla 3**).

La revascularización miocárdica como alternativa terapéutica asociada al TM, debe ser decidida por un equipo multidisciplinario, que evalúe comorbilidades, características anatómicas, balance entre riesgo/beneficio y presencia de isquemia y viabilidad. (22) Si bien sirve como guía, no se ha encontrado una interacción entre viabilidad y recuperación de función ventricular. (24) Los datos del beneficio de la revascularización miocárdica son limitados. La extensión del estudio STICH es el único estudio aleatorizado que demostró después de 10 años de seguimiento una reducción de la mortalidad en el grupo de la cirugía de revascularización miocárdica frente al TM (58,9% vs 66,1%, HR 0,84 ; IC 95% 0,73-0,97 ; p = 0,02). (25) Un metaanálisis que incluyó más de 16 000 pacientes demostró que la revascularización miocárdica fue superior al TM en términos de mortalidad, y que la cirugía fue mejor que la angioplastia, (26) aunque respecto al tipo de revascularización miocárdica recomendada entre cirugía o angioplastia coronaria (ATC) existen varios registros y metaanálisis que no arrojan datos concluyentes a favor de uno u otro, excepto en pacientes diabéticos, con anatomía compleja o con lesión de tronco de coronaria izquierda (**Tabla 4**). (27) Recientemente se conocieron los datos del estudio REVIVED-BCIS2, que incluyó pacientes con IC y FEVI ≤35%, y enfermedad coronaria extensa y viabilidad demostrada en al menos 4 segmentos miocárdicos disfuncionantes, en los que fuera posible proceder a la revascularización con angioplastia coronaria. En una mediana de seguimiento de 41 meses no hubo diferencia en la mortalidad, en la hospitalización por IC ni en el incremento de la FEVI. La incidencia de IAM fue similar en ambos grupos, la necesidad de revascularización no planeada lógicamente menor en la rama invasiva. (28)

Tabla 3. Recomendaciones de manejo farmacológico de la enfermedad coronaria en IC con FEVI reducida

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Betabloqueantes como antianginosos y para disminuir morbimortalidad	I	A
– Nitratos vía oral o transdérmicos como antianginosos	Ila	A
– Ivabradina en pacientes que pese al tratamiento adecuado persistan con frecuencia cardíaca >70 latidos por minuto	Ila	B
– Amlodipina como antianginoso puede considerarse segura	IIb	B
– Estatinas en pacientes con indicación por prevención secundaria de enfermedad cardiovascular	I	A

Tabla 4. Recomendaciones para la revascularización miocárdica

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– En lesión de múltiples vasos coronarios, anatómicamente factible, se recomienda revascularización miocárdica	Ila	B
– En lesiones de múltiples vasos, técnicamente factible y riesgo quirúrgico aceptable, se aconseja CRM como primera opción	Ila	B
– En lesiones de múltiples vasos y diabetes, la CRM es la primera opción frente a ATC	Ila	C
– En pacientes con lesiones de 1 o 2 vasos que técnicamente sean abordables, se puede recomendar ATC por sobre CRM si la revascularización completa es factible	IIb	C
– La ATC se puede considerar una alternativa a la CRM, después de una exhaustiva evaluación por un equipo multidisciplinario de la complejidad de la anatomía coronaria, comorbilidades, riesgo quirúrgico, etc.	I	C

ATC: angioplastia coronaria; CRM: cirugía de revascularización miocárdica.

8.6 Alteración de la función renal

Desde la descripción del síndrome cardiorenal se generó una conciencia creciente sobre la alta frecuencia de la coexistencia de insuficiencia renal crónica (IRC) con IC, (29) especialmente en el contexto de la diabetes y la hipertensión arterial. En los últimos registros en nuestro medio la IRC se presentó en un 18,8% en la IC aguda (13) y en un 22,7% en la IC crónica. (3) La IRC y la IC están fuertemente entrelazadas en su fisiopatología, con una interacción compleja y bidireccional. La IRC suele empeorar la función cardiovascular por expansión de la volemia, mayor poscarga (por HTA y alta rigidez vascular) y por la acción sobre el miocardio de mediadores inflamatorios generados por la enfermedad renal. A su turno, la IC empeora la función renal por activación neurohormonal e inflamatoria, con aumento de la presión venosa e hipoperfusión. El estrés oxidativo y la fibrosis desempeñan un rol patogénico central en la claudicación de ambos órganos. (30)

La IRC y el aumento de creatinina sérica (CrS) son determinantes independientes de mayor mortalidad y morbilidad en IC. (31) No siempre el aumento de la CrS, durante el tratamiento de IC, significa peor evolución y resultados. Al iniciar tratamientos con IECA/ARA II, ARM, ARNI o iSGLT2, (32) suele haber aumento transitorio de la CrS al reducir la filtración glomerular en los glomérulos remanentes. Estos cambios en pacientes con IRC indican protección renal a mediano/largo plazo. La evidencia para mantener la IECA/ARA II, ARM, ARNI es conflictiva en pacientes con IC-FEp y aumento de la CrS basal > 30%. (33)

La **Tabla 5** muestra los principales efectos renales y cardiovasculares de los diferentes tratamientos en los pacientes con IRC e IC.

Tabla 5. Efectos farmacológicos renales y cardiovasculares.

Tratamientos	Efectos sobre la función y eventos renales y cardiovasculares en pacientes con IRC e IC
IECA/ARA II, ARNI, ARM o iSGLT2	No se debe suspender su uso si la CrS ↑ (hasta un 50 %), o la TFG cae (hasta 30%) de las cifras iniciales. Los cambios en los indicadores de deterioro de la FR son válidos para CrS <3 mg/dL o TFG >25 ml/min/1,73 m ²
Diuréticos	No se asocian a peores resultados si la ↓ de la FR o ↑ de la creatinina es transitoria, y no hay congestión.
Betabloqueantes	↓ la mortalidad en todos los estadios de IRC aún en los 3A y 3B. La evidencia es menor con TFG <30 ml/min/1,73 m ² .
ARNI	↓ de los índices de deterioro de la FR, y disminuye los eventos CV, comparado con enalapril.
iSGLT2	↓ de los índices de deterioro de la FR y ↓ los eventos CV en pacientes con ERC, comparado con placebo independientemente de la FEVI.
TRC, DAVI y CDI	La TRC y los DAVI mejoran la función cardíaca y renal al menos de manera transitoria. Los CDI ↓ su beneficio en pacientes con IRC estadios 4 y 5.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI: inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II; CDI: cardiodesfibrilador implantable; CrS: creatinina sérica; CV: cardiovasculares; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda FR: función renal; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TFG: tasa de filtrado glomerular; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

Los ensayos clínicos suelen excluir pacientes con IRC avanzada (TFG < 30 ml/min/ 1,73 m²) En recientes ensayos clínicos los valores de corte de FR han sido más bajos: 25 ml/min/ 1,73 m² en DAPA-CKD (34) y DELIVER, (35) 20 ml/min/1,73 m² en EMPEROR-Reduced (36) y GALACTIC-HF (37) y 15 mL/min/1,73 m² en VICTORIA. (38) En pacientes con IRC avanzada, no encontró interacción entre los efectos farmacológicos y la función renal.

8.7 Trastornos electrolíticos: hipopotasemia, hiperpotasemia, hiponatremia, hipocloremia

Son frecuentes en pacientes con IC, y asociados a muchos de los tratamientos (**Tabla 6**). (39)

Los niveles de K⁺ sérico tienen una relación con mortalidad en forma de U, con menor mortalidad entre 4 a 5 mmol/L. La *hipopotasemia* se define como un K⁺ sérico <3,5 mmol/L y está presente en hasta el 50% de los pacientes con IC. La *hiperpotasemia* se define como K⁺ sérico >5 mmol/L; se considera leve con un valor >5,0 a 6,0 mmol/L. En la IC, la prevalencia es ~5%, con una incidencia anualizada del 40% en IC y del 73% en IRC.

La *hiponatremia* (Na⁺ sérico <136 mmol/L) está presente en el 30% de los pacientes hospitalizados por IC. La *hipocloremia* (Cl⁻ sérico <96 mmol/L) es otro fuerte marcador de peor pronóstico en IC aguda o crónica

Tabla 6. Principales desequilibrios hidroelectrolíticos

Alteración hidroelectrolítica	Efectos	Modificadores del riesgo
Hipokalemia	Arritmias ventriculares y mortalidad CV	Aumentan: diuréticos de asa o tiazídicos Reducen: uso de IECA, ARA II, ARM
Hiperkalemia	Hospitalización, riesgo de muerte	Aumentan: aporte alto de K, uso de IECA, ARA II, ARM Reducen: uso de ARNI e iSGLT2
Hiponatremia grave	Edema cerebral (delirio, convulsiones)	Reducen: restricción de agua
Hipocloremia	Predictor de mortalidad en IC	Favorece: la resistencia a los diuréticos

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI: inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; K: potasio.

Tratamientos

- Hipokalemia aguda:* infusión lenta con catéter venoso (20 a 40 mmol de K⁺).
- Hipokalemia crónica:* IECA, ARA II, ARM, diuréticos ahorradores de K⁺ y cloruro de K oral.
- Hiperkalemia aguda:* carbonato de calcio y/o bicarbonato de Na⁺ + insulina (con o sin glucosa). Agonistas de los receptores β. Favorecen la entrada de K⁺ a la célula sin modificar eliminación, puede haber efecto rebote. Los diuréticos favorecen la excreción de K⁺. Se pueden usar quelantes de K⁺ (ver más abajo).
- Hiperkalemia crónica:* El uso de quelantes o *binders* de K⁺ reduce su absorción en colon. El *sulfonato de poliestireno de sodio o de calcio* es para uso agudo exclusivo. Su uso crónico aumenta el riesgo de necrosis intestinal. El *patiromero sorbitex calcio* o el *ciclosilicato de circonio de sodio* son efectivos para mantener la normokalemia a lo largo del tiempo y prevenir la recurrencia con su uso crónico.
- Hiponatremia aguda sintomática:* solución salina hipertónica, evitando > 8 mmol/L en 24 h, para prevenir la mielinolisis. El empleo de solución hipertónica + diuréticos de asa aumenta la natremia y diuresis, sin reducción de eventos duros. Un valor de Na⁺ sérico >124 mmol/L, o asintomático no requiere tratamiento agudo.
- Hiponatremia crónica:* de origen dilucional, cambios neurohormonales de la IC (vasopresina). Se trata con restricción de agua sin o con antagonistas de vasopresina. La ingesta de líquidos < 800 ml/día aumenta la natremia y mejora los síntomas. El tolvaptan oral, antagonista V2, aumenta el Na⁺ sérico y la diuresis, sin reducir puntos finales duros.
- Hipocloremia:* La acetazolamida aumenta los niveles séricos de Cl⁻ y la diuresis en la IC, con resistencia a diuréticos.

Como punto final a destacar es fundamental mantener el uso seguro y a dosis adecuadas de las drogas protectoras renales y cardiovasculares. Prácticamente todos los pacientes con IRC y/o IC tienen indicado el uso de IECA o ARAII o ARNI, ARM e iSGLT2 solos o asociados. Sin embargo, la caída inicial del filtrado glomerular y la hiperpotasemia son reales limitantes para su adecuada utilización en la práctica clínica. (40) Los nuevos agentes reductores de potasio, facilitarían que dichas estrategias terapéuticas protectoras puedan usarse en dosis adecuadas y de manera segura. Diferentes estudios aleatorizados, el último de ellos DIAMOND, han dado prueba de ello. (41)

8.8 Valvulopatías

Estenosis aórtica

La estenosis aórtica puede causar empeoramiento de la IC por incremento de la poscarga, incremento de la presión de llenado ventricular e hipertrofia del ventrículo izquierdo debido a la reducción del área efectiva de la válvula aórtica. (42) La aparición de síntomas de IC en pacientes con estenosis aórtica grave es de muy mal pronóstico, que no mejora con el tratamiento médico; el único tratamiento efectivo es el reemplazo valvular. En pacientes con estenosis aórtica grave y alto gradiente (área válvula aórtica < 1 cm² y gradiente medio > 40mmHg) la intervención no debe demorarse. (42) En pacientes con estenosis aórtica de bajo gradiente se puede utilizar el ecocardiograma estrés con dobutamina (reserva contráctil) o el score de calcio coronario por tomografía computada para identificar aquellos con estenosis aórtica grave verdadera que se beneficiaran con el reemplazo valvular. (43) En pacientes de riesgo alto o intermedio para la intervención aórtica, el reemplazo valvular percutáneo aórtico (TAVI) es no inferior a la cirugía de la válvula aórtica en reducción de eventos cardiovasculares. (43)

En general, la cirugía de reemplazo valvular es recomendada en pacientes de < 75-80 años con riesgo cardiovascular bajo y el implante valvular aórtico transcatóter (TAVI) en pacientes de > 75-80 años con riesgo cardiovascular alto (STS o EuroScore >8%). Los escenarios intermedios idealmente deben discutirse en un equipo

interdisciplinario (*Heart Team*) conformado por cardiólogos clínicos, intervencionistas y cirujanos para definir la conducta de intervención en pacientes individuales.

En pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, la valvuloplastia con balón es una intervención eficaz para reducir los gradientes, estabilizar al paciente como puente al TAVI o a la cirugía de reemplazo valvular.

Insuficiencia aórtica

La insuficiencia aórtica lleva a la dilatación del ventrículo izquierdo y la aparición de síntomas de IC se asocia con mal pronóstico. El tratamiento médico con inhibidores de sistema renina angiotensina puede mejorar los síntomas. (44) Los betabloqueantes al prolongar la diástole pueden incrementar el volumen regurgitante y empeorar los síntomas de IC. (44) La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia aórtica y síntomas de IC. Por otro lado, el TAVI queda como alternativa para pacientes con muy alto riesgo quirúrgico. (45)

Insuficiencia mitral

En la insuficiencia mitral primaria con síntomas de IC la cirugía, preferente la reparación, es beneficiosa para reducir síntomas, preservar la función ventricular y reducir la mortalidad. (42) En paciente con riesgo quirúrgico muy alto, la intervención percutánea es una estrategia alternativa. (46)

La insuficiencia mitral funcional de grado moderado a grave secundaria a la dilatación ventricular, del anillo mitral y de la aurícula izquierda en pacientes con IC se asocia con mal pronóstico. (47) La determinación de la insuficiencia mitral funcional debe ser realizada por un ecocardiografista experimentado que evaluará los mecanismos y la gravedad. Esta determinación se realizará después de estabilizar al paciente con tratamiento médico óptimo. La decisión de intervenir la insuficiencia mitral funcional depende de una cuidadosa selección de los hallazgos y pacientes para la intervención. En el estudio aleatorizado COAPT, hubo una reducción significativa en eventos cardiovasculares y la mortalidad con la reparación percutánea borde a borde de la insuficiencia mitral funcional comparado con el tratamiento médico. (48) Sin embargo, en el estudio MITRA-FR no se evidenció beneficio clínico, hecho probablemente relacionado con la diferencia de los criterios de selección de los pacientes. (49)

Insuficiencia tricuspídea

Los pacientes con insuficiencia tricuspídea e IC tienen muy mal pronóstico. La insuficiencia tricuspídea grave tiene indicación de reparación, aunque la mortalidad de la reparación quirúrgica es muy elevada. (50) En general la insuficiencia tricuspídea se aborda cuando hay indicación de una cirugía concomitante, ya sea de revascularización miocárdica o reemplazo valvular aórtico o mitral. Recientemente se han desarrollado procedimientos endovasculares para abordar la insuficiencia tricuspídea y evitar la intervención quirúrgica. (51)

8.9 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es un factor de riesgo de IC y aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad. Ensayos clínicos recientes han demostrado la fisiopatología compartida entre la DM y la IC, resaltando la necesidad de estrategias terapéuticas eficaces, con el objetivo de disminuir el riesgo de desarrollar IC. (1,52)

Los estudios observacionales han demostrado consistentemente un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de IC en individuos con DM en comparación con aquellos sin DM. (53)

La prevalencia de diabetes en recientes registros nacionales es de 33% en IC aguda (13) y 29,9% en IC crónica. (3)

Los pacientes con DM sin IC sintomática a menudo tienen anomalías subclínicas de la estructura y función cardíacas correspondientes a la IC en estadio B ACC/AHA (1). Estos cambios incluyen disfunción sistólica del VI; aumentos de la masa del VI, el grosor relativo de la pared y el tamaño de la aurícula izquierda; disfunción diastólica; y un aumento en la fracción de volumen extracelular. La presencia de cada una de estas anomalías se asocia con un mayor riesgo de IC sintomática y muerte. (52)

La DM puede contribuir al desarrollo de cardiopatía estructural e IC a través de mecanismos sistémicos, miocárdicos y celulares, suele causar cardiopatía estructural e IC a través de isquemia/infarto de miocardio, y esto se debe fundamentalmente a que la DM se asocia con dislipidemia más aterogénica, y con disfunción endotelial, que promueve la adhesión de leucocitos y plaquetas, trombosis, inflamación y ulceración de la placa coronaria. (54)

Las pautas actuales del manejo de la DM varían en cuanto a los objetivos o rangos glucémicos recomendados. En general se está de acuerdo con los umbrales de HbA1c $\leq 7,0\%$ para la mayoría de los adultos con DM y sin comorbilidades significativas. (55) En pacientes de edad avanzada, particularmente aquellos con complicaciones microvasculares o macrovasculares establecidas o condiciones comórbidas extensas, se recomiendan niveles más altos de HbA1c, hasta 8% a 8,5%. (55)

Drogas hipoglucemiantes en insuficiencia cardíaca

Los iSGLT2, que han sido un hito en el tratamiento de la IC por su fuerte impacto en la morbimortalidad en todo el rango de la FEVI, son desarrollados en los apartados respectivos.

La metformina se recomienda actualmente como la droga inicial preferida en pacientes con DM tipo 2 en ausencia de contraindicaciones. Es eficaz, segura y, en general, bien tolerada. (56) Está contraindicada en pacientes con filtrado glomerular (FG) menor que 30 ml/min/1,73m², y en condiciones agudas que se asocien con acidosis láctica, como shock cardiogénico y distributivo. (57)

Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina a nivel pancreático, y reducen los niveles de glucosa. (58) Sin embargo, están asociadas con un riesgo significativo de hipoglucemia moderada en el 20%-40%, y grave en 1%-7%. Pueden generar aumento de peso, y su seguridad cardiovascular está cuestionada según diferentes estudios. (58) La única que demostró beneficio al reducir los eventos microvasculares fue la gliclazida. (54)

Muchos pacientes con DM requieren insulina como monoterapia o en combinación con otros agentes para lograr un control glucémico adecuado. Los ensayos clínicos no han demostrado un aumento de la tasa de IC con insulina. Como puede producir retención hidrosalina se debe ser cauto al iniciar el tratamiento en pacientes con IC. (59)

Las tiazolidindionas se asocian con mayores tasas de hospitalización por IC en pacientes sin IC al inicio del estudio. (56) La pioglitazona se asoció con un riesgo reducido de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, pero con un mayor riesgo de eventos de IC en comparación con el placebo. (60) De manera similar, el riesgo de hospitalización por IC o muerte se duplicó aproximadamente con rosiglitazona en comparación con sulfonilurea más metformina. (61)

De los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4, la saxagliptina se ha asociado con un incremento de hospitalización por IC por lo que se encuentra contraindicada en pacientes con IC. Sitagliptina, alogliptina y linagliptina, no mostraron diferencias con el placebo respecto de eventos en IC. (62)

La **Tabla 7** presenta las recomendaciones para el empleo de las drogas hipoglucemiantes en IC.

Tabla 7. Drogas hipoglucemiantes en insuficiencia cardíaca

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Los iSGLT2 (dapagliflozina y empagliflozina) están indicados en DM tipo II e IC para reducir hospitalización por IC y muerte CV	I	A
– Los iSGLT2 están indicados en DM y FRCV o enfermedad CV para reducir hospitalización por IC y casos incidentes.	I	A
– La metformina puede emplearse en DM e IC para control glucémico, con filtrado glomerular ≥ 30 ml/min/1,73 m ² .	IIa	C
– Los agonistas del receptor GLP-1 (lixisenatide, exenatide y dulaglutide) tienen leve efecto en la hospitalización por IC. Pueden ser indicados en DM más IC	IIb	A
– Los inhibidores DPP4 sitagliptina y linagliptina tienen efecto neutro en la hospitalización por IC. Pueden ser indicados en DM más IC	IIb	B
– La insulina puede ser indicada en IC avanzada	IIb	C
– El iDPP4 saxagliptina y las glitazonas están contraindicados en pacientes con IC o antecedentes de IC	III	B

CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DPP4: dipeptidil peptidasa 4; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio- glucosa tipo 2.

8.10 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) representa el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de IC. (63) La prevalencia de HTA en nuestro medio es de 72% en IC aguda y del 66,6% en IC crónica. (13) El tratamiento antihipertensivo se asocia con una disminución del riesgo de IC incidente en la población general. (63) (**Tabla 8**)

La HTA en pacientes con IC-FEr es poco frecuente cuando se respeta el tratamiento óptimo. La estrategia de tratamiento para la IC-FEr se debe considerar también para los pacientes con IC-FEp, evitando en estos últimos, sobre todo en aquellos con HVI y escasa precarga, la hipotensión, mejor tolerada en los pacientes con IC-FEr.

Tabla 8. Recomendaciones para el manejo de la hipertensión arterial.

Para el tratamiento de la hipertensión arterial en insuficiencia cardíaca	
IECA, ARA II, BB, ARM (63)	Indicados
Amlodipina	Cuando sea necesaria una reducción adicional de la presión arterial y no haya
Felodipina (64)	sobrecarga hídrica
Bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) (65)	Contraindicados
Para la prevención de insuficiencia cardíaca en hipertensión arterial	
Diuréticos, IECA, ARA II, BB (66)	Reducen la incidencia de insuficiencia cardíaca.
ARA II, IECA, diuréticos, BB y BC (67)	Producen regresión de la hipertrofia ventricular.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; ARNI: inhibidores de la neprilina y los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; BC: bloqueantes cálcicos; HTA: hipertensión arterial; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

8.11 Dislipidemia

Las estatinas no reducen la muerte cardíaca o ictus en pacientes con IC-FEr pero pueden disminuir levemente la hospitalización por empeoramiento de la IC y generar ligera disminución de los IAM, en pacientes portadores de IC. (68)

No se recomienda la indicación de estatinas a pacientes con IC sin otra indicación para las mismas.

8.12 Accidente cerebrovascular

Al compartir factores de riesgo comunes, la IC y el accidente cerebro vascular (ACV) pueden coexistir frecuentemente, lo cual resulta en una mortalidad significativamente mayor, que la de estas enfermedades por separado.

Los pacientes con IC tienen un mayor riesgo de ACV isquémico, aun en ritmo sinusal, y 5 veces mayor en los pacientes con FA. En los pacientes con FA e IC-FEr en comparación con los pacientes con IC-FEp el riesgo de ACV y la hospitalización por IC son similares. (69)

No se recomienda la anticoagulación en pacientes con IC en ritmo sinusal salvo algunas excepciones, como pacientes con alto riesgo embólico con embolias periféricas, miocardio no compacto y en las miocardiopatías periparto.

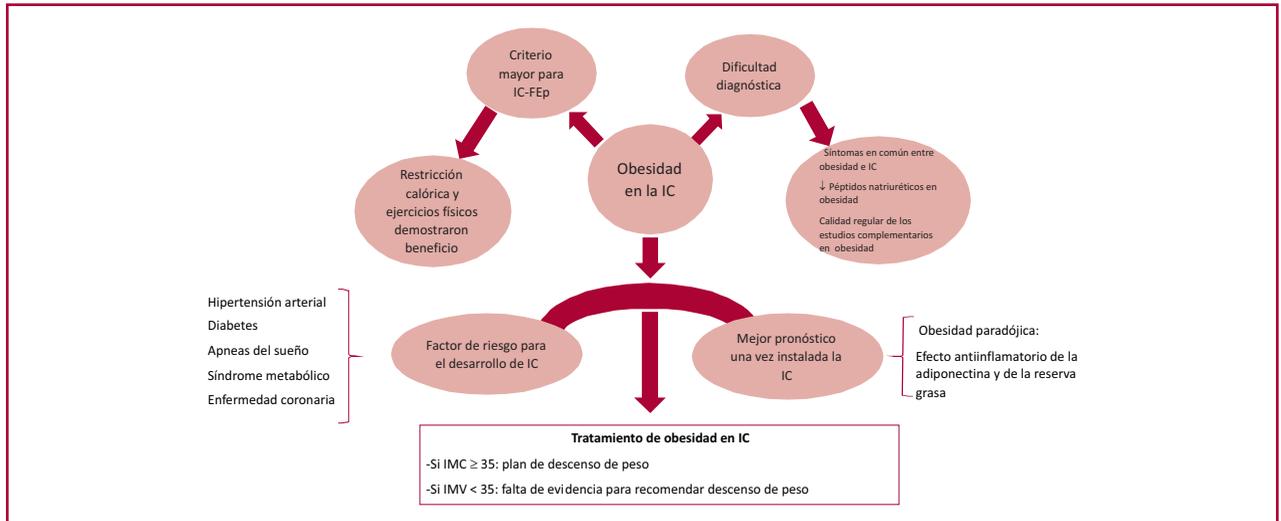
8.13 Enfermedad tiroidea

Ante el diagnóstico de IC, se debe estudiar el perfil tiroideo, porque los trastornos tiroideos pueden ser la etiología o una causa agravante de la enfermedad. (70) La alteración del eje tiroideo se ha asociado a peor pronóstico en todo el espectro de la IC. La prevalencia de hipotiroidismo en nuestro medio en pacientes con IC aguda y crónica es de 13% y 15%, respectivamente. (3,13)

Las hormonas tiroideas regulan múltiples funciones cardiovasculares: actúan sobre el miocardio, el sistema de conducción y las resistencias vasculares, entre otras. El hipotiroidismo puede ocasionar arritmias y dislipemia y el hipertiroidismo llevar a arritmias auriculares, hipertensión arterial e incluso a una crisis de IC aguda por aumento del metabolismo (tirotoxicosis). Todas estas anormalidades suelen ser reversibles cuando se corrige la condición tiroidea subyacente. (70)

8.14 Obesidad

La obesidad representa un factor de riesgo para la aparición de IC. A su vez, la obesidad en el marco de IC, suele ser un factor pronóstico protector (obesidad paradójica). Dentro de las teorías fisiopatológicas que explican esta protección, se encuentran el efecto antiinflamatorio de las adipocinas y el factor protector de la propia reserva energética de los adipocitos en el marco de una enfermedad que cursa con aumento del catabolismo. (71) En la **Figura 4** se resume lo recién expresado y se plantean los desafíos diagnósticos y terapéuticos de la IC en el marco de obesidad.

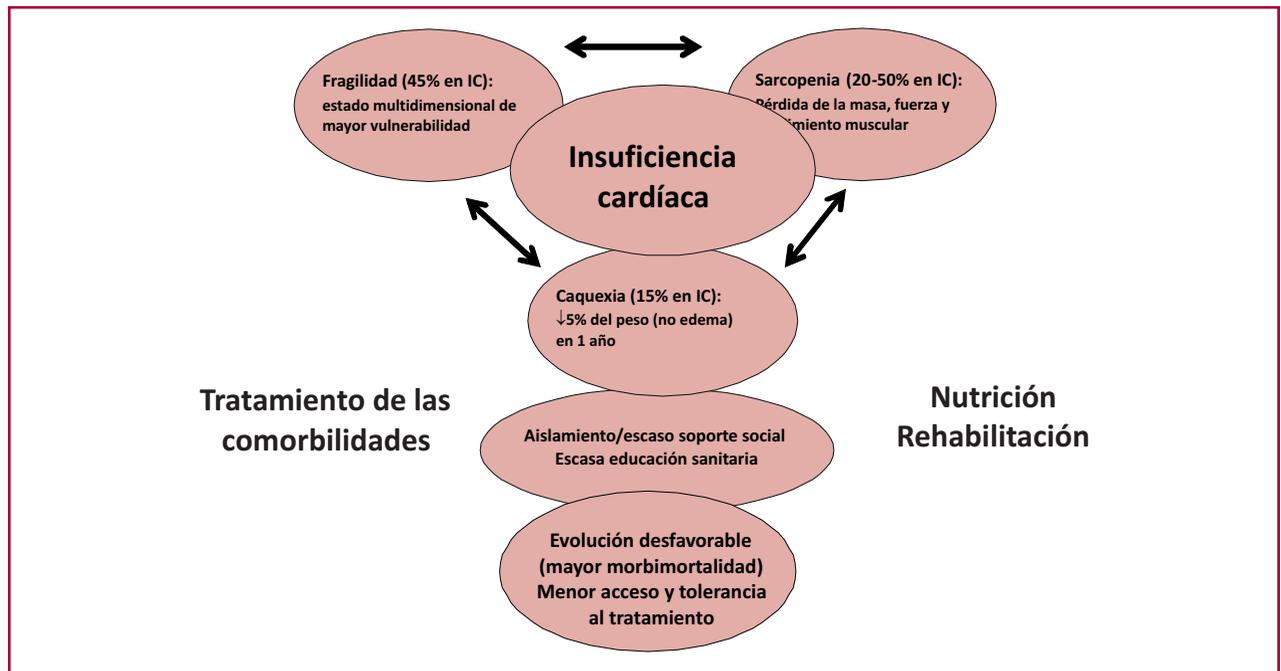


IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IMC: índice de masa corporal.

Fig. 4. Manejo de la obesidad en insuficiencia cardíaca

8.15 Fragilidad, caquexia y sarcopenia

La caquexia cardíaca suele aparecer cuando la IC progresa; se asocia a deterioro funcional, internaciones y peor supervivencia. A su vez, la sarcopenia, definida como la pérdida de masa muscular que ocasiona deterioro funcional, también se asocia a una patología más avanzada y acarrea mal pronóstico. Ambas suelen coexistir y potenciar la fragilidad del paciente con IC avanzada. El abordaje de un paciente frágil con caquexia y sarcopenia debe ser integral con apoyo en nutricionistas y rehabilitación motora. (Figura 5).



IC: insuficiencia cardíaca.

Fig. 5. Manejo de fragilidad, caquexia y sarcopenia en insuficiencia cardíaca.

8.16 Enfermedad pulmonar y trastornos del sueño

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocia a peor evolución cuando coexiste con IC. La prevalencia de EPOC en nuestro medio en pacientes con IC aguda y crónica es de 15,2% y 13,4%, respectivamente. (3,13) El diagnóstico suele ser un desafío porque la disnea es un síntoma que comparten ambas patologías. Se recomienda, para hacer el diagnóstico de EPOC, realizar una espirometría con al menos 3 meses de euvolemia y evitar así el confundidor de la congestión pulmonar. Los betabloqueantes pueden utilizarse siempre que no haya hiperreactividad bronquial; deben ser β_1 selectivos y se deben titular lentamente con seguimiento clínico estrecho. Los corticoides orales pueden indicarse siempre teniendo en consideración que pueden generar sobrecarga hidrosalina.

Los desórdenes del sueño más frecuentes en el marco de IC son las apneas centrales y las periféricas obstructivas; su prevalencia puede alcanzar un 50-75% (72) y se asocian a peor pronóstico. Para el diagnóstico se requiere de un adecuado interrogatorio (escala de Epworth) y de una polisomnografía. El tratamiento dependerá de la gravedad de las apneas; un índice de Apnea- Hipopnea > 30/hora de sueño se considera grave y requiere el uso de ventilación no invasiva.

8.17 Gota

La hiperuricemia y la gota son comorbilidades frecuentes en la IC, en parte porque los diuréticos pueden ocasionar una crisis aguda. El allopurinol se puede utilizar para prevenir una crisis. Cuando ésta ocurra, la colchicina es la droga de primera elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Writing committee members, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-327.
2. Savarese G, Jonsson Å, Hallberg AC, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Prevalence of, associations with, and prognostic role of anemia in heart failure across the ejection fraction spectrum. *Int J Cardiol*. 2020;298:59-65. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.08.049>
3. Thierer J, Perna E, Marino J, Coronel ML, Barisani JL, Brasca DG, et al. Insuficiencia cardíaca crónica en Argentina. OFFICE IC AR, un registro conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol*. 2022;90:15-24. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v90.i1.20480>
4. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.061>
5. Kajimoto K, Minami Y, Otsubo S, Sato N. Association of admission and discharge anemia status with outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Differences between patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8:606-14. <https://doi.org/10.1177/2048872617730039>
6. Westenbrink BD, de Boer RA, Voors AA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anemia in chronic heart failure: etiology and treatment options. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:141-7. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e3282f43025>
7. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Fach A, Backhaus T, Bruder O, et al. Long-term effects of iron deficiency in patients with heart failure with or without anemia: the RAID-HF follow-up study. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2019;108:93-100. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1327-y>
8. Kang J, Park J, Lee JM, Park JJ, Choi DJ. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2016;218:12-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.187>
9. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1210-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214865>
10. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2020;396:1895-904.
11. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Lond Engl*. 2022;S0140-6736(22)02083-9.
12. Lardizabal JA, Deedwania PC. Atrial fibrillation in heart failure. *Med Clin North Am*. 2012;96:987-1000. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.07.007>
13. Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, Arakaki D, Coronel L, Cáceres L, et al. Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Aguda (ARGEN-IC). Evaluación de cohorte parcial a 30 días. *Rev Argent Cardiol*. 2020;88:118-25. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.17201>
14. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, et al. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2490-500. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.027>
15. Chen S, Pürerfellner H, Meyer C, Acou WJ, Schratzer A, Ling Z, et al. Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data. *Eur Heart J*. 2020;41:2863-73. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz443>
16. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J*. 2021;42:4731-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab569>
17. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2021;23:1612-76. <https://doi.org/10.1093/europace/ebab157>

18. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.029>
19. Berrueto A, Penela D, Jáuregui B, Soto-Iglesias D, Aguinaga L, Ordóñez A, et al. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2019;21:1079-87. <https://doi.org/10.1093/europace/euz027>
20. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368:1585-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210356>
21. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2319-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.048>
22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77.
23. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy855>
24. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, et al. Myocardial Viability and Long-Term Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2019;381:739-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807365>
25. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001>
26. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kołodziejczak M, Jung C, Scicchitano P, et al. Survival Benefits of Invasive Versus Conservative Strategies in Heart Failure in Patients With Reduced Ejection Fraction and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*. 2017;10(1):e003255. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003255>
27. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease and Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction: Everolimus-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 2016;133:2132-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021168>
28. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2022;387:1351-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>
29. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
30. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:425-35. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1320>
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardiner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
32. Garlo KG, Bates DW, Seger DL, Fiskio JM, Charytan DM. Association of Changes in Creatinine and Potassium Levels After Initiation of Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors With Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Mortality in Individuals With Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e183874. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3874>
33. Clark AL, Kalra PR, Petrie MC, Mark PB, Tomlinson LA, Tomson CR. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. *Heart Br Card Soc*. 2019;105:904-10. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314158>
34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
35. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-98.
36. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143:326-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>
37. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2160-71.
38. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
39. Urso C, Bruculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev*. 2015;20:493-503. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9482-y>
40. Sidhu K, Sanjanwala R, Zieroth S. Hyperkalemia in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35:150-5. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000709>
41. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J*. 2022;43:4362-73. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac401>
42. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43:561-632. <https://doi.org/10.1093/ehj/ehac209>
43. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>
44. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1012-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.049>
45. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, Schofer N, Fiorina C, Munoz-Garcia AJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Pure Native Aortic Valve Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2752-63.
46. Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364:1395-406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009355>
47. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39:39-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx402>
48. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374>

49. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>
50. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, et al. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2953-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.039>
51. Kodali S, Hahn RT, George I, Davidson CJ, Narang A, Zahr F, et al. Transfemoral Tricuspid Valve Replacement in Patients With Tricuspid Regurgitation: TRISCEND Study 30-Day Results. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15:471-80. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.01.016>
52. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000;101:2271-6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.19.2271>
53. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:300-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.003>
54. Siegel D, Swislocki ALM. The ACCORD Study: the devil is in the details. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9:81-4. <https://doi.org/10.1089/met.2010.0119>
55. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2018 executive summary. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2018;24:91-120. <https://doi.org/10.4158/CS-2017-0153>
56. Wijnen M, Duschek EJJ, Boom H, van Vliet M. The effects of antidiabetic agents on heart failure. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found*. 2022;30:65-75. <https://doi.org/10.1007/s12471-021-01579-2>
57. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019;321:1926. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3805>
58. Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2019;2019:9804708. <https://doi.org/10.1155/2019/9804708>
59. Conlin PR, Colburn J, Aron D, Pries RM, Tschanz MP, Pogach L. Synopsis of the 2017 U.S. Department of Veterans Affairs/U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline: Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2017;167:655-63. <https://doi.org/10.7326/M17-1362>
60. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366:1279-89. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
61. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *The Lancet*. 2009;373:2125-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3)
62. Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, et al. Effectiveness and safety of glimepiride and idPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2015;69:292-304. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12605>
63. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy439>
64. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997;96:856-63. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.3.856>
65. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail*. 2003;5:659-67. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(03\)00163-6](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(03)00163-6)
66. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 - effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. *J Hypertens*. 2018;36:1637-47. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001777>
67. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2009;54:1084-91. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655>
68. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201>
69. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:131-47. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.191>
70. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e005266. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266>
71. Artham SM, Ventura HO. [The "obesity paradox" and heart failure: the story continues]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1113-7. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(08\)60039-0](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60039-0)
72. Coniglio AC, Mentz RJ. Sleep Breathing Disorders in Heart Failure. *Cardiol Clin*. 2022;40:183-9. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.006>

9. CONDICIONES ESPECIALES

9.1 Amiloidosis cardíaca

Las dos formas más prevalentes son la amiloidosis cardíaca (AC) por depósito de cadenas livianas (AL) y por Transtretina (TTR). Es una entidad subdiagnosticada, que ha ganado relevancia en los últimos años, gracias a la aparición de tratamiento específico. La AC por TTR incluye el fenotipo "salvaje" (90%) y la "variante hereditaria". Se estima que entre un 6-16% de los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) sin causa aparente, IC-FEp internados o con estenosis aórtica (EAo) grave sometidos a reemplazo valvular y mayores de 65 años pueden tener AC-TTR y debería descartarse ante la sospecha. (1,2) En la **Figura 1** se muestra el algoritmo para el diagnóstico y eventual tratamiento de la AC.

Manifestaciones clínicas (mencionadas en la literatura como "banderas rojas").(1,2)

Las dividimos en extracardiácas (**Tabla 1**) y cardíacas: compartidas por la AC por TTR y AL

- Clínicas: Hipotensión, signos y síntomas de IC.
- ECG: Voltaje de QRS bajo/discordante con el grado de espesor del VI.
- Laboratorio: Elevación de biomarcadores (péptidos natriuréticos/troponinas).
- Ecocardiograma: Aumento del espesor ventricular, aumento del grosor de las válvulas AV, EAo, reducción del strain longitudinal con patrón de conservación del ápex y derrame pericárdico.
- Resonancia magnética cardíaca: Realce tardío subendocárdico con gadolinio, aumento de intensidad en T1, incremento de volumen extracelular y trastornos de motilidad.

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran la miocardiopatía hipertrófica y otras cardiopatías infiltrativas.

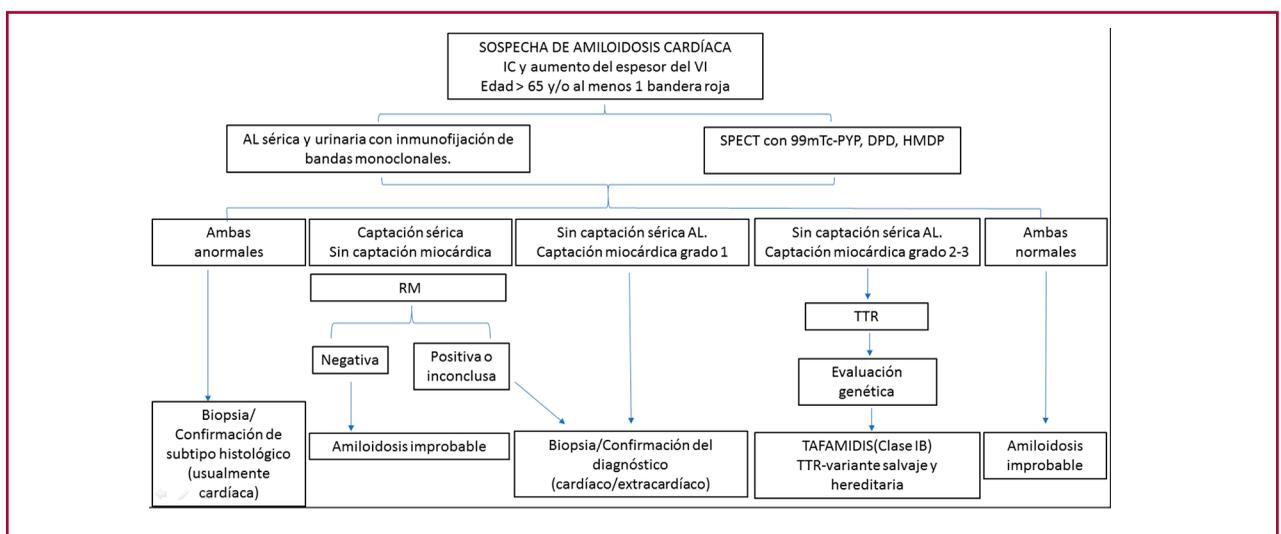
Tabla 1. Manifestaciones extracardiácas de la amiloidosis

Signos clínicos (Banderas rojas)	TTR	AL
Polineuropatía	X	X
Disautonomía	X	X
Hematomas		X
Macroglosia		X
Túnel carpiano	X	
Historia familiar	X	
Insuficiencia renal/Proteinuria		X

AL: cadenas livianas; TTR: transtiretina.

Tratamiento

El tafamidis redujo la mortalidad por todas las causas y las internaciones en pacientes con AC-TTR, en sus dos variantes confirmados por biopsia (**Figura 1**), principalmente en aquellos pacientes en CF de NYHA I-II al inicio del estudio. La mejoría funcional ocurrió dentro de los 6 meses y la reducción de la mortalidad en alrededor de 2 años. (3,4)



99mTc-PYP: tecnecio 99 pirofosfato; AC: amiloidosis cardíaca; AL: cadenas livianas; DPD: difosfonatos; HMDP: hidroximetileno difosfonato; IC: insuficiencia cardíaca; RM: Resonancia magnética cardíaca. SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotones individuales; TTR: Transtiretina.

Fig. 1. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca

9.2 Miocarditis

La miocarditis es una causa muy frecuente de miocardiopatía dilatada (MCD) no isquémico necrótica. El hallazgo de inflamación por biopsia endomiocárdica se puede presentar en hasta el 30% de los casos. (5) Se estiman 1,5 millones de casos anualmente. (6,7) La etiología puede ser viral, autoinmune o tóxica (**Tabla 2**).

Tabla 2. Etiologías posibles de miocarditis aguda.

Infeciosas
Virales: Parvovirus B19, Herpes virus 6, virus Epstein Barr, Enterovirus, Coxsackie, Adenovirus, Citomegalovirus, HIV, SARS CoV-2
Enfermedades sistémicas
Autoinmunes y otras: sarcoidosis, miocarditis de células gigantes, miocarditis eosinofílica, lupus eritematoso sistémico, vasculitis ANCA C +, artritis reumatoidea y otras autoinmunes.
Tóxicas
Antracíclicos, clozapina, 5-Fluorouracilo, agentes adrenérgicos, alcohol, anfetaminas, cocaína.

Modificado de Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis. Eur Heart J 2013;34:2636-2648, 2648a-2648d.

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; HIV: virus inmunodeficiencia humana; SARS CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

La presentación clínica es variable, desde una consulta por dolor precordial hasta el shock cardiogénico. (8) Entre las herramientas diagnósticas, se destaca la resonancia magnética cardíaca que está recomendada en todos los casos donde haya sospecha clínica y se haya descartado la enfermedad isquémica (**Tabla 3**). La biopsia endomiocárdica está indicada en pacientes con cuadros clínicos graves, por disfunción ventricular, trastornos graves de conducción o arritmia ventricular (**Tabla 4**).

Tabla 3. Herramientas diagnósticas en sospecha de miocarditis aguda

Definición: Presentación clínica + 1 test positivo (preferentemente RM cardíaca) en ausencia de enfermedad coronaria, valvular o malformación congénita significativa		
Síntomas y Signos	Dolor precordial, disnea súbita, palpitaciones, signos de IC, muerte súbita.	Baja sensibilidad y especificidad
ECG	Trastornos de conducción AV, taquiarritmias, alteraciones de la repolarización, pseudoinfarto.	Alta sensibilidad y baja especificidad
Laboratorio	Elevación de biomarcadores (troponinas o péptidos natriuréticos) Alteraciones compatibles con enfermedades sistémicas o infecciosas (eosinofilia, SARV-CoV-2, HIV, etc.)	Sensibilidad moderada y baja especificidad
Ecocardiografía	Nuevas alteraciones estructurales o funcionales, alteraciones de la motilidad parietal regional o disfunción ventricular sin dilatación o con leve dilatación, aumento de espesores por edema miocárdico, trombos intraventriculares, derrame pericárdico que no puedan ser explicados por otro diagnóstico prevalente.	Alta sensibilidad y baja especificidad
Resonancia magnética cardíaca	Localización de edema, inflamación o fibrosis a través de T1, T2 <i>mapping</i> , cálculo de volumen extracelular y realce tardío de gadolinio.	Alta sensibilidad y especificidad moderada

Modificado de 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-726.

AV: auriculo-ventricular; ECG: electrocardiograma; HIV: virus inmunodeficiencia humana; IC: insuficiencia cardíaca; RM: resonancia magnética nuclear; SARS CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

Tabla 4. Biopsia endomiocárdica: indicaciones y potenciales implicancias terapéuticas.

<p>Indicaciones: Disfunción ventricular severamente deteriorada progresiva y/o arritmias graves por bloqueo AV 2º grado Mobitz II, o mayor o arritmia ventricular sin respuesta a tratamiento inicial.</p> <p>No está indicada en forma sistemática.</p> <p>Implicancias terapéuticas potenciales: Indicar tratamiento específico en patologías como miocarditis de células gigantes, eosinofílica, sarcoidosis o enfermedades inflamatorias sistémicas. Se puede considerar tratamiento inmunosupresor empírico en cuadros muy graves con infección viral descartada.</p>
--

Modificado de 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36): 3599-726.

El tratamiento médico no difiere del tratamiento avalado por las guías de recomendación para IC-FEr. Si el paciente se recupera clínicamente (50% de los casos), sin elevación de biomarcadores y con FEVI normal, la duración del tratamiento debería seguir por al menos 6 meses. (2,9) La actividad física deportiva se puede reiniciar a 6 meses de la recuperación completa. (10) Con respecto a la terapia antiinflamatoria inmunosupresora, está recomendada en casos seleccionados con infección viral descartada y sospecha clínica elevada o por biopsia endomiocárdica de enfermedad autoinmune o inflamatoria, específicamente miocarditis eosinofílica, de células gigantes o sarcoidosis.(9,11,12) Un trabajo reciente demostró mayor sobrevida en seguimiento a largo plazo en los pacientes que recibieron inmunosupresión (estudio TIMIC) biopsia + virus – .(13)

En la **Tabla 5** se resumen las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la miocarditis

Tabla 5. Diagnóstico y tratamiento de la miocarditis

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
<p>– Diagnóstico: Multiimagen (ECG, ECO, RM) recomendados ante sospecha de miocarditis, descartada la enfermedad coronaria (TC coronaria o CCG). La RM posee alta sensibilidad y moderada especificidad. Laboratorio con leucocitos y fórmula leucocitaria, reactantes fase aguda, troponina, tiene sensibilidad y especificidad moderada. Otros exámenes de laboratorio tienen bajo rendimiento.</p>	I	C
<p>– Biopsia endomiocárdica: Miocarditis fulminante que requiera tratamiento del shock cardiogénico e inmunosupresor (células gigantes, eosinofílica, vasculitis). Se sugieren 7 muestras (3 patología, 2 infección (ADN/PCR), 2 ADN/replicación viral). Cuantificación inmunohistoquímica de células inflamatorias y marcadores de autoinmunidad. (Sensibilidad moderada, especificidad alta)</p>	I	B
<p>– Tratamiento general: En pacientes con deterioro de la FEVI, tratamiento de IC-FEr. Si el paciente se recupera clínicamente (50% de los casos) sin elevación de biomarcadores y con FEVI normal, la duración del tratamiento debería seguir por al menos 6 meses</p>	I	C
<p>– Tratamiento inmunosupresor: (6-12 m) está indicado en casos seleccionados (Células gigantes, vasculitis, sarcoidosis o eosinofílica) o en aquellos con evidencia de inflamación miocárdica, sin infección viral activa por BEM</p>	IIb	B

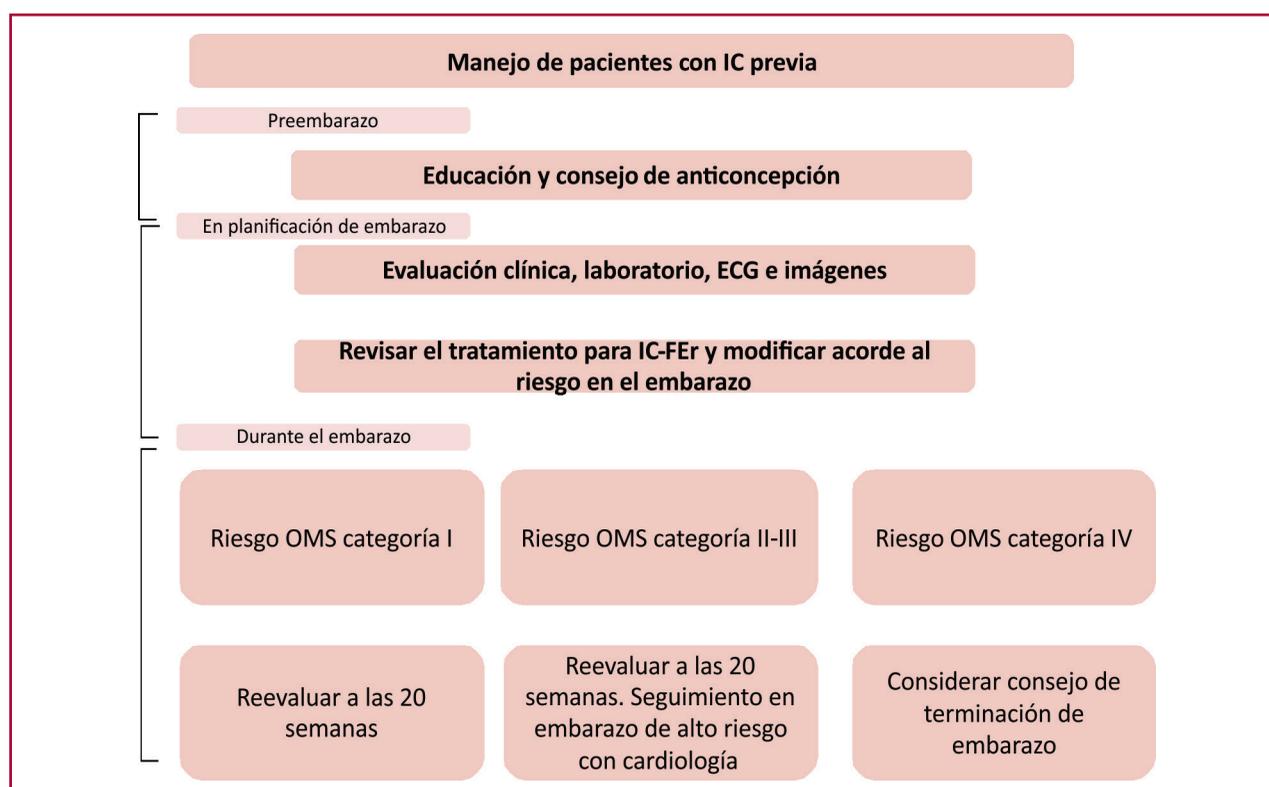
CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DPP4: dipeptidil peptidasa 4; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio- glucosa tipo 2.

9.3 Embarazo

La IC, tanto preexistente como adquirida durante el embarazo, es una de las principales causas de morbimortalidad materna durante el mismo. Dadas las modificaciones de la fisiología cardiovascular que presenta el embarazo, síntomas habituales como la disnea, taquicardia o edemas pueden dificultar el diagnóstico o manejo de la IC. (14)

Embarazo en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca preexistente.

Las mujeres con diagnóstico previo de IC tienen mayor riesgo de morbimortalidad. El manejo sugerido incluye una evaluación clínica, ECG y ecocardiograma Doppler color, y tener en cuenta la necesidad de modificar las drogas utilizadas para IC, hipertensión pulmonar o comorbilidades (antihipertensivos o anticoagulantes) (**Figura 2**). (15) Se debe remarcar que los IECA, ARA II, ARNI, antagonistas de receptor de mineralocorticoides, ivabradina e iSGLT2 están contraindicados. Por otro lado, hay que considerar el uso de betabloqueantes cardioselectivos, diuréticos de asa, nitritos e hidralazina. (16) En la estratificación de riesgo cardiovascular materno según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la IC-FEr en CF III o IV de la NYHA o la hipertensión pulmonar de cualquier causa se consideran de muy alto riesgo de complicaciones maternas (categoría IV de riesgo). (17)



ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Fig. 2. Manejo de pacientes antes y durante el embarazo

Embarazo con nuevo diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

Por los cambios fisiológicos en el volumen minuto y resistencias vasculares, durante el embarazo, pueden manifestarse clínicamente cardiopatías previamente asintomáticas. En estos casos, habitualmente los síntomas se presentan más frecuentemente durante el segundo trimestre donde la demanda de aumento del volumen minuto es mayor.

Como cardiopatía adquirida durante el embarazo, la entidad más estudiada es la miocardiopatía periparto, que se define como una caída en la FEVI por debajo de 45% en el tercer trimestre del embarazo o durante los primeros 6 meses del postparto. La prevalencia es variable según la región geográfica, entre 1:100 en Nigeria a 1:15 000 en Alemania. Lo misma variabilidad se observa en el pronóstico con una mortalidad a 6 meses variable entre 2% y 12%. Los factores pronósticos más importantes tienen que ver con la peor FEVI, diámetro diastólico y compromiso del ventrículo derecho (VD). La recuperación se da en un 50 a 75% de los casos, entre los primeros

meses hasta los 2 años postparto. (18) En un registro multinacional reciente de 739 pacientes seguidas a 6 meses, la mortalidad materna fue del 6% y la neonatal del 5%. Se observó una tasa de tromboembolismo pulmonar del 7% y una recuperación de la FEVI en el 46% de las pacientes. (19) El tratamiento médico puede incluir diuréticos de asa, nitritos, hidralazina y betabloqueantes cardioselectivos. En casos más severos, se sugiere considerar la inducción del parto o cesárea y la utilización de inotrópicos o dispositivos de asistencia ventricular acorde a las guías de recomendación.(20) Específicamente en esta forma de IC, dada la participación de la prolactina en el proceso proinflamatorio, se ha propuesto la bromocriptina como parte del tratamiento la que ha sido testeada en diferentes trabajos (21) y una revisión sistemática que apoya los resultados positivos,(22) por lo que se puede considerar su utilización, aunque no su indicación sistemática.

La anticoagulación durante el embarazo con heparinas de bajo peso molecular y posterior al parto con anticoagulantes orales está indicado, dado el estado de hipercoagulabilidad existente y el riesgo de tromboembolia. (23)

9.4 Miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada (MCD) se define como la presencia de dilatación del VI con disfunción sistodiastólica en ausencia de situaciones anormales de condiciones de carga o enfermedad coronaria significativa. La disfunción asociada del VD puede estar presente pero no es una constante. (24)

Diversos estudios de Europa y EE. UU. reportan una prevalencia de 36 casos cada 100 000 habitantes y una incidencia anual entre 5 y 7,9 casos cada 100 000 habitantes estimándose una prevalencia probablemente mayor en Latinoamérica y el continente africano. (25)

Las etiologías son múltiples e incluyen mutaciones genéticas, enfermedades infecciosas, patologías autoinmunes, toxinas y taquiarritmias (Tabla 6). (25)

Se han reportado mutaciones en más de 50 genes relacionados al desarrollo de MCD. Entre el 30 al 50% de los casos presentan historia familiar. En el 40% de los pacientes afectados se confirmó una mutación genética específica, siendo la más frecuente la del gen TTN. (26,27)

Tabla 6. Agentes etiológicos de miocardiopatía dilatada

Genético	Infeccioso	Miocardiopatía dilatada		Drogas	Endocrino/ Metabólico
		Inmunomediado	Tóxicos / almacenamiento		
Fenotipo cardíaco	Post miocarditis	Autoinmune	-Alcohol	Quimioterápicos	-Diabetes mellitus
-Titina (TTN)	-Enterovirus	-Artritis reumatoide	-Cocaína	-Antraciclina	-Acromegalia
-Lamin A/C (LMNA)	-Parvovirus B19	-Enfermedad celíaca	-Anfetaminas	-Trastuzumab	-Feocromocitoma
-Cadena pesada de miosina (MYH7)	-Adenovirus	-Lupus eritematoso sistémico	-Anabólicos esteroides	-Antimetabolitos	-Disfunción tiroidea
-Troponina T (TNT2)	-Herpes virus	-Dermatomiositis	-Arsénico	-Agentes alquilantes	
-Proteína C ligandadora de miosina (MYBPC3)	-Echovirus	-Polimiositis	-Cobalto	-Anticuerpos monoclonales	
-Fosfolamban (PLN)	-Hepatitis C	-Esclerosis sistémica	-Hemocromatosis	-Inhibidores de la tirosin quinasa	
-Enfermedad neuromuscular	-Influenza A	-Cirrosis biliar primaria	-Amiloidosis	Otros	
-Distrofia muscular de Duchenne	Otros	-Vasculitis		-Clozapina	
-Distrofia muscular de Becker	-VIH	-Miastenia gravis		-Clorpromazina	
	-Chagas	-Pénfigo		-Risperidona	
		Autoinflamatorio		-Litio	
		-Enfermedad de Crohn		-Antidepresivos tricíclicos	
		-Colitis ulcerosa		-Efedrina	

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Clasificación y diagnóstico

El diagnóstico temprano y etiológico, así como la detección de causas reversibles de MCD, representan puntos clave y que podrían modificar el pronóstico del paciente. (27)

Es trascendente la anamnesis, la confección exhaustiva de la historia clínica y la utilización de las herramientas de diagnóstico (**Tabla 7**).

Tabla 7. Evaluación diagnóstica inicial de los pacientes con sospecha de miocardiopatía dilatada

Anamnesis: enfermedades sistémicas, agentes tóxicos (quimioterapia, alcohol, drogas) e historia familiar de enfermedad cardíaca, neuromuscular o muerte súbita cardíaca en menores de 50 años.
Laboratorio: enzimas cardíacas y musculares, función hepática y renal, hemoglobina, recuento leucocitario (con recuento diferencial de leucocitos para detectar eosinofilia), péptidos natriuréticos, perfil tiroideo; metabolismo del hierro y marcadores de enfermedad autoinmunitaria sistémica (PCR-us, anticuerpos antinucleares, receptores, receptores solubles de IL-2)
ECG estándar de 12 derivaciones: arritmias y trastornos de conducción
Ecocardiografía: evaluar la estructura y la función cardíacas.
Coronariografía invasiva o Angio-TC: en pacientes con disfunción cardíaca descartar enfermedad coronaria significativa
RM con secuenciación en T1 y T2 y RTG: evaluar estructura, infiltración, inflamación, fibrosis, cicatrices y función ventricular
Asesoramiento y pruebas genéticas: dependiendo de la edad, la historia familiar y el fenotipo cardíaco
ECG ambulatorio (24/48 hs): para detectar arritmias auriculares y ventriculares

EC: enfermedad coronaria; IL-2: interleucina 2; PCR-us: proteína C reactiva de alta sensibilidad; RTG: realce tardío de gadolinio, RM: resonancia magnética cardíaca; TC: tomografía.

La clasificación clínica por fenogrupos puede ser una herramienta útil y sencilla, con implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. (28)

La **Tabla 8** presenta aspectos específicos de diagnóstico y tratamiento.

Tabla 8. Aspectos específicos del diagnóstico y tratamiento

<p>Criterios diagnósticos y definiciones</p> <p>La MCD no isquémica, no valvular, representa un grupo heterogéneo de pacientes, como resultado de una variedad de gatillos genéticos y adquiridos.</p> <p>MCD familiares: MCD en familiares de primer o segundo grado, incluso antecedentes de muerte súbita antes de los 50 años.</p>
<p>Asesoramiento y pruebas genéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> – Existen mutaciones genéticas en el 40% de las MCD – Indicación: pacientes con diagnóstico de MCD. Familiares de 1° grado de pacientes con mutación patogénica, independientemente del fenotipo, para identificarlos en una fase preclínica. – Panel mínimo de genes: TTN, LMNA, MHC, TnT, troponina-C, MYPC, ARM20, PLN, subunidad alfa del canal de sodio, BAG3, actina alfa del músculo cardíaco, nexilina, tropomiosina-1, vinculina.
<p>Biopsia endomiocárdica</p> <ul style="list-style-type: none"> – Indicación: sospecha de fenotipos que requieren tratamientos específicos <p>Se sugieren 7 muestras (3 patología, 2 infección (ADN/PCR), 2 ADN/replicación viral)</p> <ul style="list-style-type: none"> – La cuantificación inmunohistoquímica de células inflamatorias confirma el diagnóstico de enfermedad autoinmunitaria (miocarditis de células gigantes, eosinofílica, vasculitis y sarcoidosis); de depósito (amiloidosis, enfermedad de Fabry).
<p>Opciones terapéuticas específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mutación de LMNA, ARN20, PLN y FLN: riesgo más alto de MS. Considerar prevención 1° temprana con implante de CDI – Mutación de TTN: hasta 70% de remodelado inverso del VI, con alto riesgo de taquiarritmias auriculares y ventriculares. – Enfermedad de Lyme (Borrelia). Tratamiento con doxiciclina – Enfermedad de Chagas (T. cruzi). Tratamiento específico según las recomendaciones actuales. – Enfermedad autoinmunes/inflamatoria: Tratamiento inmunosupresor en miocarditis de células gigantes, eosinofílica o sarcoidosis.

CDI: cardiodesfibrilador implantable; MCD: miocardiopatía dilatada; MS: muerte súbita; VI: ventrículo izquierdo.

9.5 Miocardiopatías arritmogénicas

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) es una de las formas de miocardiopatía arritmogénica hereditaria. (29) Aproximadamente el 50% de los afectados tiene historia familiar de la enfermedad. Sin embargo, la prevalencia familiar se encuentra infraestimada por existir penetrancia incompleta y expresión fenotípica de distintos grados. (30)

Se caracteriza por reemplazo progresivo del miocardio por tejido fibro-adiposo principalmente de la pared libre del VD desde epicardio a endocardio produciendo afinamiento y dilataciones aneurismáticas típicamente en regiones subtricuspídea, infundibular y ápex (triángulo de la displasia). (31) Frecuentemente, se encuentran infiltración linfocítica parcheada, sugiriendo un proceso inmunológicamente mediado. Resulta en sustrato de arritmia ventricular, síncope y muerte súbita.

La clasificación actual de las variantes de la DAVD incluye: (30,31)

- “Fenotipo clásico” caracterizado por compromiso aislado del VD
- Variante de afectación “biventricular”, o también denominada balanceada o predominantemente derecha o izquierda según el ventrículo más comprometido. Esto ocurre hasta en el 30% de los casos.
- “Fenotipo de ventrículo izquierdo” caracterizado por compromiso aislado de VI sin compromiso clínicamente demostrable de daño del VD.

Estas variantes originaron el término de cardiopatías arritmogénicas (MCA) para definir un espectro más amplio de la expresión fenotípica de la enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en criterios mayores y menores del “Grupo de trabajo” de 1994 revisados en 2010 y 2020. (30,32,33)

Se evalúan:

- Estructura y función global y/o regional cardíaca por métodos por imágenes (ecocardiograma/ resonancia magnética nuclear/angiografía del VD)
- Características histológicas del miocardio
- Alteraciones del ECG (despolarización y/o onda epsilon y/o repolarización y/o trastornos de conducción y/o arritmia ventricular).
- Alteraciones genéticas, con o sin historia familiar de miocardiopatías.

Diagnósticos diferenciales (fenocopias)

- Fenotipo “clásico” de afectación de VD
 1. Arritmias primarias: taquicardia del tracto de salida del VD, síndrome de Brugada
 2. Enfermedades estructurales: cardiopatías congénitas, HP arterial, corazón de atleta
 3. Deformidades torácicas y agenesia de pericardio
- Fenotipo con compromiso del VI predominante: miocardiopatía dilatada, miocardiopatías neuromusculares (distrofias musculares y miopatías miofibrilares), miocarditis, sarcoidosis, aneurismas ventriculares congénitos, enfermedad de Chagas. (30)

Presentación clínica

Se presenta como una fase preclínica con escasa o nula evidencia de daño estructural, pero persiste el riesgo de síncope o MS durante el ejercicio, principalmente en adolescentes y jóvenes. La fase “eléctrica” se caracteriza por arritmias sintomáticas. Las anormalidades morfológicas pueden evolucionar a IC con compromiso biventricular. (32)

Genética

Es considerada una miocardiopatía desmosómica. Las proteínas más afectadas son la plakoglobina, plakofilina-2, desmogleína-2, desmoplakina y desmocolina-2.2 Una minoría es causada por mutaciones de genes no desmosómicos y formas recesivas.

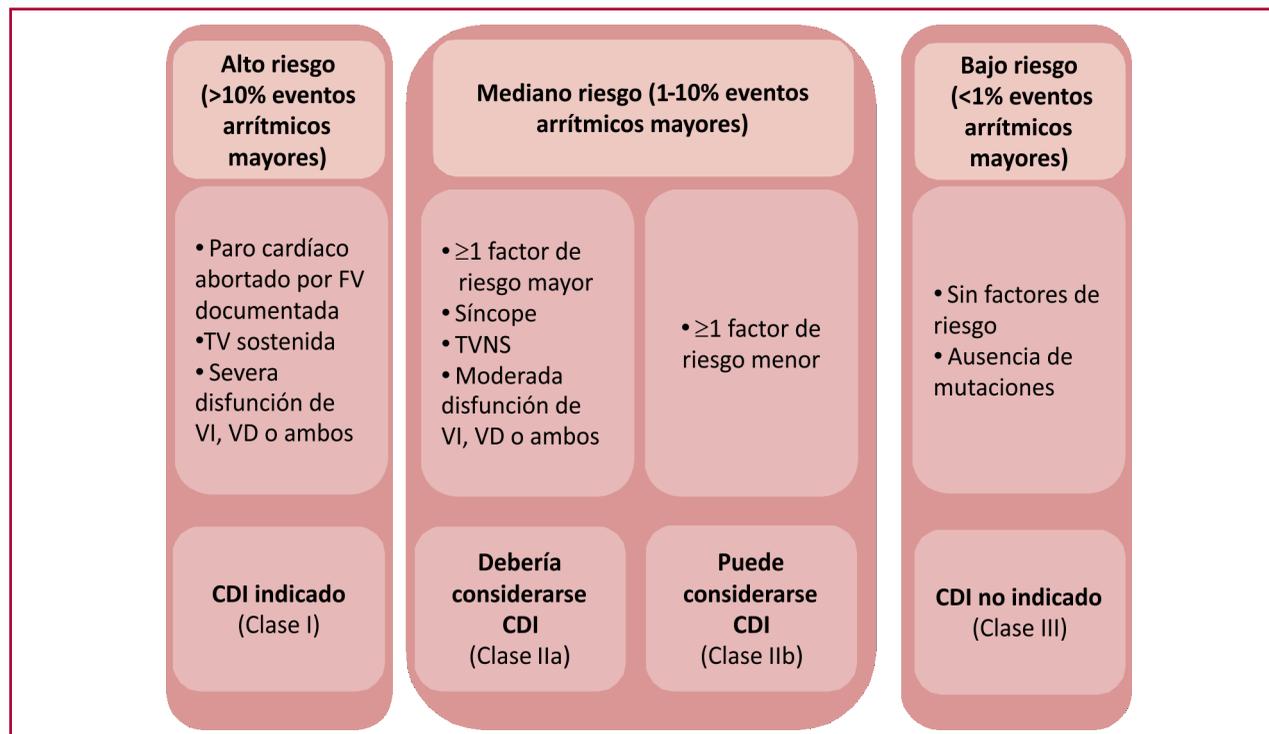
Consejo genético

Paciente con sospecha de MCA. Familiares en primer grado: evaluar tipo de mutación independiente del fenotipo (etapas preclínica o sintomática). Evaluación clínica, ECG y ecocardiografía y/o RM. Reevaluación cada 2 a 5 años.

Tratamiento

- Tratamiento convencional de la IC-FEr.
- Arritmia ventricular: betabloqueantes con/sin amiodarona.
- Restringir la práctica a actividades recreativas.
- Indicaciones de CDI basadas en consenso de expertos: prevención secundaria de MS, TV sostenida y/o hemodinámicamente no tolerada (**Figura 3**). (34)

Recientemente, la ablación ha sido planteada como una opción. Aún no se dispone de evidencia que sustente su recomendación. (29,30,34,35)



Modificado de Corrado D, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. Eur Heart J 2015; 36: 3227-3237.

CDI: cardiodesfibrilador implantable; FV: fibrilación ventricular; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Fig. 3. Indicaciones de CDI

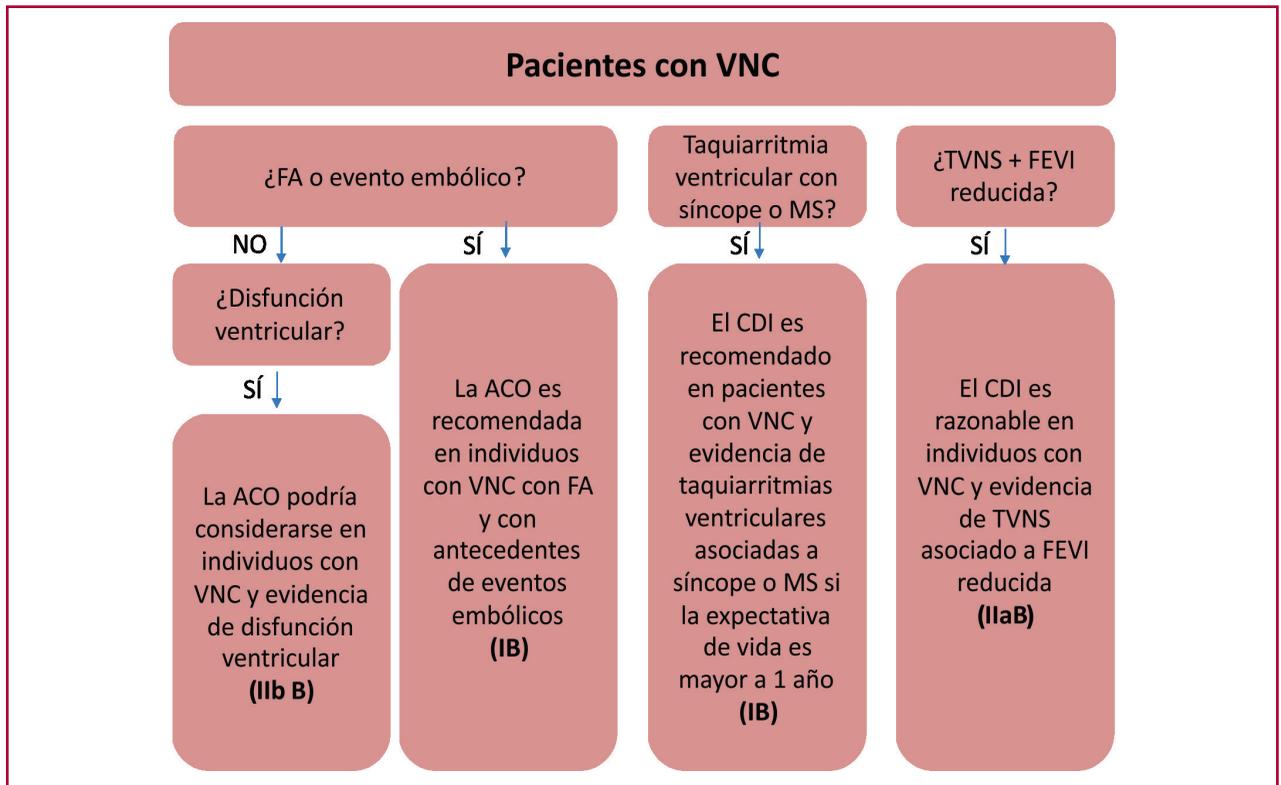
9.6 Miocardio no compacto

Es una muy rara miocardiopatía heterogénea caracterizada por numerosas trabéculas prominentes, distinguiéndose dos diferentes capas de miocardio: compacta y no compacta. (36) Se estima que 18-44% son de origen genético autosómico dominante. Las variantes clasificadas y validadas como patogénicas incluyen: TTN, LMNA, MYBPC3, MYH7 y RBM20. (37) Se asocia con alto riesgo de arritmias malignas, fenómenos embólicos y disfunción ventricular. Puede observarse compromiso biventricular. Las recomendaciones de tratamiento se presentan en la **Figura 4**. (29,38)

9.7 Miocardiopatía hipertrófica

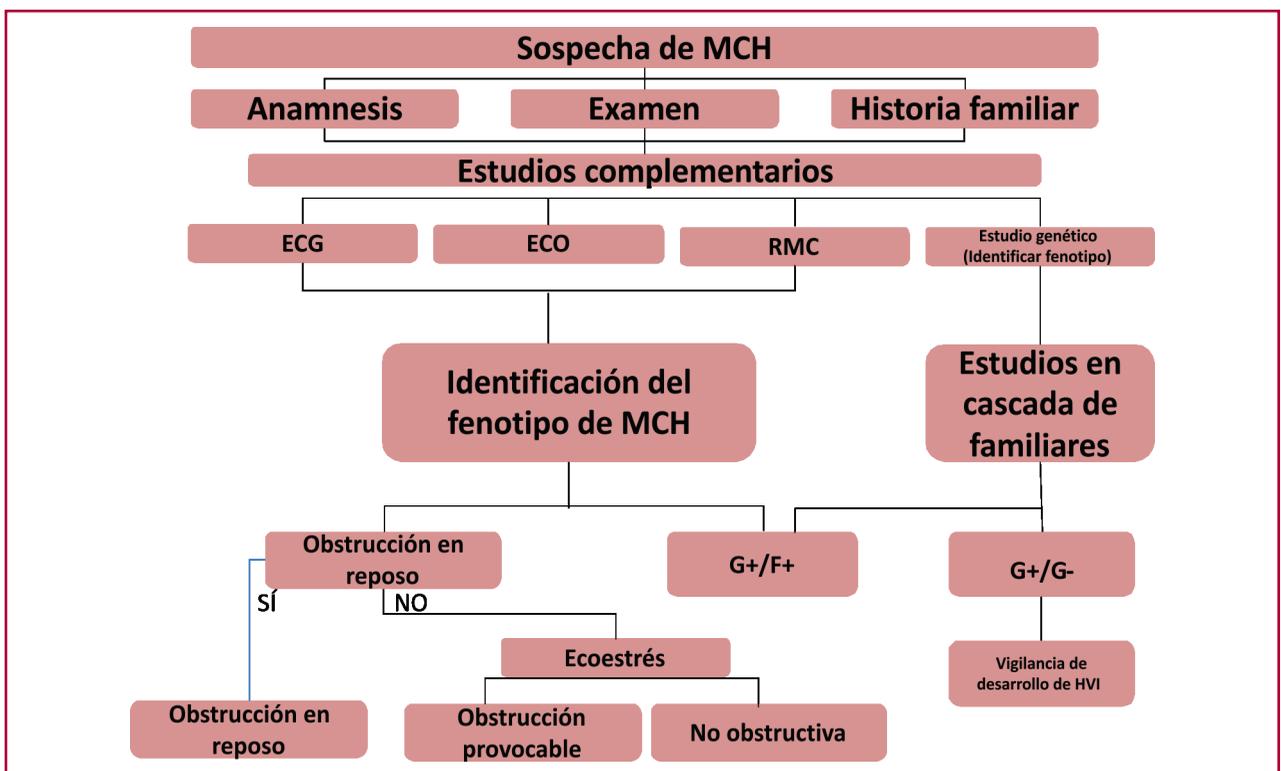
Se define por el aumento del espesor de la pared del VI, ≥ 15 mm, de uno o más segmentos miocárdicos y raramente del VD, no explicable únicamente por condiciones de carga anormales (**Figura 5**). (39,40)

Tiene una prevalencia de 1:200-1:500 en la población; una minoría de casos (10%-20%) se identifican clínicamente. Es tratable y consistente con longevidad normal, lo que hace que el diagnóstico oportuno y preciso sea una prioridad. La ecocardiografía y la RM son sinérgicas para el diagnóstico. La detección y las pruebas genéticas pueden identificar a las personas afectadas con y sin el fenotipo de la MCH. (39,40)



ACO: anticoagulación oral; CDI: cardiodesfibrilador implantable; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MS: muerte súbita; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; VNC: ventrículo no compacto.

Fig. 4. Recomendaciones de tratamiento en miocardio no compacto



Modificado de Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022, 79: 372–38. ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiograma; F: fenotipo; G: genotipo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; MCH: miocardiopatía hipertrófica; RMC: resonancia magnética cardíaca.

Fig. 5. Recomendaciones para evaluación clínica inicial y algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de miocardiopatía hipertrófica.

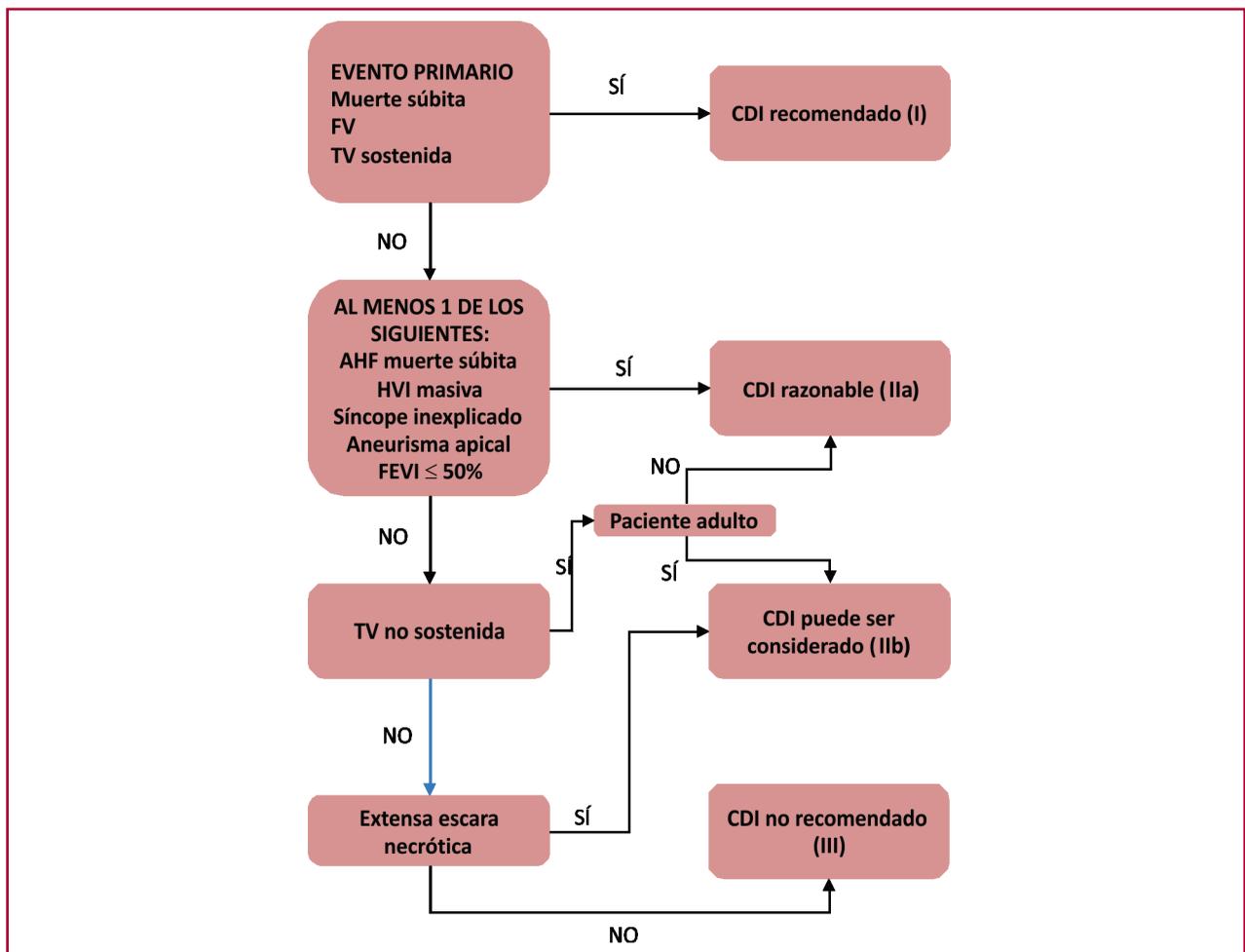
Tratamiento

- 1 Con obstrucción del tracto de salida del VI (OTSVI).
 - Usar BB no vasodilatadores en sintomáticos (IC) o asintomáticos (IIbC), verapamilo (IB) si los BB no se toleran o son ineficaces y en asintomáticos (IIb).
 - Disopiramida asociada a BB o verapamilo si sigue sintomático o no son tolerados (IB).
 - Tratamiento invasivo (ablación alcohólica del septum o miomectomía), en centros de referencia, en pacientes con un gradiente del TSVI máximo (reposo o provocado) >50 mmHg y/o que siguen sintomáticos (CF III o IV de la NYHA, síncope) a pesar de tratamiento médico óptimo.
 - Pueden considerarse nuevos medicamentos como el Mevacamten o dispositivos una vez que estén disponibles.
- 2 Sin obstrucción del tracto de salida del VI.
 - Usar BB no vasodilatadores en sintomáticos (IC)
 - Verapamilo/diltiazem si la FEVI es >50% y los BB no son tolerados (IC).(9,41)

Riesgo de muerte súbita e indicación de CDI

En la **Figura 6** se describen las indicaciones basadas en modelos de riesgo de MS cardíaca;(40,41)

- Antecedentes familiares de MS cardíaca en uno o más familiares de primer grado menores de 40 años o MS cardíaca en un familiar de primer grado con MCH confirmada a cualquier edad
 - TVNS
 - Síncope inexplicado.
- También debería considerarse como predictor de MS cardíaca un monto fibrótico ≥15% por RM.(42)



Modificado de Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2020;142 :e533-e557.

AHF: antecedentes heredofamiliares; CDI: cardiodesfibrilador implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; TV: taquicardia ventricular.

Fig. 6. Algoritmo para implante de cardiodesfibrilador

BIBLIOGRAFÍA

1. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:613-25. <https://doi.org/10.1002/ejhf.566>
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>
3. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:277-85. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2027>
4. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
5. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2348-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937>
6. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl.* 2015;386:743-800.
7. Cooper LT, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Glob Heart.* 2014;9:121-9. <https://doi.org/10.1016/j.heart.2014.01.007>
8. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34:2636-48, 2648a-2648d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210>
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
10. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2019;40:19-33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy730>
11. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, Verdonschot J, Van Empel V, Knackstedt C, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004228. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228>
12. Bajaj NS, Gupta K, Gharpure N, Pate M, Chopra L, Kalra R, et al. Effect of immunomodulation on cardiac remodelling and outcomes in heart failure: a quantitative synthesis of the literature. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1319-30. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12681>
13. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy: 20-year follow-up of the TIMIC trial. *Eur Heart J.* 2022;ehac348. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac348>
14. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, et al. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e884-903. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000772>
15. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:457-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.075>
16. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39:3165-241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy478>
17. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, Connolly HM, Khanna A, Koos BJ, et al. Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e50-87. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000458>
18. Sliwa K, van der Meer P, Petrie MC, Frogoudaki A, Johnson MR, Hilfiker-Kleiner D, et al. Risk stratification and management of women with cardiomyopathy/heart failure planning pregnancy or presenting during/after pregnancy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:527-40.
19. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Jackson AM, et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J.* 2020;41:3787-97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa455>
20. Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:827-43. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1493>
21. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38:2671-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx355>
22. Badianyama M, Das PK, Gaddameedi SR, Saukhla S, Nagammagari T, Bandari V, et al. A Systematic Review of the Utility of Bromocriptine in Acute Peripartum Cardiomyopathy. *Cureus.* 2021;13:e18248.
23. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:207-21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.014>
24. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
25. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Ben Gal T, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:553-76. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1461>
26. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37:1850-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727>

27. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:228-39. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1103>
28. Verdonschot JAJ, Merlo M, Dominguez F, Wang P, Henkens MTHM, Adriaens ME, et al. Phenotypic clustering of dilated cardiomyopathy patients highlights important pathophysiological differences. *Eur Heart J.* 2021;42:162-74. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa841>
29. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16:e301-72. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
30. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J.* 2020;41:1414-29. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>
31. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2017;376:61-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1509267>
32. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010;31:806-14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>
33. Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and Echocardiography for Identification of Arrhythmic Events in Early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:503-13. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.06.011>
34. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation.* 2015;132:441-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017944>
35. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1290-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.033>
36. Udeoji DU, Philip KJ, Morrissey RP, Phan A, Schwarz ER. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: updated review. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7:260-73. <https://doi.org/10.1177/1753944713504639>
37. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017;38:3449-60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx545>
38. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl.* 2015;386:813-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4)
39. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:372-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.002>
40. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;142:e533-57. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000938>
41. Fernandez A, Acunzo R, Avegliano G, Casabé H, Dumont C, Hita A, et al. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica 2016. *Rev Argent Cardiol.* 2017;85:1-78.
42. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: Twenty years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2021;18:1012-23. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.01.019>