



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EMPAGLIFLOZINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA
CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

ROGEL VILLEGAS JURI IRANIA
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EMPAGLIFLOZINA EN EL TRATAMIENTO DE LA
INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN
REDUCIDA

ROGEL VILLEGAS JURI IRANIA
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

EMPAGLIFLOZINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA
CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

ROGEL VILLEGAS JURI IRANIA
MÉDICA

CHU LEE ANGEL JOSE

MACHALA, 24 DE OCTUBRE DE 2023

MACHALA
24 de octubre de 2023

EMPAGLIFLOZINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

por Juri Irania Rogel Villegas

Fecha de entrega: 09-oct-2023 03:36p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2189245433

Nombre del archivo: LA_INSUFICIENCIA_CARDIACA_CON_FRACCI_N_DE_EYECCI_N_REDUCIDA.docx
(39.78K)

Total de palabras: 6338

Total de caracteres: 35242

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, ROGEL VILLEGAS JURI IRANIA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado EMPAGLIFLOZINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 24 de octubre de 2023



ROGEL VILLEGAS JURI IRANIA
0706596731

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardíaca (IC), es una entidad clínica que afecta el corazón a nivel funcional o estructural, tiene gran impacto social debido al aumento de factores de riesgo o comorbilidades y como resultado representa una tasa de mortalidad de 10% anualmente. El tratamiento de la IC inicia desde la educación a los pacientes, implementando medidas para mejorar el estilo de vida hasta la adherencia de los medicamentos para evitar la progresión de la enfermedad. El tratamiento farmacológico abarca cuatro grupos farmacológicos llamados los 4 fantásticos, los cuales son óptimos para el manejo de la IC con fracción de eyección reducida: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI), Beta bloqueadores (BB), inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2), y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM). **Objetivo:** Describir el uso de la empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida a través de la revisión sistemática de artículos científicos, facilitando información para un mejor tratamiento. **Metodología:** Estudio tipo descriptivo, basado en la revisión sistemática de artículos científicos publicados en plataformas de alto impacto con información actualizada de los últimos 5 años, como: PubMed, Scielo, Google Scholar, Elsevier. **Conclusión:** Las terapias actuales para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida han brindado beneficios, y el uso de la empagliflozina favorece a la disminución de la tasa de mortalidad y de hospitalizaciones en aquellos pacientes que padecen ICFeR estén o no asociados a comorbilidades preexistentes como la diabetes.

Palabras clave: Insuficiencia Cardíaca, Insuficiencia Cardíaca Sistólica, iSGLT2, Empagliflozina, ICFeR, Tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF), is a clinical entity that affects the heart at the functional or structural level, has great social impact due to increased risk factors or comorbidities and as a result represents a mortality rate of 10% annually. Treatment of HF starts from patient education, implementing measures to improve lifestyle to medication adherence to prevent disease progression. Pharmacological treatment encompasses four pharmacological groups called the Fantastic 4, which are optimal for the management of HF with reduced ejection fraction: neprilysin and angiotensin receptor inhibitors (ARNI), Beta-blockers (BB), sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT2) inhibitors, and mineralocorticoid receptor antagonists (MRA). **Objective:** To describe the use of empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction through a systematic review of scientific articles, providing information for better treatment. **Methodology:** Descriptive study based on the systematic review of scientific articles published in high impact platforms with updated information of the last 5 years, such as: PubMed, Scielo, Google Scholar, Elsevier. **Conclusion:** Current therapies for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction have provided benefits, and the use of empagliflozin favors a decrease in the rate of mortality and hospitalizations in those patients with RHFpEF whether or not associated with pre-existing comorbidities such as diabetes.

Key words: Heart failure, Systolic heart failure, iSGLT2, Empagliflozin, HFrEF, Treatment of heart failure.

INDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
I. INTRODUCCIÓN	6
II. DESARROLLO	7
2.1. INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA ...	7
2.2. Etiología.....	7
2.3. Epidemiología.....	9
2.4. Clasificación.....	10
2.5. Tratamiento	12
2.5.1. Tratamiento no farmacológico	12
2.5.2. Tratamiento farmacológico	13
2.5.3. Otros tratamientos farmacológicos indicados para pacientes con insuficiencia cardiaca (NYHA II-IV) y fracción de eyección reducida (FEVI ≤ 40%).....	23
III. CONCLUSIÓN	26
BIBLIOGRAFÍA	27

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Mecanismos del síndrome clínico de insuficiencia cardíaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo	8
Tabla 2 NYHA y clasificación de la discapacidad cardiovascular NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York.	11

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente, la insuficiencia cardíaca afecta a 26 millones de personas en el mundo y es la causa más frecuente de hospitalización, y su prevalencia incrementa con la edad, representando el 1% en personas menores de 55 años, hasta más del 10% en personas mayores de 65 años (1).

“La insuficiencia cardíaca (IC), es el estado fisiopatológico en el que el corazón, a través de una anomalía de la función cardíaca, no puede bombear sangre a un ritmo acorde con las necesidades de los tejidos metabolizadores o sólo puede hacerlo con un llenado diastólico elevado, se caracteriza por signos como el aumento de la presión yugular, crepitantes pulmonares, edema periférico, y síntomas típicos: disnea, fatiga” (2,3).

Existen diversas clasificaciones de la IC, sin embargo se aborda aquella con fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo (FERVI), es decir, ≤ 40 por ciento de la FEVI, esta clasificación identifica a los pacientes quienes pueden beneficiarse de un régimen de terapia médica para reducir la gravedad de los síntomas, la morbilidad y la mortalidad asociadas con la insuficiencia cardíaca (4).

Según la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2021 (ESC 2021) (3), menciona que “la farmacoterapia es la piedra angular del tratamiento de la IC-FEr y se debe implementar antes de las terapias con dispositivos y al mismo tiempo que otras intervenciones no farmacológicas. Existen tres objetivos fundamentales del tratamiento para los pacientes con IC-FEr, son: a) reducir la mortalidad; b) prevenir las hospitalizaciones recurrentes por empeoramiento de la IC, y c) mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida”.

La empagliflozina es un iSGLT2, y es recomendada por diferentes estudios para el tratamiento de la IC, el estudio EMPA-REG ha demostrado que al usar los iSGLT2 reducen el riesgo de aproximadamente 35 % de las hospitalizaciones por IC, como resultado ante este estudio las guías Europeas de IC proponen el tratamiento con empagliflozina en pacientes con ICFEr (5).

II. DESARROLLO

2.1. INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

“La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por una serie de signos (presión yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) y síntomas típicos (disnea, inflamación de tobillos y fatiga) asociados a una alteración cardiaca, que puede ser estructural o funcional, y que en último término produce una reducción del gasto cardiaco y/o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o con el esfuerzo” (3,6).

Luis Manzano (7), establece que, “la ICFEr se podría definir como un síndrome clínico en el cual el corazón es incapaz de proporcionar la cantidad de oxígeno que necesitan los tejidos en función de sus requerimientos, o lo hace pero únicamente a gastos de un incremento excesivo en las presiones de llenado ventricular izquierdo, y todo ello a pesar de la existencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) dentro de la normalidad”.

2.2. Etiología

La insuficiencia cardíaca es causada por una serie de afecciones, lo cual es fundamental su identificación para establecer el diagnóstico, y proceder al tratamiento de la misma; dentro de las causas se encuentran: valvulopatía cardíaca, disfunción del VI, disfunción del VD, enfermedad pericárdica, lesiones obstructivas en el corazón o de los grandes vasos anomalías del endocardio o insuficiencia cardíaca de alto gasto (tabla 1) (3).

Tabla 1 Mecanismos del síndrome clínico de insuficiencia cardíaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

<p>Disfunción ventricular izquierda</p> <p><i>FEVI ≤40%: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER)</i> Las causas incluyen miocardiopatía isquémica y miocardiopatía dilatada.</p> <p><i>FEVI 41 a 49%: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección media (HFmrEF)</i> Las causas incluyen miocardiopatía isquémica y miocardiopatía dilatada</p> <p><i>FEVI ≥50%:</i> Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Miocardiopatías con fracción de eyección preservada <ul style="list-style-type: none"> · Miocardiopatía restrictiva (causas familiares o no familiares) · Miocardiopatía hipertrófica (causas familiares o no familiares) · Miocardiopatía no compactada
<p>Enfermedad cardíaca valvular</p> <p>Estenosis valvular</p> <p>Regurgitación valvular</p>
<p>Disfunción ventricular derecho</p> <p><i>Hipertensión pulmonar</i></p> <p><i>Infarto del ventrículo derecho</i></p> <p><i>Miocardiopatía que afecta al ventrículo derecho</i></p>
<p>Enfermedad pericárdica</p> <p>Taponamiento cardíaco</p> <p>Pericarditis constrictiva</p> <p>Enfermedad pericárdica efusivo-constrictiva</p>
<p>Lesión obstructiva en corazón o gran vaso.</p> <p>Mixoma auricular</p> <p>Estenosis de la vena pulmonar</p> <p>Insuficiencia cardíaca de alto gasto</p>

Fuente: Wilson Colucci, MDBarry A Borlaug – UpToDate ³.

2.3. Epidemiología

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca se ubica entre 1% y 3% en Asia, al igual que en África, pero se ha identificado que los pacientes suelen tener menor edad a la esperada para el desarrollo de esta enfermedad, debido a la carencia de coberturas de salud y muestran una mayor gravedad de la enfermedad al momento de la atención médica (3).

La incidencia de la IC en Europa es de 3/1.000 personas-años (incluyendo todos los grupos de edades) o 5/1.000 personas-años específicamente en adultos. Con respecto a la prevalencia, afecta en 1-2% de los adultos, aumentando esta última con la edad, desde el 1% en menores de 55 años y más del 10% de aquellos mayores de 70 (3).

Truby LK (8), menciona, la insuficiencia cardíaca afecta a 6,2 millones de adultos estadounidenses, con una incidencia de 21 por 1.000 habitantes después de los 65 años. Las proyecciones estiman que para 2030, más de 8 millones de personas mayores de 18 años se verán afectadas por la insuficiencia cardíaca y la prevalencia podría alcanzar el 8,5 % (8,9).

Maldonado JC (10), indica que, en América Latina, la prevalencia de insuficiencia cardíaca se ubica en el 1% (IC95%: 0.1% - 2.7%), afectando a personas de entre 51 y 69 años de edad, con una tasa de readmisión hospitalaria del 31% y una mortalidad anual de 24.5%.

En 2013, en Ecuador, la mortalidad por insuficiencia cardíaca superó a varias enfermedades cardiovasculares (ECV) y oncológicas, y en ese mismo año de 4,882 hospitalizaciones por IC 7.01% murieron durante la estancia hospitalaria (11). Según (INEC), en el 2016 se presentaron 6 513 fallecimientos por patologías cardiovasculares, correspondiendo el 4% a defunciones por IC (11).

Peñaherrera (12), detalla en su estudio clínico epidemiológico sobre la IC en el Hospital Carlos Andrade Marín (Quito), que el 51% de la población, perteneció al sexo masculino, y que a mayor edad fue incrementando el número de casos en mujeres; la edad promedio fue de 69 años. En cuanto al tipo de IC, el 37% presentó IC diastólica, 22% sistodiastólica y 41% sistólica.

En Guayaquil, Carriel (13), la prevalencia de IC en pacientes atendidos en el hospital Abel Gilbert en el año 2019, fue del 39% de IC, con mayor relevancia en el grupo etario de mayores de 70 años. Dentro de los factores asociados, el sexo masculino en 56%,

estado civil soltero en 61%; las principales comorbilidades fueron miocarditis en 40%, IAM en 30%.

2.4. Clasificación

Al mencionar insuficiencia cardíaca se hace referencia a aquella insuficiencia del lado izquierdo que es causada por patologías del corazón izquierdo (disfunción del VI, de la válvula aórtica o de la válvula mitral). La insuficiencia cardíaca de lado derecho es causada por afecciones del corazón derecho (hipertensión pulmonar o del VD, disfunción de la válvula pulmonar o de la válvula tricúspide); ambas pueden ocurrir por separado o al mismo tiempo. La IC izquierda es una causa común de la IC derecha y la mayoría de los pacientes con IC derecha involucran algún elemento de la IC izquierda (4).

La insuficiencia cardíaca causada por disfunción del VI se clasifica comúnmente según la fracción de eyección del VI (FEVI):

- La insuficiencia cardíaca con FEVI $\leq 40\%$: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER).
- La insuficiencia cardíaca con FEVI del 41 al 49%: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio (HFmrEF).
- La insuficiencia cardíaca con FEVI $\geq 50\%$: puede ser causada por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) o una miocardiopatía (restrictiva, hipertrófica o no compactada) (3,4).

El estado funcional de los pacientes con IC a menudo se describe utilizando la clasificación New York Heart Association (NYHA), con una gravedad de la discapacidad que oscila entre I y IV (tabla 2). Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen síntomas actuales o previos de insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, un paciente asintomático (clase I de la NYHA) puede ser diagnosticado de insuficiencia cardíaca sólo si previamente había síntomas de insuficiencia cardíaca (4).

Tabla 2 NYHA y clasificación de la discapacidad cardiovascular NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York.

Clase	Clasificación funcional de la NYHA	Clasificación funcional de la Sociedad Cardiovascular Canadiense
I	Pacientes con enfermedad cardíaca, pero sin que conlleve limitaciones de actividad física. La actividad física ordinaria no causa fatiga excesiva, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	La actividad física habitual (caminar y subir escaleras) no causa angina. Angina con esfuerzo extenuante o rápido y prolongado en el trabajo o recreación.
II	Pacientes con enfermedades cardíacas que resulten en una ligera limitación de la actividad física. Se sienten cómodos en reposo. La actividad física habitual produce fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	Ligera limitación de la actividad ordinaria. Caminar o subir escaleras rápidamente, caminar cuesta arriba, caminar o subir escaleras después de comer, con frío, con viento o bajo estrés emocional. Caminar más de 2 cuadras en nivel y subir más de 1 tramo de escaleras comunes a ritmo normal y en condiciones normales.
III	Pacientes con enfermedad cardíaca que resulte en una marcada limitación de la actividad física. Cómodos en reposo. La actividad física inferior a la habitual provoca fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	Marcada limitación de la actividad física ordinaria. Caminar de 1 a 2 cuadras en nivel y subir 1 tramo en condiciones normales.
IV	Pacientes con enfermedades cardíacas que impidan realizar cualquier actividad física sin molestias. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden presentarse incluso en reposo.	Incapacidad para realizar cualquier actividad física sin molestias. El síndrome anginoso puede estar presente en reposo.

Fuente: Wilson Colucci, MDBarry A Borlaug – UpToDate ⁴

La American College of Cardiology/American Heart Association, establece estadios evolutivos, con respecto al daño estructural ventricular y/o la repercusión clínica (gravedad):

- Estadio A: Paciente con riesgo de sufrir daño estructural.
- Estadio B: Disfunción ventricular asintomática (clase I NYHA).
- Estadio C: IC sintomática (clase II-III NYHA).
- Estadio D: IC terminal (clase IV NYHA) (5).

2.5. Tratamiento

2.5.1. Tratamiento no farmacológico

Consiste en el control de los factores de riesgo, sobre todo en los modificables, a través de los cambios en el estilo de vida y autocuidado del paciente. Inzunza Cervantes Gustavo (15), recomienda: adherencia al tratamiento, actividad física aeróbica regular, cese del tabaquismo, vacunación antigripal y antineumocócica, evitar el consumo excesivo de alcohol , así como la reducción del peso en ante sobrepeso u obesidad (15,16).

La promoción de hábitos y estilos de vida saludables (dieta y ejercicio), consiste en recomendar una serie de pautas beneficiosas para los pacientes con IC (17):

Recomendaciones sobre la dieta

1. Seguir una dieta equilibrada y mantener un peso saludable
2. Modificar los hábitos dietéticos que favorezcan la ingesta de verduras, frutas, legumbres, cereales, y pescado azul, además de reducir el consumo de grasas saturadas y alimentos con alto contenido en colesterol.
3. La restricción de sodio puede ayudar a controlar los síntomas y signos de congestión en los pacientes con IC sintomática en NYHA III-IV
4. Para aliviar los síntomas y la congestión, se debe restringir los líquidos, de 1,5-2 l/día en a
5. aquellos con IC grave.
6. Consumo moderado de alcohol: se recomienda la abstinencia a los pacientes con miocardiopatía inducida por el alcohol
7. Promover el abandono del tabaco (17).

Recomendaciones de la actividad física

Se propone las siguientes recomendaciones que deben ser adaptadas en función de la capacidad de la persona y su condición clínica (17):

1. Implementar el ejercicio físico moderado: caminar o montar en bicicleta, nadar en agua templada, subir escaleras.
2. Se desaconseja el reposo absoluto o dejar cualquier actividad física
3. Caminar a buen ritmo, para ello se sugiere empezar lento y aumentar progresivamente la distancia y la intensidad, hasta al menos conseguir 30-40 min de caminata al menos 5 veces por semana.
4. Realizar actividades de fuerza con brazos o piernas, entre estas actividades se encuentran los ejercicios con bandas elásticas o pesas/lastres
5. Tras el ejercicio, realización de estiramientos suaves de cada uno de los principales grupos musculares implicados en el ejercicio
6. Evitar temperaturas extremas (calor o frío intensos) (17).

2.5.2. Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento consiste en mejorar el estado clínico, capacidad funcional, calidad de vida, prevenir hospitalizaciones y reducir la mortalidad, mediante la modulación neurohormonal, la corrección de variaciones hemodinámicas, el retraso del deterioro de la función cardíaca y remodelado de la estructura ventricular, para ello se requerirá el uso de múltiples fármacos los cuales son recomendados por las guías como tratamiento médico óptimo (TMO) (18,19).

Obaya Rebollar (18), indica que en diversos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II), de los receptores β -adrenérgicos o de los receptores de mineralocorticoides reducía significativamente la morbi-mortalidad en pacientes con ICFer.

En los últimos años se han identificado otras dianas terapéuticas, entre los que conviene destacar sacubitril-valsartán (SAC/VAL), combinación de valsartán y sacubitril (profármaco que inhibe la neprilisina, enzima encargada de la degradación de diversos péptidos vasoactivos endógenos). SAC/VAL ha mostrado beneficio en cuanto a

morbimortalidad en el ensayo (PARADIGM-HF) en pacientes con IC-FEr (FEVI \leq 35%) (18).

Otra novedad terapéutica que menciona, Obaya Rebollar (18), son los iSGLT2, que en sujetos con diabetes tipo 2 mostraron una reducción en las hospitalizaciones por IC. Recientemente, la investigación sobre iSGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina y sotagliflozina) en pacientes con IC, independientemente de su perfil metabólico, ha logrado demostrar su beneficio y su utilidad (20,21).

Packer et al. 2020 (21), menciona que en el ensayo EMPEROR-Reduced la empagliflozina mostró una reducción de eventos respecto a placebo en la variable combinada principal: hospitalización por IC o muerte por causa cardiovascular. Esta reducción fue debida a las hospitalizaciones por IC, sin una reducción de la mortalidad cardiovascular. Dicho ensayo se llevó durante una mediana de 16 meses, se produjo un evento de resultado primario en 361 de 1863 pacientes (19,4%) en el grupo de empagliflozina y en 462 de 1867 pacientes (24,7%) en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca) 0,75; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,65 a 0,86; P <0,001).

Además, el efecto de la empagliflozina sobre el resultado primario fue consistente en los pacientes independientemente de la presencia o ausencia de diabetes. El número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (índice de riesgo, 0,70; IC del 95 %, 0,58 a 0,85; P <0,001) (21).

Es así que la evidencia actual apoya el uso de las gliflozinas (dapagliflozina, empagliflozina) en pacientes con IC-FEr <40% y NYHAI-III, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, como parte del tratamiento óptimo de IC-FEr (21).

Obaya Rebollar, 2022 (18), “la estrategia clásica planteada por las principales guías de práctica clínica se basaba en un esquema de tratamiento secuencial, escalonado, añadiendo terapias si el paciente permanece sintomático, de manera que «siempre ir por detrás del síntoma». Este esquema secuencial se traduce en un retraso importante, antes de que los pacientes reciban dosis optimizadas de los fármacos, y muchos nunca las alcanzarán”.

Frente a esta estrategia escalonada cobra cada vez más importancia una aproximación terapéutica que en un mismo primer escalón, desde el inicio, sitúa los 4 pilares que han

demostrado reducciones de la mortalidad y las hospitalizaciones de pacientes con ICfEr: El tratamiento recomendado por las directrices son: IECA o ARNI (sacubitril/valsartán), betabloqueantes, antagonistas de los receptores mineralocorticoides e iSGLT2, siempre y cuando no presenten contraindicaciones o intolerancia; en caso de congestión, se añadirán diuréticos (18).

2.5.2.1. Tratamiento farmacológico de base de la disfunción ventricular con fracción de eyección reducida

Se debe considerar los estadios de la insuficiencia cardíaca con respecto a la disfunción ventricular de fracción de eyección, para brindar el tratamiento óptimo, es así que en el estadio A (abarca pacientes en riesgo de IC) se pretende tener buenos hábitos en el estilo de vida, realización de ejercicio, control de los factores de riesgo como la Hipertensión Arterial (HTA), es decir, llevar las cifras tensionales menos de 130/80 mmHg de acuerdo a la recomendación de las guías, la Diabetes Mellitus (DM) en cuyo caso el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) tiene recomendación IA, y sí además tiene un alto riesgo cardiovascular o alguna enfermedad cardiovascular establecida con el objetivo de prevenir hospitalizaciones por IC (22).

Según el Boletín No. 189 de las Guías Americanas AHA/ACC 2022 en Insuficiencia Cardíaca (22), mencionan que en el estadio B (pacientes con cardiopatía estructural sin clínica o llamada “pre-falla cardíaca”), el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y betabloqueadores tienen un nivel de evidencia I si la FEVI es $\leq 40\%$ para reducción de mortalidad y síntomas de IC.

Los inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI) no tienen una evidencia favorable en esta etapa de IC cuando se trata del postinfarto agudo de miocardio, ya que el estudio PARADISE-MI no logró demostrar superioridad en pacientes con IAM con FEVI $\leq 40\%$ comparado con Ramipril. Es de mencionar que, si la FEVI persiste reducida más de los 3 meses postinfarto, el paciente pasaría a ser considerado un paciente tipo PARADIGM y allí sin duda la elección sería el ARNI (22).

Además, en dicho Boletín indican que, en el Estadio C las medidas no farmacológicas, como la vacunación contra influenza y COVID 19, ejercicio regular, son pilares fundamentales. Por ello, en ICfEr se debe instaurar la terapia fundamental con los 4 fantásticos, es decir, las 4 clases de medicamentos con mayor impacto en reducir la mortalidad y las hospitalizaciones y que son considerados como la máxima

recomendación y/o pilar fundamental en IC, con nivel de evidencia y recomendación IA, estos son: ARNI (sacubitrilo/valsartán), Beta bloqueadores (bisoprolol, carvedilol y metoprolol succinato), iSGLT2 (Empaglifozina o Dapaglifozina) y los antagonistas del receptor de mineralocorticoides ARM (espironolactona o eplerenona), ver figura 1 (22).

En cuanto a las recomendaciones en ICFe-Lr y en ICFeP a partir de los resultados del estudio EMPEROR con empaglifozina que se posiciona a los iSGLT2 como el único grupo de fármacos recomendados en todo el espectro de IC sin importar la FEVI, aunque de momento su mayor grado de recomendación es en la ICFeR (22).

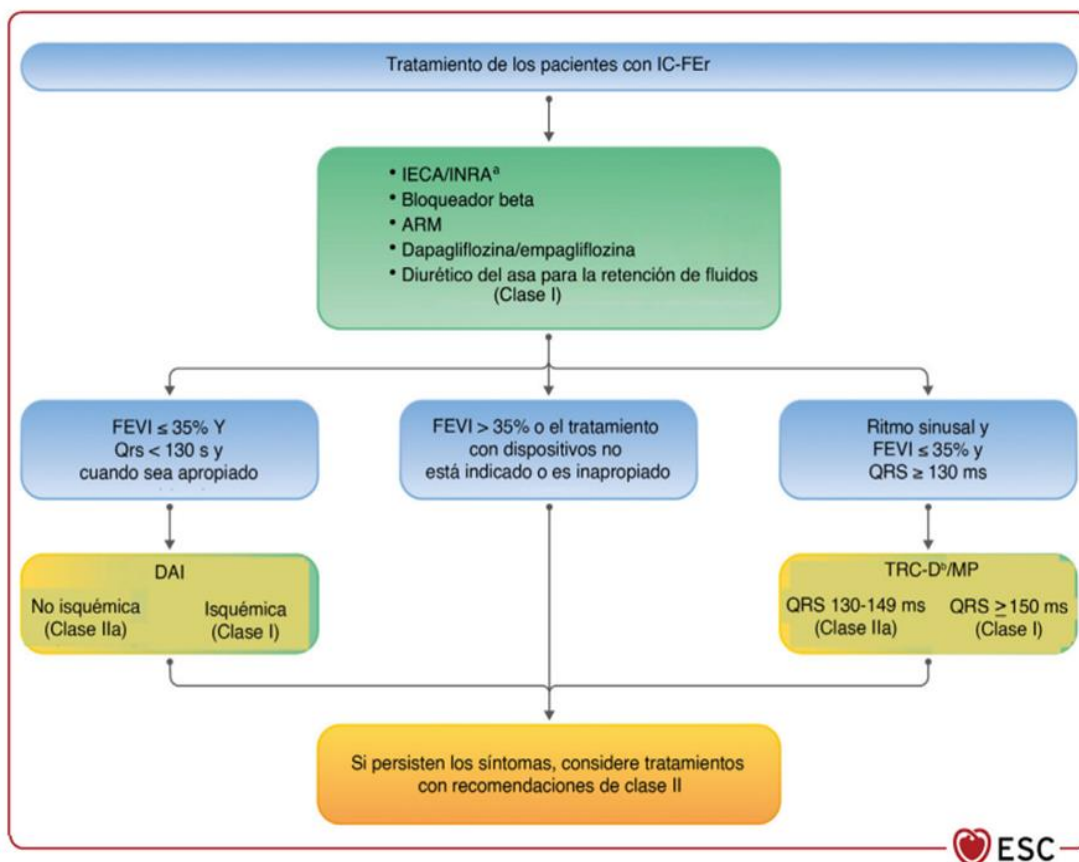


Figura 1 Algoritmo de tratamiento de Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida.

Fuente: Tomado del Manual práctico de manejo integral del paciente con insuficiencia cardiaca crónica

La terapia médica principal de la IC con FEVIr, cae sobre el eje sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), el eje nervioso simpático y la neprilisina, mecanismos compensadores inicialmente en los pacientes con IC que, a la larga, se convierten en deletéreos y ayudan a expandir y perpetuar el cuadro (16).

DISFUNCIÓN VENTRICULAR ASINTOMÁTICA (NYHA CLASE I).

IECA (o ARA II) ± BB ± AA (antagonistas de la aldosterona) (5)

- Los IECA están indicados en los pacientes con IC independientemente de la causa de la disfunción ventricular izquierda.
- En pacientes intolerantes a los IECA, se recomienda sustituir por un ARA II.
- Se debe valorar la administración de antagonistas de la aldosterona (AA) en aquellos pacientes con
 - a. IAM reciente, con FEVI < 40 % y que los síntomas de IC esté presente en el episodio agudo, o
 - b. IAM reciente, con FEVI < 40 % y paciente con diabetes.

DISFUNCIÓN VENTRICULAR SINTOMÁTICA (NYHA CLASE II-IV) (5).

- 1.^a línea: IECA (o ARA II) + BB ± diuréticos
- 2.^a línea (opción A): IECA (o ARA II) + BB + AA ± diuréticos
- 2.^a línea (opción B): SAC/VAL + BB ± diuréticos
- 3.^a línea: SAC/VAL + BB + AA ± diuréticos ± ivabradina.

Es de mencionar, las guías europeas consideran como 2^a línea de elección la opción A, mientras que las americanas consideran tanto la opción A como la B alternativas similares, sin preferencia de una sobre otra (5).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina (IECA) (BRA)

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor endógeno que aumenta la resistencia periférica y la estimulación simpática, elevando la presión arterial. Para evitar esta acción, se desarrollaron IECA para atacar la enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhibiendo así la conversión de angiotensina I a su forma fisiológicamente activa, angiotensina II, mientras que se usaron BRA para bloquear la unión de angiotensina II a su receptor (23).

Sánchez Vega (16), menciona que, la disregulación del eje SRAA es un mecanismo de perpetuación dentro de la fisiopatología de la IC, que produce a la larga retención hídrica, vasoconstricción periférica y remodelado cardíaco adverso. Se deben manejar con cuidado en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), hipotensión o

hiperpotasemia. Su uso está contraindicado durante el embarazo o en casos de estenosis bilateral de la arteria renal. En caso de reacción adversa a los IECA se recomienda utilizar receptores de la angiotensina II (ARA-II) (16).

Se ha demostrado que los IECA y los BRA reducen el riesgo de mortalidad en un 20 a 30% en la insuficiencia cardíaca, a través del antagonismo directo del SRAA. El Estudio Cooperativo de Supervivencia de enalapril del Norte de Escandinavia (ensayo CONSENSUS) que evaluó enalapril en comparación con placebo demostró una reducción del riesgo de mortalidad general del 27% en el grupo de enalapril (23). A esto le siguió el estudio Studies of Left Ventricular Dysfunction, que de manera similar observó una reducción del riesgo absoluto del 5% en la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección II y III de la NYHA que tomaban enalapril en comparación con placebo. Se observaron resultados similares en ensayos emblemáticos de BRA (3,23).

Con respecto a los BRA o ARA II, han demostrado ser una terapia alternativa eficiente a los IECA. Múltiples son los estudios que han demostrado mejor pronóstico de los pacientes con IC. Los fármacos más estudiados son el losartán, candesartán y valsartán (3,23).

Indicación de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II

- Su uso se limita a pacientes con intolerancia a los IECA (por el efecto secundario, la tos) (23).

Inhibidor del receptor de angiotensina II-neprilisinasa (INRA)

La neprilisinasa es una endopeptidasa es responsable de escindir los péptidos natriuréticos (NP), así como otros mediadores vasodilatadores como la sustancia P y la bradicinina. En consecuencia, la inhibición de la neprilisinasa a través de inhibidores de la neprilisinasa aumenta los NP endógenos, promoviendo así la vasodilatación y la natriuresis (23).

Sin embargo, además de aumentar los NP circulantes, los inhibidores de neprilisinasa también elevan la concentración de dos vasopresores circulantes, la angiotensina II y la endotelina I, debido a los efectos opuestos de promover la vasodilatación y la vasoconstricción simultáneamente, esto contrarresta cualquier beneficio pronóstico que ejerzan los inhibidores de neprilisinasa cuando se administran de forma aislada. Como

resultado, la inhibición concomitante de neprilisina y SRAA se consideró fundamental para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca (23,24).

ARNi es el resultado de la combinación de un inhibidor de neprilisina y un fármaco antihipertensivo, es decir, sacubitrilo y valsartán. Mientras que sacubitril inhibe la actividad de neprilisina, valsartán ayuda a contrarrestar eficazmente la activación del SRAA, promoviendo así el efecto dual de esta intervención terapéutica (23).

Por lo tanto, La Guía ESC 2021 (23), recomienda “sustituir un IECA o ARA-II por sacubitrilo-valsartán para los pacientes ambulatorios que permanecen sintomáticos a pesar del TMO (tratamiento médico óptimo) con dichos fármacos”. En 2 estudios se sondeó el tratamiento con INRA (sacubitrilo y valsartán) en pacientes hospitalizados, de los cuales algunos no habían recibido tratamiento con IECA. Como resultado del tratamiento se evidencia la reducción de la muerte cardiovascular así como las hospitalizaciones por IC, aproximadamente 42% comparado con enalapril (25).

La combinación de un ARA-II (Valsartán) y un inhibidor de la neprilisina (Sacubitrilo) es considerada para aquellos pacientes que padezcan IC-FEr que no hayan sido tratados anteriormente con un IECA (recomendación IIb, evidencia B), reduciendo el riesgo de muerte y hospitalización por IC en pacientes sintomáticos (NYHA II-III) y FEVI <35%. Los pacientes que empiezan el tratamiento con sacubitrilo-valsartán deben tener una presión arterial adecuada y una TFGe $\geq 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$. Es necesario un periodo de aclarado de al menos 36 h tras la última toma de un IECA para minimizar el riesgo de angioedema (23,26,27).

Anguita et al. (17), en el consenso de expertos sobre <<la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida>> mencionan, “el sacubitrilo/valsartán está aprobado para el tratamiento de la IC-FEr sintomática en adultos, dicha aprobación se apoyó principalmente en el estudio fundamental PARADIGM-HF, que comparó el sacubitrilo/valsartán con el enalapril en pacientes ambulatorios sintomáticos (NYHA II-IV) en tratamiento óptimo para la IC (bloqueadores beta, ARM) y terminó prematuramente por el beneficio estadísticamente significativo de los pacientes que tomaban el sacubitrilo/valsartán: reducción del 20% en la variable principal compuesta de mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por IC”.

Así mismo otros beneficios que han sido observados en dicho estudio con el sacubitrilo/valsartán frente al enalapril fueron los siguientes: reducción del 16% de muerte por cualquier causa del 20% de muerte cardiovascular al igual que muerte súbita

cardíaca, reducción del 21% de muerte por empeoramiento de la IC, reducción del 29% de la probabilidad de reingresar de forma repetida por IC y reducción del 30% de las visitas a urgencias por IC (17).

RECOMENDACIÓN DE USO.

- Ante la toma previa de IECA, se debe suspender al menos 36 h antes del inicio de SAC/VAL (23).

Beta Bloqueadores

Los betabloqueantes son inotrópicos negativos con efecto antagonista sobre los receptores β 1 en el miocardio, disminuyendo la frecuencia cardíaca, y la demanda de oxígeno del miocardio, permiten reducir la duración y la frecuencia de la angina. Desde principios de la década de 1990, múltiples ensayos clínicos de referencia han demostrado un impacto pronóstico favorable de betabloqueantes específicos en la HFrEF (16,23).

Los betabloqueantes cardioselectivos indicados para el tratamiento de la HFrEF, como el bisoprolol, el carvedilol y el succinato de metoprolol, han demostrado beneficios en la reducción de la mortalidad. Bloqueando los receptores β 1, estos agentes provocan un antagonismo directo de los efectos cardiotóxicos de las catecolaminas y una activación persistente del sistema nervioso simpático. Aunque inicialmente se activa como un mecanismo compensatorio, la activación persistente del SRAA perpetúa un círculo vicioso que conduce a un aumento de la precarga y poscarga cardíacas e induce el remodelado ventricular. Por lo tanto, se sugiere bloquear los receptores B para prevenir la remodelación ventricular (16,23).

Las recomendaciones del uso de los BBs en ICFER (FE < 35%) están dadas debido a los resultados de grandes estudios controlados con bisoprolol, carvedilol, metoprolol, y nebivolol contra placebo (CIBIS-II, COPERNICUS, MERIT-HF y SENIORS). Esos estudios mostraron reducción efectiva en el riesgo de mortalidad y admisión al hospital ($p < 0.0001$) en un seguimiento de 10 a 21 meses (3,28)

Por otra parte, Ortega Armas et al. (3,28), menciona que “entre los ensayos de gran tamaño que afianzaron el uso de bloqueadores beta en IC, destacan: US Carvedilol HF en el cual se reclutaron pacientes con FE \leq 35%, clase funcional II-IV NYHA, recibiendo tratamiento médico óptimo que incluía IECA (95%). El carvedilol, cuando fue añadido

a la terapia estándar de la época, demostró una reducción significativa de la mortalidad total (3.2% vs 7.8% HR, 0.35; [95% CI 0.21-0.61]; P <0.001) y hospitalización de causa cardiovascular (14.1% vs 19.6% HR, 0.73; [95% CI 0.55-0.94]; P =0.04). Posteriormente se publicó el CIBIS-II que estudió pacientes con FE ≤ 35%, clase funcional III-IV, recibiendo tratamiento estándar a los que se les aleatorizó para recibir bisoprolol o placebo. Hubo reducción estadísticamente significativa de la mortalidad total (11.8% vs 17.3% HR, 0.66; [95% CI 0.54-0.80]; P <0.001) y muerte súbita de origen cardíaco (3.6% vs 6.3% RR, 0.56; [95% CI 0.39-0.8]; P = 0.001) en pacientes a los que se añadió bisoprolol”.

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM)

Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM), son fármacos bloqueadores de los receptores que fijan la aldosterona, con diferente grado de afinidad, otros receptores de hormonas esteroides (p. ej., corticoides y andrógenos). La eplerenona es un bloqueador más específico de la aldosterona y, por ello, causa menos ginecomastia”. El antagonismo del receptor mineralocorticoide ayuda a contrarrestar la activación del SRAA en pacientes con IC. La espironolactona y eplerenona han demostrado reducción de mortalidad (15-30%) y de hospitalizaciones por falla cardíaca (15-40%) en 3 ensayos clínicos (28).

Además, la Guía ESC 2021 (23), recomiendan “para todo paciente con IC-FEr, los ARM (espironolactona y eplerenona) además de un IECA y un BB para reducir la mortalidad y el riesgo de hospitalización por IC, además de que mejoran los síntomas de dicha enfermedad”.

Ortega Armas et al. (28), recomiendan los ARM para reducir la morbimortalidad, en dos escenarios clínicos principalmente: 1. Pacientes con IC-FEr, FE ≤ 35%, clase funcional II-IV (IA), o 2. Post-infarto de miocardio, en pacientes con FE ≤ 40% que desarrollaron síntomas de IC o tengan antecedentes de diabetes mellitus (IB). Por otra parte, las guías recomiendan que, en ausencia de contraindicación, el médico tratante debe considerar la indicación de un ARM (junto con ARNI /IECA/ARA-II y bloqueadores beta), a todo lo paciente con IC-FEr, con el fin de reducir mortalidad y hospitalización (28).

Glucosúricos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Los SGLT2 son hipoglucemiantes que inhiben la reabsorción de la glucosa en el túbulo proximal de la nefrona. Algunos estudios indican que la empagliflozina ayuda a disminuir los eventos cerebrovasculares en aquellos pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares (3,23,29).

Existen ensayos que reportan resultados óptimos ante enfermedades cardiovasculares con el uso de los inhibidores de SGLT2 demostrando un riesgo entre un 30% y un 35% menor de hospitalización por IC entre los pacientes con DM2 los cuales tenían un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, el fracaso de otras terapias antihiperoglucemiantes más potentes para reducir el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 sugirió que los inhibidores de SGLT2 tienen un efecto cardioprotector independiente de su capacidad para reducir la glucosa (23,30).

Después de la evidencia de la reducción del riesgo cardiovascular en los ensayos de DM2, surgen preguntas sobre la eficacia de los inhibidores de SGLT2 entre pacientes con insuficiencia cardíaca prevalente que no tenían DM2. Evidencia acumulada de DAPA-HF (dapagliflozina y prevención de resultados adversos en insuficiencia cardíaca), EMPEROR-Reduced (ensayo de resultados de empagliflozina en pacientes con IC crónica y FER) y EMPEROR-Preserved (empagliflozina en insuficiencia cardíaca con eyección preservada) los ensayos han demostrado que los beneficios clínicos de los inhibidores de SGLT2 se extienden a todo el espectro de la insuficiencia cardíaca, independientemente del estado de la diabetes (15,23).

El estudio EMPA-REG demostró la reducción del 35 % en las hospitalizaciones por IC. Por lo tanto, las guías europeas recomiendan la empagliflozina para el tratamiento de aquellos pacientes con enfermedad CV o IC, y en aquellos que no obtienen un buen control metabólico con el uso de la metformina (23,31)

De manera similar, entre 3730 pacientes con HFrEF en el ensayo EMPEROR-Reduced, los inhibidores de SGLT2 disminuyeron el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC [HR 0,75 (IC 95 %: 0,65–0,86; P < 0,001)], con una reducción significativa en el total de hospitalizaciones para la IC en el grupo de empagliflozina en comparación con placebo [HR 0,70 (IC del 95 %: 0,58–0,85) P < 0,001] (3,23).

La inhibición de SGLT2 con empagliflozina condujo a una reducción del 21 % en el riesgo relativo en la combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por

insuficiencia cardíaca, que se atribuyó principalmente a un riesgo 29 % menor de hospitalización por insuficiencia cardíaca con empagliflozina (3,23).

Por lo tanto, la dapagliflozina o empagliflozina son recomendadas para el tratamiento de IC-FEr, adicionadas al tratamiento médico óptimo con IECA/INRA, BB y ARM, sin importar el estado diabético del paciente. Los iSGLT2 tienen propiedades natriuréticas y diuréticas permitiendo disminuir la congestión al igual que la toma de diuréticos de asa (3,23,31).

Ante la evidencia contundente de este grupo de fármacos se los ha considerado como uno de los cuatro pilares del tratamiento actual o llamados “los 4 fantásticos” de la IC-FEr, recomendando el uso de dapagliflozina o empagliflozina en IC-FEr padezcan o no de diabetes mellitus, con la finalidad de mejorar la sintomatología, brindar calidad de vida, reducir el número de hospitalizaciones y de mortalidad (28,32).

2.5.3. Otros tratamientos farmacológicos indicados para pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA II-IV) y fracción de eyección reducida (FEVI \leq 40%)

Diuréticos: control de síntomas congestivos

Los diuréticos de asa (torasemida y furosemida) son los fármacos de para tratar los síntomas congestivos. Ante la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que avalen dicha afirmación, existen ciertas revisiones sistemáticas y metaanálisis que apoyan el uso de este tipo de fármaco (5. 16).

Manzano Espinosa (5), menciona que para el tratamiento de los síntomas congestivos “una dosis de 10 mg oral de torasemida equivale a 40 mg oral o 20 mg IV de furosemida. Y que en algunos pacientes con IC leve, previamente no tratada y con función renal normal, puede plantearse el tratamiento de inicio con un diurético tiazídico”.

Para controlar los síntomas congestivos sin producir hipovolemia con el descenso de la PA y/o caída de la función renal es indispensable la dosis diurética objetivo antes mencionada, ante la presencia de hipovolemia se incrementará los efectos secundarios de los IECA, ARA II y del SAC/VAL, mientras que la hipervolemia disminuye la efectividad de los BB (5, 16).

Digoxina

Muhammad Shahzeb Khan et al. (23), mencionan en su artículo, “la digoxina es un inotrópico positivo que ejerce sus efectos bloqueando la bomba Na+K+ATPasa, acumulando así progresivamente iones Na⁺ en el interior del sarcoplasma. Esto aumenta la concentración intracelular de Ca⁺⁺, lo que resulta en una mayor cantidad de Ca⁺⁺ liberada durante el acoplamiento excitación-contracción, lo que provoca una contracción más fuerte”.

Además de los efectos inotrópicos positivos, la digoxina también es considerada como un modulador neurohormonal debido a sus efectos hemodinámicos (23). La digoxina intravenosa reduce la noradrenalina cardíaca, con una disminución de la resistencia vascular en pacientes con IC, mejora el tono vagal cardíaco y disminuye la actividad de la renina plasmática (23).

En el ensayo DIG (Digitalis Investigation Group), entre 8.500 pacientes con IC crónica y FEVI ≤ 45%, se demostró que la digoxina se asoció con una reducción del riesgo relativo del 13 y el 28% en las tasas de hospitalización por causa cardiovascular o por empeoramiento de la IC en comparación con el placebo respectivamente (23). Muhammad Shahzeb Khan et al. (23), mencionan en su artículo que dado el mayor riesgo de toxicidad observado en ensayos previos con fármacos inotrópicos positivos, es posible que los efectos proarrítmicos de la digoxina contrarresten cualquier beneficio sobre la mortalidad por el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, las preocupaciones sobre la toxicidad de la digoxina, junto con mejores alternativas, han llevado a una disminución en la utilidad de este medicamento en la insuficiencia cardíaca (16,23).

Además, se prevé que los ensayos en curso, como Digitoxin para mejorar los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada y DECISION (Evaluación de digoxina en insuficiencia cardíaca crónica), proporcionen mayor claridad con respecto a la eficacia, la seguridad y la dosis óptima de digoxina en pacientes con HFrEF. Sin embargo, Muhammad Shahzeb Khan et al. (23), indican, “dado que la digoxina puede usarse como una alternativa viable entre pacientes con insuficiencia cardíaca grave que no pueden tolerar dosis altas de otros medicamentos, o en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección sintomática a pesar del tratamiento médico dirigido por las directrices (GDMT), el modo de acción variable de la digoxina puede traducirse en un beneficio clínico observado en la insuficiencia cardíaca”.

Ivabradina

Sánchez Vega (16), menciona en su artículo “Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida” que la ivabradina es un fármaco bradicardizante que actúa a través del bloqueo de los canales “If”, reduciendo la frecuencia del nodo sinusal sin necesidad de afectar a otras propiedades como la presión arterial o el inotropismo. Por otro lado al igual que en el Boletín 158 de PUESTA AL DÍA EN CARDIOLOGÍA (19), indican que se ha observado buen pronóstico a nivel cardiovascular cuando se administra la ivabradina en pacientes con más de 70 lpm de frecuencia cardíaca basal en ritmo sinusal a pesar de dosis óptima de BB o que no toleran el BB (16).

Vericiguat

Fármaco estimulador de la guanilato ciclasa, utilizado por vía oral, incrementa la actividad de la guanosina monofosfato ciclasa, el cual es un segundo mensajero que interviene en la regulación de mecanismos protectores a nivel renal, metabólico y cardiovascular. Se recomienda añadirlo al tratamiento habitual, debido que se ha asociado con una disminución de hospitalización y mortalidad cardiovascular por IC a corto plazo (16,33).

Levosimendán

Es un fármaco calciosensibilizante de los miofilamentos cardíacos que produce un aumento de la contractilidad miocárdica y que también posee efectos vasodilatadores (inodilatador). Su uso de manera intermitente en pacientes con IC y FEVIr y clínica de bajo gasto, se ha asociado con menor tasa de hospitalización y de las cifras de péptidos natriuréticos, sin efectos secundarios relevantes (16,33).

III. CONCLUSIÓN

La insuficiencia cardíaca al ser un síndrome multifactorial integra múltiples vías sistémicas, y dicho proceso requiere un tratamiento multimodal, es decir, con la combinación de varios fármacos para brindar la mejora de los síntomas y pronóstico óptimo en todos los pacientes.

Las terapias actuales que han brindado máximos beneficios y han reducido la mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca, como los inhibidores de SGLT-2, ARNi, betabloqueantes y ARM, tienen amplios mecanismos de acción que se dirigen simultáneamente a más de una vía fisiopatológica. Cuando se los combina, estos fármacos proporcionan beneficios incrementales con una marcada reducción de la mortalidad, el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, la hospitalización recurrente, la progresión de la enfermedad renal y mejorar la calidad de vida.

Ante las diversas investigaciones existentes en el tratamiento de la ICFER combinado con un inhibidor de SGLT2 se ha demostrado la reducción del riesgo de mortalidad y rehospitalización en aquellos pacientes que padecen dicha enfermedad y evita el progreso del daño cardiovascular sobre todo en aquellos que padecen comorbilidades como diabetes mellitus e HTA. Por ello la empagliflozina se recomienda en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carhuallanqui Bastidas J, Mejía Sánchez EG, Carhuallanqui Bastidas JL, Villanueva Pérez FI, Ludeña Riveros E. [Frailty in older adults with chronic heart failure in a hospital from Lima]. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]. 2021 Mar 31;2(1):15–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.47487/apcyccv.v2i1.122>
2. Dumitru, Ioana, and Gyanendra K. Sharma. 2023. "Heart Failure." [Internet] 2023 junio 05 Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/163062-overview>.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2022 Jun [cited 2023 Sep 30];75(6):523.e1–523.e114. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893221005236>
4. Colucci W, Borlaug MA. Heart failure: Clinical manifestations and diagnosis in adults [Internet]. [cited 2023 Sep 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/heart-failure-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-adults?search=insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
5. Espinosa LM, editor. Manual práctico de manejo integral del paciente con insuficiencia cardiaca crónica [Internet]. Luis Manzano Espinosa; 2018 [cited 2023 Sep 30]. Available from: <https://www.fesemi.org/publicaciones/semi/protocolos/manual-manejo-ic-4ed>
6. Barrios V, Escobar C, Pallares V, Egocheaga MI, Lobos JM, Bover R, et al. Programa MICCAP (Manejo de la Insuficiencia Cardiaca en Cardiología y en Atención Primaria): mejorando el manejo del paciente con insuficiencia cardiaca. Medicina de Familia SEMERGEN [Internet]. 2018 Nov 1;44(8):572–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359318300649>
7. Manzano L, Franco ÁG. Insuficiencia cardíaca con función preservada. Revisión del tema y comunicación de la experiencia española. RevUrugCardiol [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 30];32(3):341–56. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202017000300341

8. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2020 Jul;8(7):523–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2020.01.014>

9. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res* [Internet]. 2021 May 14;128(10):1421–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172>

10. Maldonado, Juan Carlos. 2018. “Epidemiología de la insuficiencia cardíaca.” *Rev Med Vozandes*. https://revistamedicavozandes.com/media/2018/RMV2018v29n1-2_EDIT.html.

11. Charco EDG, Henríquez AR. Carga de enfermedad por insuficiencia cardíaca en Ecuador durante el periodo 2014-2018. *MetroCiencia* [Internet]. 2021 Nov 30 [cited 2023 Oct 1];29((suppl 2)):83–5. Available from: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/371>

12. Crespo APC, Orellana KPO. Prevalencia y factores asociados a insuficiencia cardíaca en adultos mayores. Hospital Homero Castanier Crespo, 2015-2019. *Rev Fac Cienc Méd Univ Cuenca* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 1];39(2). Available from: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/3932>

13. Carriel Muñoz MR, Corozo Orovio NG. Prevalencia de insuficiencia cardíaca en pacientes atendidos en el área de consulta externa de cardiología del Hospital de Especialidades Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón [Internet]. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2020 [cited 2023 Oct 1]. Available from: <http://repositorio.ucsq.edu.ec/handle/3317/15322>

14. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2022 May 3;145(18):e876–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001062>

15. Inzunza Cervantes, Gustavo, Juan Ramón Herrera Gavilanes, Roció Milagro López López, José Manuel Ornelas Aguirre, René Vidal Morales, and Alibe Natanai Peña Valenzuela. 2020. “Insuficiencia Cardíaca Crónica Con Fracción de Eyección Reducida: Abordaje Teórico, Clínico Y Terapéutico.” *Revista Médica de La Universidad Autónoma*

de Sinaloa 11 (2007-8013): 342,342. Available from:
<https://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v11/n4/cardiaca.html>

16. Sánchez Vega JD, Luque MCA, Salinas GLA, Gómez JLZ. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierdareducida. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 2021 Jun 1;13(35):2018–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541221001505>
17. Anguita M, Bayés-Genís A, Cepeda JM, Cinza S, Cosín J, Leiro MC, et al. Consenso de expertos sobre la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: más allá de las guías. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2020;20:1–46. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-consenso-expertos-sobre-insuficiencia-cardiaca-articulo-S1131358720300169>
18. Obaya Rebollar JC. Nuevos enfoques en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: un cambio en la estrategia terapéutica. *Aten Primaria* [Internet]. 2022 May [cited 2023 Oct 1];54(5):102309. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S0212656722000294>
19. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2021 Feb 16;77(6):772–810. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>
20. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* [Internet]. 2019 Jan 5;393(10166):31–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
21. 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* [Internet]. 2020 Oct 8;383(15):1413–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
22. SCC [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 1]. Boletín No. 189 – Lo que nos dejaron en el 2022 las Guías Americanas AHA/ACC en Insuficiencia Cardíaca. Available from:

<https://scc.org.co/lo-que-nos-dejaron-en-el-2022-las-guias-americanas-aha-acc-en-insuficiencia-cardiaca/>

23. Khan, Muhammad Shahzeb, Izza Shahid, Stephen J. Greene, Robert J. Mentz, Adam D. DeVore, and Javed Butler. 2023. "Mechanisms of Current Therapeutic Strategies for Heart Failure: More Questions than Answers?" *Cardiovascular Research* 118 (18): 3467–81. Validate User [Internet]. [cited 2023 Oct 1]. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovasces/article/118/18/3467/6941155>
24. 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* [Internet]. 2019 Feb 7;380(6):539–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
25. Meyer, Theo E., Stephen S. Gottlieb, and Todd F. Dardas. n.d. "Primary Pharmacologic Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction." UpToDate. Accessed October 1, 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/primary-pharmacologic-therapy-for-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction?search=insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=4
26. Zoler ML. Medscape. 2022 [cited 2023 Oct 1]. Sacubitril/Valsartan Shows Cognitive Safety in Heart Failure. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/979826>
27. Frontera Valero L. Revisión de la evidencia actual del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida [Internet]. Universitat de les Illes Balears; 2023 [cited 2023 Oct 6]. Available from: <https://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/160109?show=full>
28. Armas MO, Rondón LM, Heredia JD, Castro Mejía A. Visión actual del tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida. *REC* [Internet]. 2021 Aug 11 [cited 2023 Oct 6];4(2):17–35. Available from: <https://scardioec.org/ojs/index.php/rec/article/view/19>
29. Bevacqua Köhler F, Bevacqua RJ, Perrone SV. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en la insuficiencia cardíaca. *INSUFICIENCIA CARDIACA* [Internet]. 2021;(1850-1044):99–126. Available from: http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v16n4_21/v16n4a02.pdf

30. Gándara Ricardo JA, Muñoz Ortiz E, Aguilar Molina OE, García Rueda K. Tratamiento actual de la falla cardiaca con fracción de expulsión reducida. Acta Médica Colombiana [Internet]. diciembre 2021;26–42. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-24482021000400026&script=sci_arttext&tlng=es
31. Monteiro P, Aguiar C, Matos P, Silva-Nunes J, Birne R, Branco P, et al. Effect of empagliflozin beyond glycemic control: Cardiovascular benefit in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. Rev Port Cardiol [Internet]. 2019 Oct;38(10):721–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2019.02.008>
32. Silva-Cardoso J, Andrade A, Brito D, Ferreira J, Fonseca C, Peres M, et al. SGLT-2 inhibitors: A step forward in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. Rev Port Cardiol [Internet]. 2021 Sep;40(9):687–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repce.2021.02.006>
33. 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 [Internet]. 2020 May 14;382(20):1883–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>