



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON
FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

REYES LOAIZA ANGIE PAMELA
MÉDICA

MACHALA
2024



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA
CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

REYES LOAIZA ANGIE PAMELA
MÉDICA

MACHALA
2024



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON
FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

REYES LOAIZA ANGIE PAMELA
MÉDICA

CARDENAS CHACHA KLEVER GEOVANNY

MACHALA, 01 DE JULIO DE 2024

MACHALA
01 de julio de 2024

Terapia farmacológica de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

por Angie Pamela Reyes Loaiza

Fecha de entrega: 21-jun-2024 05:54p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2406475592

Nombre del archivo: LA_INSUFICIENCIA_CARDIACA_CON_FRACCION_DE_EYECCION_REDUCIDA.pdf
(146.16K)

Total de palabras: 4056

Total de caracteres: 22480

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

La que suscribe, REYES LOAIZA ANGIE PAMELA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Terapia farmacológica de la insuficiencia cardíaca 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, 01 de julio de 2024



REYES LOAIZA ANGIE PAMELA
0706164340

AGRADECIMIENTO

Me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a mi mamá Gina, mi papá Roberto, mi hermana Camila, mis abuelitos, tíos/as y primos/as por siempre haberme demostrado su apoyo y confianza en mí, no me alcanzarían las palabras para plasmar mi gratitud. A mi abuelito Francisco que, a pesar de su carácter fuerte, siempre me mostró cariño y amor y ahora me cuida desde el cielo. A mis amigos/as, por recordarme que siempre hay tiempo para conversaciones sencillas y tardes de risas, hicieron más fácil este camino.

RESUMEN

OBJETIVO: La presente investigación busca establecer la terapia farmacológica de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida en base la evidencia actual a fin del mejoramiento en la atención integral y reducción de la morbimortalidad de los pacientes afectados. **METODOLOGÍA:** Se efectuó una revisión bibliográfica donde se seleccionó artículos actualizados relacionado a la IC-FEr dentro del cuartil 1 junto a las principales guías de práctica clínica. **RESULTADOS:** El diagnóstico de la IC-FEr abarca la presencia de síntomas y signos de IC, ecocardiografía con determinación de la FEVI y elevación de BNP o NT-proBNP. Se desarrollo el tratamiento en base a la FEVI del paciente, siendo de elección el inicio simultáneo de cuatro fármacos que han demostrado incidir en la clase funcional NYHA, morbimortalidad cardiovascular y el riesgo de hospitalización. Los fármacos de primera línea comprenden ARNI/IECAA/ARA II, betabloqueantes, antagonista mineralocorticoide e inhibidores SGLT2. **CONCLUSIÓN:** El diagnóstico y tratamiento precoz de la IC-FEr logra una mejor calidad de vida del paciente. La terapia guiada por directrices con dosis iniciales y titulación adecuada se asocia a mejor pronóstico y menor riesgo de descompensación

PALABRAS CLAVES: insuficiencia cardiaca, fracción de eyección ventricular, fármacos cardiovasculares

ABSTRACT

OBJECTIVE: The present investigation seeks to establish pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction based on current evidence in order to improve comprehensive care and reduce morbidity and mortality of affected patients.

METHODOLOGY: A bibliographic review was carried out where updated articles related to HFrEF within quartile 1 were selected along with the main clinical practice guidelines. **RESULTS:** The diagnosis of HFrEF includes the presence of symptoms and signs of HF, echocardiography with determination of LVEF and elevation of BNP or NT-proBNP. The treatment was developed based on the patient's LVEF, and currently the treatment of choice is the simultaneous initiation of four drugs that have been shown to affect NYHA functional class, morbidity and mortality, and the risk of hospitalization. The first line being ARNI/ACE-I/BRA II, beta-blockers, mineralocorticoid antagonist and SGLT2 inhibitors. **CONCLUSION:** Early diagnosis and treatment of HFrEF achieves a better quality of life for the patient. Guideline-guided therapy with initial doses and appropriate titration is associated with a better prognosis and lower risk of decompensation.

KEYWORDS: heart failure, ventricular ejection fraction, cardiovascular drugs

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
TABLA DE CONTENIDO	9
INTRODUCCIÓN.....	10
DESARROLLO	12
Definición.....	12
Manifestaciones clínicas	12
Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca de New York Heart Association (NYHA)	13
Diagnóstico.....	13
Ecocardiograma	13
Clasificación según la fracción de eyección.....	14
Péptidos Natriuréticos.....	14
Terapia Farmacológica de la Insuficiencia Cardiaca con Fracción de eyección reducida.....	15
Terapia descongestiva.....	15
Terapia de mantenimiento dirigida por guías	17
CONCLUSIÓN.....	23
ANEXOS	24
BIBLIOGRAFÍA.....	28

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un síndrome muy bien definido, cuyo cuadro clínico es la expresión neta de la presencia de anomalías cardíacas, bien sean éstas estructurales o funcionales, las cuales ocasionan una elevación de las presiones a nivel intracardiaco al comprometer la eyección y/o el llenado ventricular¹.

Aproximadamente 64,3 millones de personas a nivel global presentan insuficiencia cardíaca, cuya prevalencia se encuentra en torno al 1 y 2% en países desarrollados dentro de la población adulta² y en paciente con más de 70 y 85 años puede llegar a ascender al 10 y 30%, respectivamente. Por otro lado, la incidencia general reporta entre 2-3 casos por 1.000 personas/año en Estados Unidos y Europa esta puede oscilar entre 1-9 casos por 1000 personas al año³.

El registro Global Congestive Heart Failure (G-CHF) abordo a cerca de 20 mil usuarios diagnosticados de insuficiencia cardiaca en aproximadamente 40 países. Encontrando que acuerdo a la clasificación de la FEVI, el 54% presenta fracción de eyección reducida (<40%), 21% ligeramente reducida, y 24% tiene fracción de eyección conservada⁴.

A nivel de América, la carga de la IC-FEr es significativamente alta. Estudios recientes han demostrado que la prevalencia de esta enfermedad en Latinoamérica y el Caribe es similar en países desarrollados, con tasas que oscilan entre el 1.3% y el 2% en adultos mayores de 40 años. Además, las características sociodemográficas de la región han contribuido a un incremento en la incidencia de casos, afectando de manera desproporcionada a las poblaciones vulnerables con menor acceso a servicios de salud⁵.

Esta condición se asocia frecuentemente con enfermedades coronarias previas, miocardiopatías y episodios de infarto de miocardio, factores que contribuyen al progreso de la disfunción miocárdica. En términos de pronóstico, los pacientes con ICFEr tienen mayores tasas de reingreso hospitalario y una mortalidad más alta en comparación con aquellos con fracción de eyección preservada⁵.

En Ecuador la ICFEr constituye una de las preocupaciones principales para el Sistema Nacional de Salud (SNS), puesto que datos aportados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) indican que la insuficiencia cardíaca es una de las causas primordiales de morbilidad cardiovascular dentro del país, especialmente en el sexo masculino a partir de los 60 años. Dentro del número de defunciones hospitalarias reportadas a consecuencia de la insuficiencia cardíaca para los años 2021 y 2022, se registraron 396 y 437 defunciones, respectivamente, acorde al boletín técnico de Camas y Egresos Hospitalarios⁶.

Además, un estudio llevado a cabo en Quito reveló que la prevalencia de insuficiencia cardíaca en la población adulta alcanza el 1.5%, con una tasa de mortalidad del 12% en pacientes hospitalizados por esta condición. Cabe mencionar que la falta de acceso a tratamientos oportunos y especializados y la inadecuada atención médica agravan e incrementan los datos estadísticos por esta patología, representando un pronóstico cada vez más sombrío para aquellos que la padecen⁷

En base a lo mencionado, se plantea el objetivo de identificar la terapia farmacológica de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en base a la evidencia actual a fin de mejorar la atención integral y reducir la morbilidad de los pacientes afectados.

DESARROLLO

Definición

En las actuales directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁸, la Insuficiencia Cardíaca (IC) no constituye un diagnóstico específico, sino un síndrome clínico que comprende síntomas y signos derivados del incremento en las presiones de las cámaras cardíacas y/o gasto cardíaco insuficiente en situaciones de reposo u estrés físico, producidas por una alteración funcional y/o estructural del corazón.

Manifestaciones clínicas

Acorde con la ESC⁹, la IC en su forma aguda engloban cuatro formas clínicas, tales son insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD), edema de pulmón, insuficiencia del ventrículo derecho aislada y shock cardiogénico. Cada una de ellas puede presentarse de novo o como descompensación aguda de la ICC.

En contraste con lo anterior, se debe reconocer que la congestión sistémica constituye la base del cuadro clínico en pacientes con IC sin considerar la FEVI. Los síntomas más comunes incluyen ortopnea, disnea en el ejercicio o reposo, disnea paroxística nocturna, fatiga y reducción de la tolerancia al ejercicio¹⁰. Generalmente se acompañan de signos clínicos como edema periférico, ingurgitación yugular, presencia de tercer ruido y estertores crepitantes pulmonares^{11,12}.

Dentro de sus presentaciones clínicas más severas, inicialmente se debe excluir la presencia de insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio, arritmias y el shock cardiogénico dado el requerimiento de monitorización y tratamientos específicos de manera inmediata⁹.

Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca de New York Heart Association (NYHA)

La clasificación de la NYHA es un predictor de muerte cardiovascular aislado, aunque no de la mortalidad por todas las causas^{13,14}.

- **Clase funcional I:** incluye a los pacientes con insuficiencia cardíaca que no presentan síntomas en su día a día.
- **Clase funcional II:** experimentan limitaciones mínimas en la actividad física diaria; en reposo no tiene sintomatología.
- **Clase funcional III:** los pacientes experimentan una marcada restricción en su capacidad para realizar actividad física; se sienten confortables en reposo, pero cualquier actividad por debajo de lo habitual les desencadena síntomas de insuficiencia cardíaca.
- **Clase funcional IV:** comprende a aquellos pacientes que experimentan síntomas de insuficiencia cardíaca con la actividad física o incluso en reposo, aunque no estén confinados a la cama ni requieran soporte inotrópico o mecánico circulatorio¹⁵.

Diagnóstico

La definición general abarca la manifestación de síntomas y/o signos de insuficiencia cardíaca atribuibles a anomalías estructurales o funcionales del corazón, acompañados de niveles elevados de péptido natriurético o evidencia de congestión sistémica o pulmonar de origen cardíaco¹⁶.

Ecocardiograma

El ecocardiograma representa la primera prueba diagnóstica fundamental, ya que la determinación de la fracción de eyección (FE) es esencial para clasificar la insuficiencia cardíaca y dirigir el tratamiento adecuado. Además, este examen puede identificar indicios sobre la etiología subyacente de la insuficiencia cardíaca. Esta prueba posibilita la evaluación detallada de la función y estructura cardíaca, incluyendo la medición precisa de la FE, así como la determinación de las dimensiones y volúmenes ventriculares, el análisis de la geometría de las cámaras y la evaluación del movimiento regional de la pared¹⁶.

Clasificación según la fracción de eyección

La clasificación de la IC basada en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se fundamenta en estudios sobre tratamientos que demostraron mejoría significativa en pacientes con FEVI <40%. De esta forma, mediante la ecocardiografía se logra determinar los fenotipos de IC que permitirá el manejo subsecuente⁸.

La IC con fracción de eyección (FE) reducida (IC-FEr) se define como FEVI \leq 40%. La cuantificación de la FEVI entre 41% y 49% muestra una FE ligeramente reducida, denominada, IC-FElr. Por otra parte, pacientes con sintomatología de IC, alteraciones cardíacas funcionales y/o estructurales y/o elevación de marcadores (BNP, proBNP, MR-proANP), con una FEVI \geq 50%, tienen IC con fracción de eyección conservada (IC-FEc)¹⁷.

Péptidos Natriuréticos

Los valores del Péptido natriurético tipo B (BNP) menores a 35 pg/mL o porción N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) menor a 125 pg/mL excluye la presencia de IC, mientras que niveles superiores a estos apoyan fuertemente el diagnóstico,

especialmente cuando existen hallazgos clínicos y ecocardiográficos de disfunción cardíaca. Presentan una sensibilidad y especificidad alta para la detección de ICC, permitiendo una intervención temprana y un manejo más efectivo de la condición¹⁸.

Existen factores que pueden alterar la interpretación clínica del BNP, entre los que se detallan¹⁹:

- Factores que elevan las concentraciones de BNP: edad avanzada, terapia con inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI), nefropatía, fármacos cardiotoxicos, síndrome coronario agudo, disfunción ventricular derecha, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar, arritmias, anemia, sepsis, hipertiroidismo.
- Factores que disminuyen los niveles del BNP: obesidad, edema pulmonar agudo (agudo), pericarditis constrictiva, taponamiento cardíaco.

Terapia Farmacológica de la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de eyección reducida

Terapia descongestiva

La terapia con diuréticos (de asa, tiazidas o similares a tiazidas) mejora los síntomas derivados de la congestión en paciente con IC. Sin embargo, los diuréticos de asa (bumetanida, furosemida y torsemida) constituyen los fármacos de primera elección. Aunque se usan idealmente en pacientes hospitalizados con descompensación, datos de ensayos controlados indican que del 75% al 92% de los pacientes IC estable también los utilizan a largo plazo²⁰.

Dentro de las recomendaciones clase 1A de la American Heart Association (AHA), los diuréticos de asa son la primera opción en la terapia descongestiva, y la adición

de diuréticos tiazidas o similares a las tiazidas esta desplazada en aquellos pacientes que no respondan a dosis altas de diuréticos de asa⁵. Las dosis recomendadas se especifican en la tabla 1.

De forma general, la evidencia respalda el uso de los diuréticos de asa en la dosis más baja que mantenga la euvolemia, disminuyendo el riesgo de descompensación y efectos adversos. Adicionalmente, permite aumentar la dosis de otros medicamentos que modifican la enfermedad²¹.

Scholte *et al*²², definió una dosis baja a <80 mg de furosemida al día, y dosis alta >80 mg. La dosis más alta se utilizó en pacientes con FEVI reducida y el nivel de la terapia dirigida se vio influido negativamente por una dosis más alta de diurético. De igual forma, ter Maaten *et al*²⁰ menciona que las dosis más altas de diuréticos de asa limitaron el aumento de la dosis de IECA en pacientes con IC-FEr y se asociaron con un mayor riesgo de muerte por IC o de ingreso a hospitalización.

En contraparte, los resultados del ensayo DOSE y PUSH-AHF demuestran que la administración continua de dosis altas de diuréticos de asa produce una mayor diuresis en comparación con dosis bajas, sin incrementar los eventos adversos^{23,24}.

Los diuréticos producen reducción de la presión arterial, edema y de los valores de BNP²⁵, pero se asocian a efectos secundarios comunes como disfunción renal y desequilibrios electrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia y alcalosis metabólica), todos asociados con peores resultados²⁶. Por lo cual, se debe evaluar el tiempo y dosis de administración.

El tiempo del tratamiento no está establecido de forma definitiva. La duración más aceptada es de al menos 3 meses en ausencia de síntomas de IC o clase I-II de la NYHA²⁷. El riesgo de recidiva es menor en pacientes con dosis de furosemida ≤80

mg/día, sin hospitalizaciones recientes y con un tratamiento óptimo de base²⁸. El retiro oportuno de los diuréticos de asa permite reducir a polifarmacia, simplificar el tratamiento y alcanzar dosis óptimas de los inhibidores SRAA.

Terapia de mantenimiento dirigida por guías

Las directrices del ACC y la ESC para la insuficiencia cardíaca recomiendan iniciar una terapia cuádruple que incluya inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (como ARNI, IECA o ARAII), betabloqueantes, antagonismo de los receptores mineralocorticoides (ARM) e inhibidores del SGLT2 como tratamiento inicial en pacientes con IC-FEr²⁹. Las especificaciones sobre la terapia se encuentran en la tabla 2.

Adicionalmente existen medicamentos que se pueden usar bajo indicaciones específicas como son ivabradina, vericiguat, hidralazina/dinitrato de isosorbida y digoxina. Ensayos clínicos a gran escala han demostrado que esta terapia reduce el riesgo de muerte de origen cardiovascular y de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca tan pronto como 30 días después de comenzar el tratamiento, así como extender la esperanza de vida en 7.9 años en pacientes con IC-FEr de 50 años^{29,30}.

Inhibidor de los Receptores de Angiotensina y la Neprilisina (ARNI)

Sacubitril/valsartán (S/V), un ARNI pionero, fue comparado con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) estándar, enalapril, en pacientes ambulatorios con IC-FEr en el ensayo PARADIGM-HF. El sacubitril/valsartán en comparación con enalapril se asoció a una reducción del criterio principal compuesto por la muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 20% y el riesgo de mortalidad por todas las causas en un 16%. Los beneficios de

sacubitril/valsartán en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida fueron consistentes en varios subgrupos exploratorios y preespecificados³¹.

En aquellos pacientes que nunca habían recibido IECA o ARAII o previamente habían tomado una dosis baja, la dosis inicial de S/V debe ser menor en comparación a los pacientes que anteriormente tomaban un IECA/ARA II o lo hacían en dosis superiores³².

Las directrices ACC-AHA-HFSA recomiendan el uso de ARNI como terapia de reemplazo para pacientes con IC-FEr crónica y clase II o III de la NYHA que pueden tolerar un IECA o un ARA II. También se sugiere como tratamiento de nuevo para pacientes con IC-FEr y NYHA II o III, incluidos aquellos que no han sido tratados previamente con un IECA. Esta indicación se basa en los beneficios de los ARNI, como la reducción de los niveles plasmáticos del péptido natriurético pro-tipo B N-terminal y la disminución de la remodelación adversa del VI en comparación con el tratamiento con IECA o ARA II en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca²⁹.

IECA/ARA II

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han demostrado influir positivamente en las tasas mortalidad y la morbilidad en pacientes con IC-FEr, a más de mejorar los síntomas. Después de los ARNI, constituyen el medicamento de elección para el bloqueo del SRAA. Mientras que los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II) son la elección en aquellos pacientes que presentan efectos secundarios graves frente a los IECA o los ARNI. Aunque no han demostrado reducir la mortalidad por otras causas, sí disminuyen las muertes de origen cardiovascular¹⁸.

Los IECA y ARAII se pueden asociar a efectos adversos, sobre todo durante las hospitalizaciones, siendo estos la lesión renal aguda (57%), hipotensión (23%) e hiperpotasemia (10%). Es común que en su inicio haya una elevación de la creatinina sérica o una disminución de aproximadamente 30% en la TFG estimada. Si el aumento se estabiliza en un 30%, no es necesario reducir inmediatamente la dosis del medicamento, aunque se requiere una vigilancia más estrecha a largo plazo³³.

Betabloqueadores

Los betabloqueantes orales, carvedilol, metoprolol succinato, bisoprolol, disminuyen la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica, lo que ayuda a modular la presión arterial. Este mecanismo los hace útiles para optimizar el control de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, los betabloqueantes ofrecen beneficios como la reducción de la isquemia, las arritmias y el remodelado ventricular. Su uso se ha asociado con una reducción significativa del riesgo de muerte por todas las causas en pacientes con IC-FE_r o IC-FE_{Ir}³⁴.

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM)

Los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) como la espironolactona y eplerenona, disminuyen el remodelado de la cavidad ventricular izquierda. Así mismo, reducen la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con clase III/IV de la NYHA asociada con el tratamiento estándar. Muestran efectos similares en personas con IC o Disfunción ventricular izquierda y pacientes diabéticos, posterior a un infarto de miocardio. No obstante, estos fármacos pueden llegar a alterar la función renal y ocasionar una hiperpotasemia significativa³⁴.

Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Los inhibidores de SGLT2 se investigaron inicialmente como una terapia para la diabetes tipo 2. En ensayos de seguridad de resultados cardiovasculares, se descubrió que reducían el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca en aproximadamente un 35%. En consecuencia, se ha demostrado que dos inhibidores de SGLT2, dapagliflozina y empagliflozina, reducen el riesgo de muerte cardiovascular y la necesidad de asistencia hospitalaria por insuficiencia cardíaca en ensayos aleatorizados y controlados con placebo que incluyeron pacientes IC-FEr. Por lo cual, son una indicación de clase 1A en el tratamiento de estos pacientes³¹.

De acuerdo al ensayo EMPAG-HF (Empagliflozin in Acute Decompensated Heart Failure) el inicio de 25 mg diarios de empagliflozina al tratamiento basal dentro las 12 horas posteriores al ingreso hospitalario por IC produjo un incremento del 25 % en la producción de orina durante 5 días y una reducción marcada de NT-proBNP sin afectar los marcadores de la función renal²³.

Ivabradina

La ivabradina inhibe los canales If en el nódulo sinusal, por lo que necesita un ritmo sinusal para ser efectiva³⁴. En comparación con los betabloqueantes, la ivabradina reduce la frecuencia cardíaca sin disminuir la presión arterial ni la fuerza contráctil del miocardio³⁵.

El ensayo SHIFT abordó el uso de ivabradina en pacientes ambulatorios con IC-FEr crónica sintomática a pesar del tratamiento establecido en las guías, en los que se demostró beneficioso. Actualmente se recomienda su uso en estos pacientes que además tengan una frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm en reposo y ritmo sinusal para la prevención de hospitalización por IC y muerte de origen cardiovascular³³.

Vericiguat

Vericiguat mejora la vía del monofosfato de guanosina cíclico (GMP), aumentando su producción al estimular la guanilato ciclasa soluble (sGC)³⁶. Actúa sobre receptores independientes de óxido nítrico estimulando directamente a la sGC, a más de ello, incrementa la sensibilización de la sGC al óxido nítrico endógeno³⁷.

De esta manera, logra mayor vasodilatación, mejora la relajación ventricular, reduce la contractibilidad, reduce el estrés oxidativo y la inflamación, lo que le confiere efectos antihipertróficos y antifibróticos³⁸.

En el estudio VICTORIA se estableció que, a diferencia del placebo, el vericiguat se relacionó con una menor tasa de muerte por causas de origen cardiogénico u hospitalización en paciente con insuficiencia cardíaca con FEVI <45% que tuvieron empeoramiento de los síntomas o requirieron el ingreso hospitalario con tratamiento urgente. Sin embargo, en pacientes con fracción de eyección $\geq 40\%$, no mostró ninguna ventaja sobre el placebo para mejorar la fracción de eyección³⁷.

Su empleo sigue siendo causa de controversia debido a resultados variables en otros estudios donde aún no se demuestra su efectividad en comparación del placebo. Por otra parte, si han identificado efectos adversos más frecuente en los pacientes que usan vericiguat, entre los más comunes están la hipotensión sintomática, el síncope y anemia³⁷.

Hidralazina/dinitrato de isosorbida

La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida se prefiere para pacientes de afrodescendientes con IC-FEr y NYHA III o IV, adicional al tratamiento médico de base. Esta terapia combinada induce vasodilatación arterial y venosa, mejorando la circulación sanguínea. Además, aumenta los niveles de óxido nítrico, que puede intervenir en la remodelación cardíaca²⁶.

Digoxina

En pacientes con IC asociada a fibrilación auricular (FA) sintomática, especialmente en aquellos con fracción de eyección reducida y FA con respuesta ventricular rápida, pueden ser beneficiados por el uso de digoxina cuando otras opciones terapéuticas no son viables. Dado los efectos adversos asociados a su uso se recomienda monitorizar sus niveles para mantener una concentración sérica por debajo de 1,2 ng/ml⁸.

CONCLUSIÓN

La terapia dirigida en pacientes con Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida consiste en la combinación de cuatro fármacos que se han asociado a la reducción de la morbimortalidad, logrando una mejor calidad de vida reflejada en la clasificación funcional de la NYHA. La clasificación oportuna del paciente mediante la FEVI calculada a partir del ecocardiograma permite guiar el tratamiento. La instauración precoz de la terapia se asocia a mejor pronóstico y menor riesgo de descompensación que requiera hospitalización. La dosificación inicial es vital, puesto que una menor a la recomendada puede generar una respuesta insuficiente, de igual forma la infrautilización de todos los fármacos recomendados de forma simultánea. La **primera línea** de tratamiento consiste en el uso simultáneo de un ARNI o IECA/ARA II, betabloqueadores, iSGLT2, ARM y diuréticos en caso de congestión, con su máxima dosis tolerada.

En pacientes con contraindicaciones o síntomas y signos refractarios de IC es apropiado el uso de los fármacos **segunda línea**, sea ivabradina, vericiguat, hidralazina/dinitrato de isosorbida o digoxina, bajo las consideraciones descritas.

ANEXOS

Tabla 1. Diuréticos en Insuficiencia Cardíaca Crónica

Fármaco	Dosis diaria inicial	Dosis máxima	Duración de la acción	Indicaciones	Efectos adversos
Diurético de asa					
Bumetanida	0.5 a 1.0 mg una o dos veces	10 mg	4-6 horas	En pacientes con síntomas y signos de congestión, evidencia por imagen (radiografía o ecografía pulmonar) y/o elevación de BNP ²⁷	Hipotensión, hipopotasemia, alcalosis metabólica, menos común hiperuricemia, hipercalcemia y ototoxicidad ³⁹ .
Furosemida	20 a 40 mg una o dos veces	600 mg	6-8 horas		
Torseמידa	10 a 20 mg una vez	200 mg	12-16 horas		
Diuréticos tiazídicos y similares a tiazidas					
Clortiazida	250 a 500 mg una o dos veces	1000 mg	6-12 horas	Pacientes con insuficiencia cardíaca con evidencia de síntomas congestivos refractarios a dosis altas de diuréticos de asa ¹⁸ .	Hipopotasemia, hiperuricemia, alcalosis metabólica, hiponatremia, hiperglucemia ³⁹ .
Clortalidona	12.5 a 25 mg una vez	100 mg	24-72 horas		
Hidroclorotiazida	25 mg una o dos veces	200 mg	6-12 horas		
Indapamida	2.5 mg una vez	5 mg	36 horas		
Metolazona	2.5 mg una vez	20 mg	12-24 horas		

Fuente: Adaptada de Heidenreich P *et al*⁵

Tabla 2. Terapia guiada por directrices para pacientes con IC-FEr

Grupo farmacológico	Fármaco	Dosis inicial	Dosis óptima	Consideraciones
Primera línea de tratamiento ^a				
ARNI (inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina)	Sacubitril-valsartán	50-100 mg BID (dosis redondeada)	200 mg BID (dosis redondeada)	De elección frente a IECA/ARA II en NYHA II - III Pocos estudios en pacientes NYHA IV Riesgo de hiperpotasemia mayor en ERC y DM ⁴⁰
	Enalapril	1,25-2,5 mg BID	10 mg BID/20 mg BID (NYHA IV)	Se prefieren sobre los ARNI en pacientes NYHA IV Riesgo de hiperpotasemia mayor en ERC y DM ⁴⁰
IECA (Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina)	Lisinopril	2,5-5 mg QD	20-35 mg QD	
	Perindopril	2-4 mg QD	4-8 mg QD	
	Ramipril	1,25-2,5 mg BID	5 mg BID	
	Trandolapril	1-2 mg QD	4 mg QD	
ARA II (Antagonista de los receptores de angiotensina II)	Candesartán	4-8 mg QD	32 mg QD	En pacientes que no toleren los ARNI o IECA Riesgo de hiperpotasemia mayor en ERC y DM ⁴⁰
	Valsartán	40 mg BID	160 mg BID	
Beta-Bloqueador	Carvedilol	3,125 mg BID	25 mg BID/50 mg BID (> 85 kg)	Contraindicados en asma grave y bloqueo AV de grado II o III (en la ausencia de un marcapasos permanente ⁴¹).
	Bisoprolol	1,25 mg QD	10 mg QD	EPOC no es una contraindicación ⁴¹
	Metoprolol	12,2-25 mg QD	200 mg QD	Usar con precaución en ⁴¹ :

				<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes NYHA IV o IC que empeora actualmente o recientemente (<4 semanas) - Bradicardia <60 lpm - Signos persistentes de congestión, hipotensión (PAS <90 mmHg), (lograr la euvolemia antes de comenzar con el bloqueador β)
Antagonista de los receptores mineralocorticoide	Espironolactona	12,5 mg QD	25-50 mg QD	Riesgo de hiperpotasemia
	Eplerenona	25 mg QD	50 mg QD	Contraindicados en ERC avanzada Espironolactona se puede asociar a mastalgia, ginecomastia y dismenorrea Eplerenona está contraindicada en hipertensión y diabetes tipo 2 que presenten microalbuminuria ⁴²
iSGLT2 (Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2)	Dapaglifozina	10 mg QD	10 mg QD	Recomendación IA en pacientes con IC independiente de la FEVI
	Empaglifozina	10 mg QD	10-25 mg QD	
	Canaglifozina	100 mg QD	100-300 mg QD	Parte de la prevención primaria de IC Recomendado en DM2 con alto riesgo cardiovascular o ECV establecida Riesgo de cetoacidosis en DM2 tratada con insulina cuando hay baja ingesta de carbohidratos o se aumenta la dosis de insulina No factible en DM1 ⁵ .
Segunda línea de tratamiento ^b				
Inhibidor de nódulo sinusal	Ivabradina	2,5-5 mg BID	7,5 mg BID	Recomendado en pacientes con frecuencia mayor 70 lpm que mantengan ritmo sinusal o en pacientes con contraindicación de betabloqueantes (IIA) ¹⁸ .

Estimulador sGC	Vericiguat	2,5 mg QD	10 mg QD	Pacientes con NYHA II y IV sintomáticos a pesar del tratamiento de primera línea (Recomendación IIB) ¹⁸ Riesgo de hipotensión, síncope, anemia
Vasodilatador	Hidralazina y dinitrato de isosorbida	10-37,5 mg TID/10-20 mg TID	75-100 mg TID o QD/40 mg TID	Pacientes negros con IC-FEr clase III-IV de la NYHA a pesar del tratamiento médico (Recomendación IIA) ¹⁸
Glucósidos cardíacos	Digoxina	0,0625-0,125 mg QD	No aplicable: monitorear la toxicidad	Pacientes con IC-FEr sintomática con ritmo sinusal a pesar de tratamiento de primera línea (IIB) Usar con precaución en ancianos, mujeres, personas frágiles, hipopotasemia y desnutrición ¹⁸

Fuente. Adaptada de McDonald M *et al*³³

Nota: ^a Se recomienda iniciar la terapia de la IC-FEr con la combinación de los cuatro fármacos (ARNI/IECA/ARA II, betabloqueante, ARM, iSGLT2) hasta alcanzar las dosis más altas tolerables. ^b La segunda línea de tratamiento es útil en pacientes con síntomas de IC refractarios a dosis máximas toleradas de los cuatro fármacos de primera línea o en cuando existen contraindicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bozkurt B, Andrews A, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Alberto 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 the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(3): 352-380. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
2. Riccardi M, Sammartino A, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, et al. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Failure.* 2022; 9(6): 3667-3693. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14257>
3. Fernández A, Thierer J, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol.* 2023 Mayo; 91(Suplemento 2): 1-80. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s2>
4. Savarese G, Becher P, Lund L, Seferovic P, Rosano G, Coats A. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research.* 2022; 118(17): 3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
5. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Colvin M, Deswal A, 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 Mayo; 145(18): e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>

6. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Boletín Técnico. Camas y Egresos Hospitalarios. [Online].; 2023
https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2022/Boletin_tecnico_ECEH_2022.pdf.
7. INEC. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. [Online].; 2022.
https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Sitios/inec_salud/index.html.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2022; 24(1): 4-131.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>
9. Masip J, Peacock F, Arrigo M, Rosello X, Platz E, Cullen L, et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2022; 11(2): p. 173-185. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab122>
10. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah A, Silwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(16): 151-157
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>
11. La Franca E, Manno G, Ajello L, Di Gesaro G, Miná C, Viconti C, et al. *Physiopathology and Diagnosis of Congestive Heart Failure: Consolidated*

Certainties and New Perspectives. *Curr Probl Cardiol.* 2021; 46(3): 100691.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100691>

12. Boorsma E, Maaten J, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Cardiology.* 2020; 17: 641–655.
<https://doi.org/10.1038/s41569-020-0379-7>
13. Lindberg F, Lars L, Benson L, Dahlström U, Karlström P, Linde C, et al. Trajectories in New York Heart Association functional class in heart failure across the ejection fraction spectrum: data from the Swedish Heart Failure Registry. *European Journal of Heart Failure.* 2022 Mayo; 24(11): 2093-2104. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2644>
14. Briongos-Figuero S, Estévez A, Pérez L, Martínez-Ferrer J, García E, Viñolas X, et al. Prognostic role of NYHA class in heart failure patients undergoing primary prevention ICD therapy. *ESC Heart Failure.* 2020 Febrero; 7(1): 279-283. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12548>
15. Giustino G, Lindenfeld J, Abraham W, Saibal K, Lim S, Grayburn P, et al. NYHA Functional Classification and Outcomes After Transcatheter Mitral Valve Repair in Heart Failure: The COAPT Trial. *JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS.* 2020 Octubre; 13(20): 2317-2328.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.058>

16. Kittleson M. Management of Heart Failure in Hospitalized Patients. *Annals of Internal Medicine*. 2023 Diciembre; 176(12): ITC177-ITC192. <https://doi.org/10.7326/AITC202312190>
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2022; 75(6): 523.e1-523.e114 <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.027>
18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021 Septiembre; 42(36): 3599 - 3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
19. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2022; 27: 625-643. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10105-w>
20. ter Maaten J, Martens P, Damman K, Dickstein K, Ponikowski P, Lang C, et al. Higher doses of loop diuretics limit uptitration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2020;(109): 1048–1059. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01598-w>
21. Antonietta C, Calvi E, Faggiano A, Maffei C, Bosisio M, De Stefano M, et al. Impact of Loop Diuretic on Outcomes in Patients with Heart Failure and

Reduced Ejection Fraction. *Clinical Heart Failure*. 2022; 19: 15-25.
<https://doi.org/10.1007/s11897-021-00538-7>

22. Scholte N, Aydin D, Linssen G, Koudstaal S, Rademaker P, Geerlings P, et al. Use of loop diuretics in patients with chronic heart failure: an observational overview. *Open Heart*. 2023; 10(2): e002497. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002497>
23. Greene S, Bauersachs J, Brugts J, Ezekowitz J, Filippatos G, Gustafsson F. Management of Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: JACC Focus Seminar 3/3. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023 Agosto; 82(6): 559–571. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.057>
24. Cuthbert J, Clark J. Diuretic Treatment in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Directions – Part I: Loop Diuretics. *Current Heart Failure Reports*. 2024 Enero; 21(2): 101–114. <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00643-3>
25. Eid P, Ibrahim D, Helmy A, Abd M, Abdo M, 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: p. 127–136. doi: 10.1007/s10741-020-10003-7
26. Heidenreich P, Sandhu A. Advances in management of heart failure. *The BMJ*. 2024 Abril; 385: e077025. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077025>
27. Okoye C, Mazzarone T, Cargiolli C, Guarino D. Discontinuation of Loop Diuretics in Older Patients with Chronic Stable Heart Failure: A Narrative

Review. *Drugs Aging*. 2023 August; 40(11): 981–990.
<https://doi.org/10.1007/s40266-023-01061-1>

28. Felker M, Ellison D, Mullens W, Cox Z, Testani J. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75(10): 1178–1195.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.059>
29. Bozkurt B. Contemporary pharmacological treatment and management of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2024 Marzo: 1-11
<https://doi.org/10.1038/s41569-024-00997-0>
30. Tromp J, Ouwerkerk W, Veldhuisen D, Hillege H, Richards M, Meer P, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2022 Febrero; 10(2): 73-84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>
31. Lam C, Docherty K, Ho J, McMurray J, Myhre P, Omland T. Recent successes in heart failure treatment. *Nature Medicine*. 2023 Octubre; 29(10): 2424-2437. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02567-2>
32. Mann D, Greene S, Givertz M, Vader J, Starling R, Ambrosy A, et al. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of the LIFE Trial. *JACC: Heart Failure*. 2020 Octubre; 8(10): 789-799. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.05.005>
33. McDonald M, Sean V, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz J, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New

Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021 Abril; 37(4): 531-546. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.01.017>

34. Hiroaki H, Okumura T, Murohara , Toyoaki. Drug Therapy for Acute and Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with Hypertension: A State-of-the-Art Review. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2024 Abril; 24: 343-369. <https://doi.org/10.1007/s40256-024-00641-9>
35. Inoue T, Matsunaga K, Kobayashi W, Minamino T. Successful treatment with ivabradine in a β -blocker-refractory patient with acute decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Clinical Case Reports*. 2023 Marzo; 11(3): e6890. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6890>
36. Lang N, Dobbin S, Petrie M. Vericiguat in worsening heart failure: agonising over, or celebrating, agonism in the VICTORIA trial. *Cardiovascular Research*. Octubre 2020; 116(12): e152–e155. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa247>
37. Armstrong P, Burkert P, Anstrom K, Ezekowitz J, Hernandez A, Butler J. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2020 Mayo; 382(20): 1883-1893. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa19159>
38. Hasan M, Hadeel Z, Al-Fakhroo D, Elsayed I, Sumaya I, Ibrahim ES, et al. In vivo testing of novel nitric oxide-releasing nanoparticles for alleviating heart failure using the zebrafish embryo model. *Nitric Oxide*. 2024 Marzo; 144: 47-57. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.01.007>

39. Novak J, Ellison D. Diuretics in States of Volume Overload: Core Curriculum 2022. *Core Curriculum in Nephrology*. 2022 August; 80(2): 264-276
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.029>
40. Butler J, Anker S, Lund L, Coats A, Filippatos G, Jamal T, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *European Heart Journal*. 2022 November; 43(41): 4362–4373. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac401>
41. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, Poccia A, Perrone P. The use of β -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. *European Journal of Internal Medicine*. 2021 June; 88: 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.03.035>
42. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *European Heart Journal*. 2021 January; 42(2): 152-161.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>