



Archivos de Cardiología de México

Fundada en 1930 • Año 93, Vol. 93 • Suplemento 2 • Octubre 2023

International Journal listed in PubMed with Open Access

Consensos del Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)

Uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca

Manejo de la diabetes tipo 2 y la insuficiencia cardíaca

La anemia y déficit de hierro en insuficiencia cardíaca

Revisión multidisciplinaria sobre el uso apropiado de la terapia de resincronización cardíaca en la insuficiencia cardíaca

Disponible en: www.archivosdecardiologia.com





Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de SIBIC-Internacional

www.archivoscardiologia.com

VOLUMEN 93 - SUPL 2 / Octubre 2023 – ISSN: 1405-9940

eISSN: 1665-1731

COMITÉ EDITORIAL

Ignacio Chávez[†]
Editor Fundador

Alfonso Buendía Hernández
(INC, CDMX, México)
Editor en jefe

Solange Gabriela Koretzky
(INC, CDMX, México)
Editora Ejecutiva

Ana Cecilia Zazueta Mendizábal
(INC, CDMX, México)
Coeditora

Juan Verdejo París
(INC, CDMX, México)
Coeditor

Carlos Jerjes Sánchez
(Hospital Zambrano Hellion, NL, México)
Coeditor

Carlos Sierra
(INC, CDMX, México)
Coeditor

Instituto Nacional de Cardiología
Jorge Gaspar Hernández
Director General

Gilberto Vargas Alarcón
Director de Investigación

Sociedad Mexicana de Cardiología
Jorge Eduardo Cossio Aranda
Presidente

Efraín Gaxiola López
Vicepresidente

Lourdes Tijeiras Graillet
Secretaria

Julio López Cuellar
Tesorero

CONSEJEROS

María del Carmen Lacy Niebla
(INC, CDMX, México)

José Fernando Guadalajara Boo
(INC, CDMX, México)

Guillermo Fernández de la Reguera
(INC, CDMX, México)

Jesús Antonio González Hermosillo
(INC, CDMX, México)

EDITORES ASOCIADOS (Nacional)

Sandra Antúnez Sánchez
(CMN 20 de Noviembre ISSSTE, CDMX, México)

Gabriela Borrayo Sánchez
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Nilda Espinola Zavaleta
(INC, CDMX, México)

Karla Guadalupe Carvajal Aguilera
(INP, CDMX, México)

Verónica Guarner Lans
(INC, CDMX, México)

María del Carmen Lacy Niebla
(INC, CDMX, México)

Aurora de la Peña
(INC, CDMX, México)

Aloha Meave González
(INC, CDMX, México)

Adriana Puente Barragán
(CMN 20 de Nov, CDMX, México)

María Eugenia Ruiz Esparza
(INC, CDMX, México)

Lilia Mercedes Sierra Galán
(Hospital ABC, CDMX, México)

Margarita Torres Tamayo
(INC, CDMX, México)

Zuilma Yurith Vásquez Ortiz
(INCM NSZ, CDMX, México)

Clara Andrea Vázquez Antona
(INC, CDMX, México)

Arturo Abundes Velazco
(INC, CDMX, México)

Carlos Alberto Aguilar Salinas
(INCMNSZ, CDMX, México)

José Benito Álvarez Mosquera
(Hospital Español, CDMX, México)

Javier Eduardo Anaya Ayala
(INCM NSZ, CDMX, México)

Diego Araiza Garaygordobil
(INC, CDMX, México)

José Antonio Quibrera Matienzo
(Hosp. Pediátrico, Sinaloa, México)

José Antonio Arias Godínez
(INC, CDMX, México)

Francisco Azar Manzur
(INC, CDMX, México)

Francisco Martín Baranda Tovar
(INC, CDMX, México)

Carlos Felipe Barrera
(Centro Hospitalario La Concepción, Coah., México)

Miguel Beltrán Gámez
(Hospital Angeles, Tijuana, México)

Alejandro Cabello López
(CMN SXXI, IMSS, CDMX, México)

Juan Calderón Colmenero
(INC, CDMX, México)

Jorge Luis Cervantes Salazar
(INC, CDMX, México)

Felipe Gerardo Chio Deanda
(UMAE, IMSS, Monterrey, México)

Eduardo Chuquiure Valenzuela
(INC, CDMX, México)

Luis T. Córdova Alvelais
(Cardiología Clín., Saltillo, Coahuila, México)

José Luis Criales Cortes
(Grupo C.T. Scanner, CDMX, México)

Sergio Criales Vega
(INC, CDMX, México)

Erasmus de la Peña Almaguer
(Inst. Cardiovascular, Monterrey, México)

Jesús de Rubens Figueroa
(INP, CDMX, México)

Guering Eid Lidt
(INC, CDMX, México)

Luis Eng Ceceña
(Hosp. Fátima de Los Mochis, Sinaloa, México)

Julio Erdmenger Orellana
(HIM, CDMX, México)

Mario Alberto Benavides González
(Hosp. Universitario de Nuevo León, N.L., México)

Xavier Escudero Cañedo
(Médica Sur, CDMX, México)

Gerardo Gamba
(INCM NSZ, CDMX, México)

Edgar García
(INC, CDMX, México)

Gerardo de Jesús García Rivas
(ITESM, Monterrey, México)

Jaime F. García Guerra
(CM. Zambrano Hellion, Monterrey, N.L., México)

Antonio González Font
(Hospital MCPAL del Niño, Durango, México)

Sergio González Romero
(Hosp. Cardiovascular, Durango, México)

Rodrigo Gopar Nieto
(INC, CDMX, México)

Francisco Javier Guerrero Martínez
(Torre Médica Campestre II, Gto., México)

Milton E. Guevara Valdivia
(CM La Raza, CDMX, México)

Pedro Gutiérrez Fajardo
(Instituto Cardiovascular, Gdl. México)

José Enrique Hernández López
(Hospital Español, CDMX, México)

Hermes Ilarraz Lomelí
(INC, CDMX, México)

Pedro Iturralde Torres
(INC, CDMX, México)

Raúl Izaguirre Ávila
(INC, CDMX, México)

Eric Kimura Hayama
(Grupo C.T. Scanner, CDMX, México)

Cristo Kusulas Zerón
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

José Luis Leyva Pons
(Hospital Central Dr. Morones Prieto, SLP, México)

José Salvador López Gil
(Instituto Nacional de Cardiología, México)

Mauricio López Meneses
(INC, CDMX, México)

José Antonio Magaña Serrano
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Humberto J. Martínez Hernández
(INC, CDMX, México)

Arturo Martínez Sánchez
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Javier Molina Méndez
(INC, CDMX, México)

Juan Carlos Necoechea Alva
(Hospital Angeles, CDMX, México)

Marco Antonio Peña Duque
(Médica Sur, CDMX, México)

Tomas Pulido Zamudio
(INC, CDMX, México)

Alejandro Ricalde
(Centro Médico ABC, CDMX, México)

Eduardo Martín Rojas Pérez
(INC, CDMX, México)

Francisco J. Roldán Gómez
(INC, CDMX, México)

Eugenio Ruesga Zamora
(Hospital Angeles, CDMX, México)

Juan Pablo Sandoval Jones
(INC, CDMX, México)

Luis Efrén Santos Martínez
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Enrique Vallejo Venegas
(ABC, CDMX, México)

EDITORES ASOCIADOS (Internacional)

Daniel Aguirre Nava
(Hosp. Roberto del Río, Santiago, Chile)

John Jairo Araujo
(Vall d'Hebron-Sant Pau, España)

Juan José Badimon
(Inst. Cardiovascular, New York, EUA)

Adrián Marco Baranchuk
(Queen's University,
Ontario, Canada)

Jorge Catrip Torres
(USCL, California, EUA)

Wistremundo Dones
(Hosp. Humacao,
Puerto Rico)

Pablo Martínez Amezcua
(Johns Hopkins Bloomberg
School of Public Health,
BA, EUA)

Ismael Guzmán Melgar
(Hospital Roosevelt,
Guatemala)

Sauri Hernández Reséndiz
(Academic Medical Center,
Singapur)

Daniel Piñeiro
(Hosp. Clínicas, Buenos Aires,
Argentina)

Samuel Ramírez Marroquín
(Universidad de San Carlos de
Guatemala, Guatemala)

Juan Ramírez Taveras
(Corazones CIBAO, Rep. Dominicana)

Jorge Francisco Trejo
(Mayo Clinic, EUA)

Fernando Wyss
(Cardiosolutions, Guatemala)

CONSEJO CONSULTIVO

Fernando Alfonso
España

Mario Delmar
Estados Unidos

Valentín Fuster
Estados Unidos

José Jalife
Estados Unidos

Carlos Zabal Cerdeira
México

EQUIPO EDITORIAL

David Quintana Rangel

Deborah Bolnik Sissa

Teresa Ramírez Vidal

Vicente Romero Ferrer

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Alicia Manceira
(Hospital La Fe, España)

Adolfo Vera Delgado
(Sociedad Médica del Pacífico,
Colombia)

Alfredo Ramírez
(Hospital Clínico Universidad de
Chile, Chile)

Antonio Bayés de Luna
(Hospital Quironsalud, España)

Cándido Martín Luengo
(Hospital Universitario de
Salamanca, España)

Carlos Macaya
(Hospital Clínico San Carlos, España)

Conrad Simpfendorfer
(Cleveland Clinic, EUA)

Eduardo Sosa
(Instituto del Corazón-InCor,
Brasil)

Ernest García
(Emory Nuclear Cardiology
R&D Laboratory, EUA)

Expedito E. Ribeiro da Silva
(Instituto del Corazón del Hc FMUSP,
Brasil)

Félix Malpartida de Torres
(Servicio Andaluz de Salud, Málaga,
España)

Francisco López Jiménez
(Mayo Clinic, EUA)

Francisco Navarro López
(Hospital Clínico, España)

Françoise Hidden Lucet
(Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Francia)

Ginés Sanz Romero
(Centro Nac. Invest.
Cardiovasculares, España)

Joelci Tonet
(Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Francia)

José Luis López Sendón
(Hospital Universitario La Paz,
España)

José Luis Zamorano
(Hospital Clínico San Carlos, España)

Juan Antonio Muntaner
(Instituto de Cardiología Tucumán,
Argentina)

Juan Carlos Kaski
(Hospital St. George's, España)

Julio E. Pérez
(Washington Univ. Sch. Med.,
St. Louis, EUA)

Leonardo Rodríguez
(Cleveland Clinic, EUA)

Leopoldo Pérez de Isla
(Hospital Clínico San Carlos,
Madrid, España)

Marcelo Di Carli
(Brigham and Women's Hospital, EUA)

Max Amor
(Clinique Louis Pasteur, Francia)

Miguel Ángel Gómez Sánchez
(Eborasalud, España)

Natesa Pandian
(Tufts Medical Center, EUA)

Paul Friedman
(Mayo Clinic, EUA)

Pedro Brugada
(Hospiten Estepona, Málaga, España)

Robert Frank
(Multicare Puyallup Int. Med. Clinic,
Francia)

Sam Asirvatham
(Mayo Clinic, EUA)

Sergio Perrone
(Sanatorio de la Trinidad Mitre,
Argentina)

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Victoria Chagoya Hazas
(Instituto de Fisiología Celular
UNAM, CDMX, México)

Martha Franco Guevara
(INC, CDMX, México)

Emilia Patiño Bahena
(INC, CDMX, México)

Lydia Rodríguez Hernández
(Hospital Angeles Pedregal,
CDMX, México)

Marco Antonio Alcocer Gamba
(Hospital Angeles, Querétaro, México)

Rodolfo Barragán García
(Hospital Médica Sur, CDMX, México)

Rafael Bojalil Parra
(UAM-X, CDMX, México)

Jesús Canale Huerta
(Hospital CIMA, Hermosillo,
Sonora, México)

Manuel de la Llaeta Romero
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Mauro Echavarría Pinto
(Hospital Star Medica,
Querétaro, México)

Emilio Exaire Murad
(Hospital Médica Sur, CDMX, México)

Adolfo García Sainz
(Instituto de Fisiología Celular
UNAM, CDMX, México)

Jorge R. Gómez Flores
(INC, CDMX, México)

Valentín Herrera Alarcón
(INC, CDMX, México)

Enrique Hong Chon
(INP-CINVESTAV, CDMX, México)

Guillermo Llamas Esperón
(Hospital Cardiológica de
Aguascalientes, México)

Luis Llorente Peter
(INCMNSZ, CDMX, México)

Jorge Luna Guerra
(Hospital Angeles, Tijuana, México)

Pastor Luna Ortiz†
(INC, CDMX, México)

Manuel Martínez Lavín
(INC, CDMX, México)

Jesús Martínez Reding
(INC, CDMX, México)

Carlos Martínez Sánchez
(INC, CDMX, México)

Jesús Martínez Sánchez
(Medica Sur, CDMX, México)

Santiago Nava Townsend
(INC, CDMX, México)

Gerardo Rodríguez Díez
(Centro Médico ABC, CDMX, México)

Erick Alexanderson Rosas
(INC, CDMX, México)

Guillermo Torre Amione
(CM. Zambrano Hellion,
Monterrey, N.L., México)

Daniel Zavaleta López
(Consultas privadas,
Tuxtla Gutiérrez, México)



Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de SIBIC-Internacional

Archivos de Cardiología México, Continuación de Archivos Latinoamericanos de Cardiología y Hematología (1930), de Archivos del Instituto de Cardiología de México (1944). 1944 y 1961 por Instituto Nacional de Cardiología (registro 303757).

Indicador de trascendencia: SCImago Journal Rank (SJR) = 149. Para comparar con otras revistas, visite: www.scimagojr.com

Archivos de Cardiología de México provides:

- Free full text articles – freely accessible online.
- Peer review by expert, practicing researchers.
- Worldwide visibility through PubMed/MEDLINE.

La revista está indexada o listada en/cva. WoS/ESCI™, PubMed/MEDLINE, Excerpta Medica/EMBASE, EBSCO, Biological Abstracts/BIOSIS, Índice de Revistas Mexicanas de Investigación Científica y Tecnológica (CONACYT), ISI-Master Journal List, MD Consult (Elsevier), SJR SCIMAGO, SCOPUS, Periódica (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), Latindex, Ulrich's International Directory, Medigraphic (Literatura Biomédica), SciELO-México.

La revista Archivos de Cardiología de México representa el órgano oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de los internos y becarios del instituto que es SIBIC-Internacional. Es una publicación que recibe manuscritos en idioma español e inglés que tiene todas las facilidades modernas de la vía de la electrónica para la recepción y aceptación de las investigaciones cardiovasculares clínica y experimental.

En los siguientes subtemas:

- Cirugía cardiovascular
- Hemodinámica y coronaria
- Cardiopatías congénitas en niños y adultos
- Hematología

En las siguientes categorías:

- Editoriales*
- Comentarios editoriales*
- Cartas Científicas
- Artículos opinión
- Artículos especiales*
- Artículos de investigación
- Artículos de revisión
- Carta al editor-replica*
- Imagen cardiológica

*Solo por invitación**

Todos los artículos son evaluados por pares doble ciego por el comité editorial y no serán revisados entre los miembros de la misma institución. La mayor parte del espacio se destinará a trabajos originales, el resto a revisión de temas cardiológicos y a comunicaciones breves. Se publicarán en fascículos trimestrales tanto en forma impresa como en revista electrónica de acceso libre. Se reservará un lugar para noticias médicas.

La revista cuenta con un software Crosscheck que permite analizar cada documento comparándolo con todos los documentos que existen online para evaluar coincidencias. No se permitirán prácticas fraudulentas con particular como la falsificación de datos, duplicidades y el plagio.

Editor en Jefe Dr. Alfonso Buendía Hernández (Author ID: 7006079294).

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Departamento de Cardiología Pediátrica, Tlalpan, México <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7006079294>

Se aceptará el canje con revistas científicas del país o del extranjero.

Los giros o cheques deben enviarse a nombre de: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

- Insuficiencia Cardíaca
- Electrofisiología
- Rehabilitación
- Cardio-Oncología

- Investigación Básica
- Investigación Clínica
- Investigación carta científica
- Investigación carta al editor*
- Encargo*
- Suplemento*
- Trombosis*
- Insuficiencia cardíaca*
- Curso de cardiología*

Archivos de Cardiología de México (ISSN 1405-9940) is the official journal of the Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez," the Sociedad Mexicana de Cardiología (Mexican Society of Cardiology) and of the Sociedad de Internos y Becarios del Instituto Nacional de Cardiología (SIBIC-International). All articles are evaluated by double blind peers by the editorial committee. It has been published without interruption since 1930. Formerly known as "Archivos Latinoamericanos de Cardiología y Hematología" it changed its name to "Archivos del Instituto Nacional de Cardiología de México," when the Instituto Nacional de Cardiología was constituted, in Mexico City in 1944.

Its name was changed again in 2001 to "Archivos de Cardiología de México," as it is currently known. It is published in quarterly fascicles, in print and with free electronic access. Most of the space will be allocated to original works, and the rest to the review of cardiological issues and brief communications. A place will also be reserved for medical news.

The journal has a Crosscheck software that allows for the analysis of each document by comparing it with already existing online texts, to detect any match. Fraudulent practices will not be allowed, particularly the falsification of data, duplicity and plagiarism.

ARCHIVOS DE CARDIOLOGÍA DE MÉXICO, Año 93, Supl. 2, Octubre 2023, es una publicación trimestral con 4 números anuales editado y publicado por el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Departamento de Publicaciones, Juan Badiano, N° 1, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México, Tel.: +52 55 5573 2911 Ext. 23304, 23302 y 23305. Sitio web: <http://archivoscardiologia.com/>, correo electrónico: acmrevista@gmail.com, Editor Responsable: Dr. Alfonso Buendía Hernández.

Número de reserva de derecho al uso exclusivo N° 04-2023-051009475400-102 y número ISSN: 1405-9940, e-ISSN: 1665-1731, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 11844. Número de certificado de licitud de contenido: 8444, otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas "Secretaría de Gobernación". Editado por Permanyer México SA de CV.

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de esta publicación se rige de acuerdo a la licencia Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0).

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España – permanyer@permanyer.com

Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo – 11560 Ciudad de México
Tel.: +52 55 2728 5183 – mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

TCF Impreso en papel totalmente libre de cloro

Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 1405-9940
Ref.: 7974AX231

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Reproducciones con fines comerciales: Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo para fines comerciales.



Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de SIBIC-Internacional

www.archivoscardiologia.com

VOLUMEN 93 - SUPL 2 / Octubre 2023 – ISSN: 1405-9940

eISSN: 1665-1731

SUMARIO

ARTÍCULOS ESPECIALES

- Documento de consenso sobre el uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca:
Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)** 1
Mario Speranza, Clara Saldarriaga, Carlos E. Ramos, Daniel Quesada, Victor Rossel, Jaime R. Ventura-Umanzor, Freddy Pow-Chon, Walter Alarco, Yolanda Figueroa, Antonio Magaña, Juan E. Gómez-Mesa y David Rodríguez-García
- Documento de consenso sobre el manejo de la diabetes tipo 2 y la insuficiencia cardíaca:
Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)** 14
Alexander Romero, Clara Saldarriaga, Carlos E. Ramos, Daniel Quesada, Gerardo Chazzin, Felipe N. Fernández, Freddy Pow-Chon, Walter Alarco, Pablo E. Hurtado, Antonio Magaña y Juan E. Gómez-Mesa
- Documento de consenso sobre la anemia y déficit de hierro en insuficiencia cardíaca:
Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)** 27
Mario Speranza, Juan E. Gómez-Mesa, Enrique Fairman, Victor Rossel, Felipe N. Fernández, Clara Saldarriaga, Freddy Pow-Chon, Daniel Quesada, Carlos E. Ramos, Iris Rodríguez, Ana Jerez, Adolfo Chávez, Elaine Núñez, Maximiliano Pereda, Gerardo Chazzin, María I. Sosa-Liprandi y Alexander Romero
- Sociedad Interamericana de Cardiología (CIFACAH-ELECTROSIAC)/Sociedad Latinoamericana de Ritmo Cardíaco (LAHRS):
revisión multidisciplinaria sobre el uso apropiado de la terapia de resincronización cardíaca en la insuficiencia cardíaca** 39
Juan E. Gómez-Mesa, Manlio F. Márquez, Marcio Figueiredo, Ana Berni, Ana Jerez, Elaine Núñez, Freddy Pow-Chon, Luis F. Pava-Molano, María C. Montes, Stephania Galindo-Coral, Raúl Garrillo, Walter Reyes-Caorsi, Mario Speranza

Documento de consenso sobre el uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca: Consejo Interamericano de Falla Cardiaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)

Consensus document on the use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure: Consejo Interamericano de Falla Cardiaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) of the Inter-American Society of Cardiology (IASC)

Mario Speranza¹, Clara Saldarriaga², Carlos E. Ramos³, Daniel Quesada⁴, Víctor Rosse^{5,6}, Jaime R. Ventura-Umanzor⁷, Freddy Pow-Chon^{8,9}, Walter Alarco¹⁰, Yolanda Figueroa¹¹, Antonio Magaña¹², Juan E. Gómez-Mesa^{13*} y David Rodríguez-García¹⁴

¹Departamento de Cardiología, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica; ²Departamento de Cardiología, Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia; ³Departamento de Cardiología, Instituto Nacional Cardiopulmonar, Tegucigalpa, Honduras; ⁴Departamento de Cardiología, Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica; ⁵Departamento de Cardiología, Hospital del Salvador; ⁶Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile; ⁷Departamento de Cardiología, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador; ⁸Departamento de Cardiología, Hospital Luis Vernaza; ⁹Departamento de Cardiología, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador; ¹⁰Departamento de Cardiología, Instituto Nacional Cardiovascular, Lima, Perú; ¹¹Departamento de Cardiología, Legacy Medical Center, Humacao, Puerto Rico; ¹²Departamento de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ¹³Departamento de Cardiología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia; ¹⁴Departamento de Cardiología, Hospital Herrera Llerandi, Guatemala

Resumen

La insuficiencia cardiaca (IC) es un evento significativo para la salud pública. Tiene una prevalencia entre el 1 y 2%, tasa de mortalidad entre el 7 y 17% y de hospitalización entre el 32 y 44%. Esto implica un riesgo a la salud y calidad de vida, pero también grandes esfuerzos financieros para los sistemas de salud. El sacubitrilo/valsartán es un medicamento reconocido por su eficacia, y este consenso busca sintetizar la información disponible respecto a su uso en búsqueda del beneficio de los pacientes. El presente documento se compone de una descripción de la epidemiología de la IC, farmacología del medicamento, estudios clínicos sobre este, uso del medicamento en casos con fracción de eyección reducida, fracción de eyección ligeramente reducida y fracción de eyección preservada, literatura disponible en guías de IC, recomendaciones y conclusiones.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. Sacubitrilo-valsartán. Consenso.

Abstract

Heart failure (HF) is a significant event for public health. It has a prevalence between 1-2%, mortality rate between 7-17%, and hospitalization between 32-44%. This implies a risk to health and quality of life, but also great financial efforts for health systems. Sacubitril/valsartan is a medication recognized for its efficacy, and this consensus seeks to synthesize the available

*Correspondencia:

Juan E. Gómez-Mesa
E-mail: juan.gomez.me@fvf.org.co

Fecha de recepción: 10-02-2023
Fecha de aceptación: 11-07-2023
DOI: 10.24875/ACM.23000036

Disponible en internet: 27-10-2023 Arch
Cardiol Mex. 2023;93(Supl):1-13
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

information regarding its use for the benefit of patients. This document consists of a description of the epidemiology of HF, pharmacology of the drug, clinical trials, use of the drug in cases with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction and preserved ejection fraction, available literature on HF guidelines, recommendations and conclusions.

Keywords: Heart failure. Sacubitril-valsartan. Consensus.

Introducción

En general, se ha estimado que la prevalencia de insuficiencia cardiaca (IC) es aproximadamente del 1-2% en la población adulta de países desarrollados. La prevalencia aumenta con la edad y en presencia de otras patologías asociadas¹⁻³. A pesar de los avances en el manejo de pacientes con IC que llevaron a una reducción de las tasas de mortalidad y hospitalización en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFER) (FE < 40%), estas continúan siendo inaceptablemente altas⁴. Datos del estudio piloto *EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey* (ESC-HF) demostraron que las tasas de mortalidad por todas las causas a un año en pacientes con IC ambulatorios alcanzan el 7% y aumentan al 17% en los pacientes con IC hospitalizados, mientras que las tasas de hospitalización a un año son marcadamente altas (32 y 44%, respectivamente)⁵. Asimismo, los costos asociados con la IC son enormes e incluyen prestación de cuidados informales, costos de atención de la salud y atención profesional. En general, el rubro principal de estos corresponde a costos hospitalarios, seguidos por uso de medicamentos cardiovasculares⁶.

Cuando nos enfocamos en la medicación cardiovascular disponible en la actualidad, reconocemos la importante dificultad y lentitud en el desarrollo y disposición de nuevas moléculas que han demostrado ser efectivas en reducir morbilidad en la IC y que a pesar de ello una vez que estos fármacos son incluidos en las recomendaciones de expertos, existe en la comunidad médica un retraso en su implementación, siendo el paciente quien finalmente resulta perjudicado⁷⁻⁹.

Con el objetivo de acelerar la implementación del manejo basado en las guías de práctica clínica para el manejo actual de la IC, un grupo de trabajo del Consejo Interamericano de Falla Cardiaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) se ha dado a la tarea de recopilar la información disponible sobre el uso de uno de los últimos medicamentos aprobados por su indiscutible eficacia, el sacubitrilo/valsartán (S/V), presentándola de manera resumida, clara y práctica para tratar de colaborar en reducir el tiempo de su prescripción en los pacientes adecuados, según la evidencia científica disponible.

Epidemiología de la insuficiencia cardiaca

La IC es un síndrome clínico que afecta aproximadamente a 26 millones de personas en el mundo. Este se ha convertido en una pandemia del siglo xxi y representa un reto para la atención sanitaria por causa de las hospitalizaciones recurrentes que en países como EE.UU. corresponde al 10% de los gastos del sistema de salud¹⁰.

La prevalencia reportada de la IC varía entre el 1 y el 2% en las diferentes regiones, se incrementa a partir de los 60 años y en mayores de 80 años puede afectar hasta el 16% de la población (*Tabla 1*)¹¹⁻¹⁵. El 50% de los casos que se presentan en el mundo corresponden a IC con fracción de eyección preservada (ICFEP: FEVI > 50%). Este grupo de pacientes es de gran importancia porque su incidencia se ha incrementado durante la última década, por el envejecimiento de la población y por el incremento en los factores de riesgo, principalmente la hipertensión arterial. Por el contrario, la incidencia de la ICFER se ha estabilizado e incluso ha presentado una tendencia a disminuir su incidencia, gracias a la implementación de la terapia de reperfusión para el tratamiento del síndrome coronario agudo. Sin embargo la prevalencia global de la enfermedad se ha incrementado en el tiempo, gracias a las nuevas terapias con impacto en la mortalidad, especialmente en el grupo de ICFER, donde existe un tratamiento específico mas amplio^{16,17}.

Las características demográficas de la población de pacientes con IC varían según su clasificación. Los pacientes con ICFER son principalmente hombres y la principal etiología es isquémica, mientras que los pacientes con ICFEP son en su mayoría mujeres, con historia de hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, fibrilación atrial, o son obesos con múltiples comorbilidades no cardiovasculares. Recientemente, se ha introducido en la definición universal un tercer grupo de pacientes con función sistólica levemente reducida (ICFELR) (FEVI entre el 40 y 50%). Este grupo se parece a los pacientes con ICFER en su etiología, que es principalmente isquémica y se asemeja a la ICFEP en la gran frecuencia de comorbilidades^{16,17}.

La mortalidad atribuible a la IC es mayor después de un episodio de agudización de esta y se ha estimado

Tabla 1. Prevalencia mundial de insuficiencia cardiaca

Región	Prevalencia
EE.UU.	5.8 millones
Europa	1.3 a 2.2%
Suramérica	1%
Asia	1.3 a 6.7%
Australia	1 a 2%

Adaptada de Mozaffarian et al., 2016¹¹; Gómez-Soto et al., 2011¹²; Sakata et al., 2013¹³; Ciapponi et al., 2016¹⁴, y Sahle et al., 2016¹⁵.

en un 23.6% al año, mientras que la mortalidad anual de los pacientes crónicos ambulatorios, sin eventos de empeoramiento o agudización de la enfermedad, es del 6.4%. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con ICFER es del 3.9%, superando a la observada en los pacientes con ICFEP, que es del 2.9% y que es similar a la que se observa en la ICFELR¹⁸.

La frecuencia de hospitalizaciones recurrentes anuales es a su vez del 21 al 36% para el grupo de pacientes con IC aguda y del 6.9 al 15% en los pacientes con IC crónica. La principal causa de hospitalizaciones en los pacientes con ICFER se explica por causas cardiovasculares, mientras que en los pacientes con ICFEP se explican por las comorbilidades¹⁹. En conclusión, la IC es un problema de salud pública para todas las regiones del mundo y especialmente para América Latina, donde a causa de la transición epidemiológica y de la alta carga de factores de riesgo tendremos un número mayor de casos que generan un reto importante para los sistemas de salud, que deberán reorientar sus esfuerzos a la prevención y al tratamiento y seguimiento en programas multidisciplinarios.

Farmacología del sacubitrilo/valsartán

El sistema de péptidos natriuréticos se encarga de contrarregular la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la IC, produce inhibición de la vasopresina y modula el sistema nervioso autónomo. El aumento de la precarga y poscarga por los diferentes mecanismos patológicos lleva a la activación y producción de pre/propéptido natriurético tipo B (pre/pro-BNP) que es cortado para formar BNP y N-terminal BNP²⁰. Los péptidos natriuréticos promueven la natriuresis/diuresis, disminuyen la resistencia vascular e inhiben el SRAA, la vasopresina, las citocinas y la endotelina, y además disminuyen el tono simpático²¹.

La dilatación auricular favorece la liberación de péptido natriurético auricular (ANP). Múltiples hormonas y neurotransmisores como la endotelina, la vasopresina y las catecolaminas estimulan directamente su secreción. El estímulo principal para su producción es el aumento de la tensión en la pared auricular secundario al aumento del volumen intravascular²¹. El otro péptido natriurético es el tipo C, que se presenta en el cerebro pero que también está en el corazón y en el tejido vascular, aunque su significancia clínica está menos clara²².

Los péptidos natriuréticos generan su acción mediante la activación del sistema del guanosil monofosfato cíclico (GMPc). Existen dos vías para aumentar los niveles de péptidos natriuréticos: mediante la administración exógena de los péptidos y mediante la inhibición de su depuración, siendo esta última vía la que ha dado los mejores resultados.

Los compuestos iniciales para inhibir la neprilisina (racecadotril y candoxatrilato) fueron exitosos en aumentar niveles de ANP. Posteriormente el racecadotril fracasó, pues al inhibir la neprilisina se aumentaban también otras sustancias que esta se encarga de degradar, como la angiotensina II, endotelina, vasopresina y bradiginina. La posible solución vino con un medicamento de inhibición dual de la enzima convertidora de angiotensina y la neprilisina (omapatrilat), sin embargo, por su mecanismo de acción se aumentaron significativamente los niveles de bradigininas, lo que llevó a más casos de angioedema, lo que finalmente llevó a retirar el medicamento del arsenal terapéutico. Este medicamento fue evaluado en el estudio *Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE)*²³.

Posteriormente aparece como una opción farmacológica la combinación del valsartán, un conocido antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II), junto con el sacubitrilo, una prodroga que al activarse tiene un efecto inhibitor de la neprilisina (Tabla 2)²⁴. Luego de la administración del S/V se ha documentado un aumento del GMPc plasmático y de ANP urinario, demostrando una inhibición de la neprilisina. También se produce un aumento de la actividad plasmática de renina y la concentración de renina. Hay disminución significativa de la aldosterona y los niveles de endotelina²⁵. La máxima concentración en plasma se alcanza a las 1.5 a 2 horas. La conversión a sacubitrilat es rápida, también con una $T_{máx}$ de 2 a 3 horas. La biodisponibilidad por vía oral es del 60%, siendo más elevada que la reportada para formulaciones de valsartán solas.

Tabla 2. Efectos de la doble inhibición de la neprilisina y el receptor de angiotensina II

Efectos por estimulación de péptidos natriuréticos	Efectos por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona
<ul style="list-style-type: none"> – Diuresis/natriuresis – Presión arterial – Tono simpático – Concentración de aldosterona – Fibrosis – Hipertrofia 	<ul style="list-style-type: none"> – Presión arterial – Tono simpático – Concentración de aldosterona – Fibrosis – Hipertrofia

Adaptada de Gu et al., 2010²⁴.

La formulación de 200 mg de S/V contiene 103 mg de valsartán, el cual es equivalente a 160 mg de valsartán de otras presentaciones farmacéuticas²⁶.

La absorción al administrarse con la comida puede descender hasta en un 72% de los casos. Tiene también una alta unión a proteínas, cerca del 96%²⁷. La vida media del medicamento es de 4 h para sacubitrilo, 18 h para el sacubitrilat y de 14 h para el valsartán²⁷. El metabolismo por los citocromos CYP450 de los compuestos del S/V es mínimo y el potencial de inhibición de la CYP450 es muy bajo también. El sacubitrilo y el sacubitrilat son inhibidores débiles de la CYP2C9²⁶.

La principal vía de eliminación del sacubitrilo es renal (52 a 68% de la dosis), principalmente como sacubitrilat, mientras que solo el 13% del valsartán es excretado por la orina²⁸. En paciente con enfermedad renal se debe evitar el uso en presencia de una tasa de filtración glomerular (TFG) < 15 ml/min/1.73 m². No se ha estudiado en pacientes con hemodiálisis. En pacientes con enfermedad renal leve a moderada no se requiere un ajuste de la dosis (TFG entre 30-90 ml/min/1.73 m²)²⁶. De otro lado, la principal vía de eliminación del valsartán es por aclaramiento hepático (cerca del 83% de la dosis) y contribuye para el sacubitrilo en un 37 a 48% de la dosis^{27,29}. No se requiere un ajuste de la dosis al administrar S/V en pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación de Child-Pugh A). La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación de Child-Pugh B) es de 50 mg dos veces al día. No se recomienda el uso de S/V en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh C)^{25,26}. Dentro de los efectos secundarios más frecuentes del S/V se describen hipotensión arterial, elevación de creatinina y potasio séricos, tos, angioedema, mareos y prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma^{26,29}.

Estudios clínicos con sacubitrilo/valsartán

PARADIGM-H

La primera evidencia del uso de S/V en IC fue el estudio clínico *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure* (PARADIGM-HF)²⁹, el cual demostró el efecto beneficioso de S/V comparado con enalapril en pacientes con ICFER. Este estudio evaluó a 8,442 pacientes en tratamiento médico óptimo (TMO), con una mediana de seguimiento de 27 meses (Tablas 3 y 4). Con S/V se logró reducción del riesgo del 20% del resultado primario de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC (21.8 vs. 26.5%; *hazard ratio* [HR]: 0.80; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.73-0.87); reducción del riesgo del 16% de muerte por todas las causas (17.0 vs. 19.8%; HR: 0.84; IC95%: 0.76-0.93); reducción del riesgo del 20% de muerte por causas cardiovasculares (13.3 vs. 16.5%; HR: 0.80; IC95%: 0.71-0.89), y reducción del riesgo del 21% de hospitalización por IC (12.8 vs. 15.6%; HR: 0.79; IC95%: 0.71-0.89). El efecto favorable de S/V sobre enalapril se volvió estadísticamente significativo dos meses después de la aleatorización.

Más del 80% de las muertes en PARADIGM-HF²⁹ estaban relacionadas con causas cardiovasculares. La mayoría de estas muertes fueron por muerte súbita (44.8%) o relacionadas con IC (26.5%). La reducción de las muertes cardiovasculares con S/V se observaron tanto para muerte súbita (HR: 0.80; IC95%: 0.68-0.94), como para muerte por empeoramiento de IC (HR: 0.79; IC95%: 0.64-0.98)²⁸. Estos resultados han proporcionado evidencia sólida de que la inhibición dual del receptor de angiotensina y la neprilisina es superior a la inhibición del SRAA en pacientes con ICFER crónica, un nuevo concepto que se propuso como «cambio de paradigma» en el tratamiento de la IC.

En el estudio PARADIGM-HF²⁹, los pacientes que recibieron tratamiento con S/V no necesitaron la adición de un nuevo fármaco, terapia intravenosa o aumento de la dosis diaria de diurético por al menos un mes (520 vs. 604; HR: 0.84; IC95%: 0.74-0.94)³⁶.

La hospitalización por IC es un predictor de resultado negativo, considerándose un punto final significativo en ensayos clínicos. El tratamiento de la IC interfiere con el deterioro temprano y previene el ingreso hospitalario por medio de diuréticos orales o intravenosos.

En un análisis de eventos recurrentes, este estudio mostró una reducción significativa en las hospitalizaciones recurrentes por IC y muerte cardiovascular u

Tabla 3. Características sociodemográficas de los estudios clínicos de sacubitrilo/valsartán

Ensayo clínico	Año	n	Tipo de estudio	Población de estudio	FEVI mediana (%)	Edad promedio (años)	Mujeres (%)
PARADIGM-HF ²⁹	2014	8,442	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Adultos con ICFER < 35%, CF NYHA II-IV, NT-proBNP > 600 pg/ml	29.6	63.8	21.0
TITRATION ³⁰	2016	429	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos	≥ 18 años, CF NYHA II-IV, ICFER (≤ 35%)	29.7	64.0	21.3
PARADISE-MI ³¹	2021	2,830	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	Adultos con IM e ICFER (≤ 40%), congestión pulmonar	36.4	64.0	23.4
PARAGON-HF ³²	2019	4,822	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	> 50 años, CF NYHA II-IV, FEVI 45% o más, nivel elevado de PN (diferentes puntos de corte según hospitalización reciente)	57.0	72.0	51.0
PROVE HF ³³	2019	654	Ensayo clínico abierto	≥ 18 años, CF NYHA II-IV, FEVI ≤ 40%	28.0	65.0	28.0
TRANSITION ³⁴	2019	1,002	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto	≥ 18 años, HIC <i>de novo</i> o exacerbación, CF NYHA II-IV, PA ≥ 100 mmHg y FEVI ≤ 40%	28.0	66.0	25.0
PIONEER-HF ³⁵	2019	881	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	Adultos, ICFER < 40%, CF NYHA II-IV, NT-proBNP > 1,600 pg/ml, no menos de 24 horas y hasta 10 días después de HIC, mientras aún estaban hospitalizados	24.0	61.0	25.0

CF NYHA: clasificación funcional de la *New York Heart Association*; ICFER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HIC: hospitalización por insuficiencia cardiaca; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial; PARADIGM-HF: *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*; PARADISE MI: *Prospective ARNI versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after Myocardial Infarction*; PARAGON-HF: *Prospective Comparison of ARNI [angiotensin receptor–neprilysin inhibitor] with ARB [angiotensin-receptor blockers] Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction*; PIONEER-HF: *Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-pro BNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode*; PROVE-HF: *Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure*; PN: péptido natriurético.

hospitalización recurrente por IC con S/V, mostrando la eficacia de este agente en la carga de enfermedad total relacionada con la IC³⁷. El tratamiento con S/V podría reducir la necesidad de diuréticos de asa en relación con enalapril en pacientes con ICFER³⁸. Un ejemplo reciente de los beneficios de agregar medicamentos con propiedades diuréticas está representado por los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)³⁹.

Además del PARADIGM-HF²⁹, otros estudios han evaluado la viabilidad del tratamiento con S/V y la posibilidad de su utilización como terapia de primera línea en ICFER. Estos ensayos clínicos evaluaron de manera directa o indirecta tres direcciones: a) acortar la fase inicial de titulación; b) anticipar el tratamiento al periodo

previo al alta, y c) iniciar S/V en pacientes sin tratamiento previo con medicamentos con actividad anti-SRAA.

TITRATION

El estudio clínico TITRATION³⁰ evaluó la tolerabilidad de dos regímenes de titulación de S/V en una población de pacientes representativa de la práctica clínica (Tablas 3 y 4). Uno denominado régimen condensado de tres semanas y otro denominado régimen conservador de seis semanas. Un total de 498 pacientes fueron asignados al azar sin lograr diferencia significativa entre ambos regímenes. En este estudio, el 76% de los pacientes aleatorizados alcanzaron la dosis óptima de S/V de 200 mg dos veces al día.

Tabla 4. Principales resultados de estudios clínicos de sacubitrilo/valsartán

Ensayo clínico	Año	Intervención	Seguimiento (meses)	Objetivo primario	Resultado principal	Conclusiones
PARADIGM-HF ²⁹	2014	S/V 200 mg c/12 h vs. enalapril 10 mg c/12 h	27	Muerte por causa CV u hospitalización por ICD	Muerte por causa CV o hospitalización por ICD. 21.8% con S/V vs. 26.5% con enalapril (HR: 0.80; IC95%: 0.73-0.87; p < 0.001)	S/V 200 mg c/12 h superior a enalapril 10 mg c/12 h en reducción de riesgo de muerte y hospitalización por IC
TITRATION ³⁰	2016	Régimen «condensado»: S/V 100 mg BID (2 semanas), 200 mg BID vs. régimen «conservador»: S/V 50 mg BID (2 semanas), 100 mg BID (3 semanas), 200 mg (BID)	3	Tolerabilidad según eventos adversos predefinidos y exámenes de laboratorio. PAS < 95 mmHg o cualquiera de los siguientes cambios bioquímicos después de la aleatorización: suero potasio > 5.5 mmol/l y ≥ 6.0 mmol/l, creatinina sérica > 3.0 mg/dl (267 μmol/l)	Criterios de tolerabilidad: hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia, y angioedema adjudicado. Ocurrió en «condensado» frente a «conservador»: 9.7 frente a 8.4% (p = 0.570), 7.3 vs. 7.6% (p = 0.990), 7.7 vs. 4.4% (p = 0.114) y 0.0 vs. 0.8%. Proporciones correspondientes para PAS predefinida < 95 mmHg, potasio > 5.5 mmol/l y creatinina > 3.0 mg/dl fueron 8.9 vs. 5.2% (p = 0.102), 7.3 vs. 4.0% (p = 0.097) y 0.4 vs. 0%	El inicio/aumento de la dosis de S/V de 50 a 200 mg BID durante 3 o 6 semanas tuvo un perfil de tolerabilidad en línea con otros tratamientos de IC. Inicio/aumento más gradual maximizó el logro de la dosis objetivo en el grupo de ECA/ARA II dosis baja
PARADISE-MI ³¹	2021	S/V (24/26 o 49/51 o 97/103 mg c/12 h) vs. ramipril (1.25 o 2.5 o 5 mg c/12 h)	22	El resultado primario compuesto fue la muerte por causas cardiovasculares o IC	Resultado primario en 338 pacientes (11.9%) en S/V y en 373 pacientes (13.2%) en ramipril (RR: 0.90; IC95%: 0.78-1.04; p = 0.17). Muerte por causas CV o HIC ocurrió en 308 pacientes (10.9%) en SV y en 335 pacientes (11.8%) en ramipril (RR: 0.91; IC95%: 0.78-1.07); muerte por causas CV en 168 (5.9%) y 191 (6.7%), respectivamente (HR: 0.87; IC95%: 0.71-1.08); y muerte por cualquier causa en 213 (7.5%) y 242 (8.5%), respectivamente (HR: 0.88; IC95%: 0.73-1.05). El tratamiento se interrumpe por evento adverso en 357 pacientes (12.6%) en S/V y 379 pacientes (13.4%) en ramipril	S/V no se asoció con incidencia significativamente menor de muerte por causas CV o IC incidental que ramipril entre pacientes con IM
PARAGON-HF ³²	2019	S/V 200 mg BID o valsartán 160 mg BID	35	Compuesto del total de hospitalizaciones por IC y muerte por causas CV	894 eventos primarios en 526 pacientes en S/V y 1,009 eventos primarios en 557 pacientes en valsartán	S/V no resultó en tasa significativamente más baja de HIC y muerte por causas

(Continúa)

Tabla 4. Principales resultados de estudios clínicos de sacubitrilo/valsartán (*continuación*)

Ensayo clínico	Año	Intervención	Seguimiento (meses)	Objetivo primario	Resultado principal	Conclusiones
					(HR: 0.87; IC95%: 0.75-1.01; p = 0.06). La incidencia de muerte por causas CV fue 8.5% en S/V y 8.9% en valsartán (HR: 0.95; IC95%: 0.79-1.16); 690 y 797 HIC, respectivamente (HR: 0.85; IC95%: 0.72-1.00)	CV entre pacientes con IC y FEVI 45% o más
PROVE HF ³³	2019	S/V 200 mg c/12 h, determinar cambios en NT-proBNP	12	Correlación entre los cambios en las concentraciones de NT-proBNP y la FEVI), el LVEDVI, el LVESVI, el LAVI y el índice de Doppler transmitral temprano velocidad/ velocidad anular diastólica temprana (E/e')	Mediana de NT-proBNP al inicio 816 pg/ml (RIC: 332-1,822) y 455 pg/ml (RIC: 153-1,090) a 12 meses (p < 0.001). Cambio en concentración NT-proBNP se correlacionó con cambios en FEVI (r: -0.381; RIC: -0.448 a -0.310; p < 0.001), LVEDVI (r: 0.320; RIC: 0.246 a 0.391; p < 0.001), LVESVI (r: 0.405; RIC: 0.335 a 0.470; p < 0.001), LAVI (r: 0.263; RIC: 0.186 a 0.338; p < 0.001), y E/e' (r: 0.269; RIC: 0.182 a 0.353; p < 0.001). A 12 meses, la FEVI aumentó del 28.2 al 37.8% (diferencia: 9.4%, IC95%: 8.8-9.9%; p < 0.001), mientras que el LVEDVI disminuyó de 86.93 a 74.15 ml/m ² (diferencia: -12.25 ml/m ² ; RIC: -12.92 a -11.58; p < 0.001) y el LVESVI disminuyó de 61.68 a 45.46 ml/m ² (diferencia: -15.29 ml/m ² ; IC95%: -16.03 a -14.55; p < 0.001)	La reducción en la concentración de NT-proBNP se correlacionó de manera débil pero significativa con mejoras en los marcadores de volumen y función cardiaca a 12 meses
TRANSITION ³⁴	2019	Iniciar S/V ≥ 12 h antes del alta o entre los días 1 y 14 después del alta	4	Proporción de pacientes que alcanzaron la dosis objetivo de S/V (97/103 mg) dos veces al día después de 10 semanas	La dosis objetivo de 97/103 mg BID S/V en la semana 10 después de la aleatorización fue alcanzada por 224 (45.4%) pacientes en el grupo previo al alta y 248 (50.7%) en el grupo posterior al alta, independientemente de interrupción previa de la dosis o reducción de la dosis (RR relativo: 0.90; IC95%: 0.79-1.02)	La proporción de pacientes que alcanzaron la dosis objetivo recomendada por las guías de S/V en 10 semanas después de la aleatorización fue comparable en ambos grupos y se logró en casi la mitad de la población
PIONEER-HF ³⁵	2019	S/V 200 mg BID vs. enalapril 10 mg BID	2	Cambio proporcional promediado en el	La reducción promediada en el tiempo en la	Entre los pacientes con ICFER que fueron

(Continúa)

Tabla 4. Principales resultados de estudios clínicos de sacubitrilo/valsartán (*continuación*)

Ensayo clínico	Año	Intervención	Seguimiento (meses)	Objetivo primario	Resultado principal	Conclusiones
				Tiempo en la concentración del NT-proBNP desde el inicio hasta las semanas 4 y 8	Concentración de NT-proBNP fue significativamente mayor en S/V vs. enalapril; la relación de la media geométrica de los valores obtenidos en las semanas 4 y 8 con el valor basal fue 0.53 en S/V vs. 0.75 en enalapril (cambio porcentual: -46.7 vs. -25.3%; relación de cambio con S/V vs. enalapril: 0.71; IC95%: 0.63-0.81; p < 0.001)	Hospitalizados por ICD, el inicio de S/V condujo a una mayor reducción en la concentración de NT-proBNP que enalapril

BID: dos veces al día; CV: cardiovascular; ICD: insuficiencia cardíaca descompensada; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio; LAVI: índice de volumen auricular izquierdo; LVEDVI: índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; LVESVI: índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; NT-proBNP: péptido natriurético tipo B N-terminal; PARADIGM-HF: *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*; PARADISE MI: *Prospective ARNI versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after Myocardial Infarction*; PARAGON-HF: *Prospective Comparison of ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) with ARB (angiotensin-receptor blockers) Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction*; PAS: *Presión arterial sistólica*; PIONEER-HF: *Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-pro BNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode*; PROVE-HF: *Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure*; RIC: rango intercuartílico; S/V: sacubitrilo/valsartán.

PIONEER-HF

El estudio clínico *Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-pro BNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode* (PIONEER-HF)³⁵ evaluó el uso de S/V en IC agudamente descompensada (ICAD). El objetivo principal del estudio fue la reducción proporcional en el tiempo de la concentración de la fracción amino-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) en pacientes con ICAD entre las semanas 4 y 8 (Tablas 3 y 4). Los objetivos de seguridad fueron el deterioro de la función renal, hiperpotasemia, hipotensión sintomática y angioedema. La reducción del NT-proBNP con S/V a las semanas 4 y 8 fue significativamente mayor en comparación con el grupo tratado con enalapril (HR: 0.71; IC95%: 0.63-0.85). Una mayor reducción fue evidente desde la primera semana y la incidencia de deterioro de la función renal, hiperpotasemia, hipotensión sintomática y angioedema no fue diferente entre los dos grupos.

TRANSITION

El estudio clínico TRANSITION³⁴ también evaluó el uso de S/V en ICAD. Los pacientes hospitalizados con ICAD fueron manejados con TMO hasta su estabilidad hemodinámica y se realizó lavado de medicación para

evitar eventos adversos por el uso de S/V (Tablas 3 y 4). En un brazo del estudio se tituló S/V previo al alta y en otro brazo del estudio se dio alta y subsecuentemente se tituló S/V de forma ambulatoria. Este estudio proporciona datos sobre el inicio y titulación progresiva de S/V después de la estabilización hemodinámica en pacientes hospitalizados por ICAD que se presentaron como IC *de novo* o deterioro de la IC crónica y en pacientes con o sin tratamiento previo con un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o ARA-II. El estudio clínico TRANSITION demuestra que el tratamiento con S/V iniciado más cerca del evento agudo es seguro y bien tolerado.

PARAGON-HF

El estudio clínico *Prospective Comparison of ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) with ARB (angiotensin-receptor blockers) Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction* (PARAGON-HF)³² ha sido el mayor estudio realizado en ICPEP, con 4,822 pacientes de 43 países asignados al azar para recibir S/V o valsartán (Tablas 3 y 4). El objetivo primario de este estudio fue un compuesto de hospitalización total por IC (primera y recurrente) y muerte cardiovascular. S/V redujo el objetivo primario en un 13% sin alcanzar significancia estadística (HR: 0.87; IC95%: 0.75-1.01).

Sin embargo, en dos subgrupos preespecificados se obtuvo reducción significativa de riesgo en mujeres (HR: 0.73; IC95%: 0.59-0.90) y en pacientes con FEV1 \leq 57% (HR: 0.78; IC95%: 0.64-0.95).

PROVE-HF

El estudio clínico *Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF)*³³ tenía como objetivo determinar si los cambios de NT-proBNP en pacientes con ICFER se relacionaban con el tratamiento con S/V, así como también los cambios estructurales y funcionales (Tablas 3 y 4). Este estudio prospectivo de un solo grupo evaluó pacientes con ICFER en 78 sitios ambulatorios en los EE.UU. Este estudio demostró que el tratamiento con S/V redujo las concentraciones de NT-proBNP con mejoría significativa de los marcadores de volumen y función ventricular a 12 meses. El remodelado cardiaco reverso observado pudiera proporcionar una explicación mecanicista de los efectos del S/V en pacientes con ICFER.

PARADISE MI

El estudio más reciente *Prospective ARNI versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE MI)*³¹ evaluó el uso de S/V en manejo postinfarto. El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de S/V titulado a una dosis objetivo de 200 mg dos veces al día vs. ramipril titulado a una dosis objetivo de 5 mg dos veces al día en el tratamiento de disfunción sistólica postinfarto (Tablas 3 y 4). S/V no redujo con significancia estadística la ocurrencia del punto final compuesto de muerte de causa cardiovascular, hospitalización por IC e IC ambulatoria.

Uso de sacubitrilo/valsartán en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

El S/V puede ser utilizado en pacientes con ICFER con el objetivo de reducir la mortalidad y el número de hospitalizaciones²⁹. El uso de S/V podrá ser iniciado después de que el paciente haya recibido una dosis estable de un IECA o un ARA-II. Se debe suspender el IECA durante al menos 36 horas antes de iniciar el S/V para reducir el riesgo de angioedema²³. De otro lado, el S/V podrá iniciarse sin que el paciente haya recibido un IECA o un ARA-II, si ha presentado una

descompensación y aun estando hospitalizado, con el objetivo de reducir los niveles de péptidos natriuréticos. El paciente deberá encontrarse hemodinámicamente estable, sin la administración de inotrópicos al menos 24 horas o diuréticos intravenosos al menos 6 horas³⁵.

Uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida y con fracción de eyección preservada

El uso de la inhibición dual de receptores de angiotensina y neprilisina ha demostrado su utilidad en términos de reducción de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC en pacientes ambulatorios con ICFER³⁶. En pacientes hospitalizados con ICFER, el inicio de S/V previo al alta ha mostrado ser factible y seguro³⁵. En aquellos pacientes con ICFER que con el tratamiento con S/V hayan desarrollado remodelamiento reverso y caigan dentro de la categoría de ICFELR deberán permanecer en este tratamiento en forma indefinida, de acuerdo con la información que tenemos disponible de otros estudios con antagonistas neurohormonales, para prevenir una nueva disminución de la fracción de eyección⁴⁰.

En el estudio PARAGON-HF, el S/V no logró demostrar superioridad al valsartán en términos de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC³⁷. Sin embargo, este estudio evidencia el beneficio potencial en dos subgrupos: sexo femenino y FE \leq 57%.

Un metaanálisis analizó seis estudios con un total de 5,503 pacientes. En pacientes con ICFELR e ICFEP, el S/V redujo significativamente la tasa de hospitalización (HR: 0.84; IC95%: 0.77-0.91) y mejoría de la clase funcional según la *New York Heart Association (NYHA)* (HR: 1.25; IC95%: 1.10-1.43). Sin embargo, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por toda causa no se redujeron significativamente con el uso de S/V⁴¹.

Espacio de sacubitrilo/valsartán en las guías de insuficiencia cardiaca

Las guías de práctica clínica (GPC) son un poderoso instrumento para mejorar la atención médica en diferentes padecimientos y escenarios clínicos, además representan el consenso de expertos y líderes de opinión destacados sobre un tema específico, quienes analizan la evidencia científica desde un punto de vista crítico para poder emitir las mejores recomendaciones en cuanto al diagnóstico y tratamiento de las diferentes enfermedades.

En 2016, el S/V fue incorporado por primera vez en las GPC de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Basados en la evidencia del estudio PARADIGM-HF, los autores de este documento decidieron incluir al S/V como una alternativa para optimizar el manejo farmacológico de los pacientes con ICFER, siempre y cuando los pacientes hubiesen recibido como primera opción un IECA o un ARA-II. Esta guía recomendó el empleo de S/V como reemplazo de un IECA o ARA-II para disminuir el riesgo de hospitalizaciones y muerte en pacientes ambulatorios con ICFER que permanecieran sintomáticos a pesar del manejo optimizado con IECA/ARA-II, betabloqueadores y antagonistas de mineralocorticoides. Esta recomendación fue clase I con nivel de evidencia B¹.

Los resultados de subanálisis del estudio PARADIGM-HF referente al modo de muerte de los pacientes con ICFER sirvieron de base para que, en este mismo documento, el S/V fuera recomendado para disminuir el riesgo de muerte súbita en pacientes con ICFER y evidencia de arritmias ventriculares, lo anterior en combinación con betabloqueadores y antagonistas de mineralocorticoides. Esta recomendación fue clase I con nivel de evidencia A¹.

En 2017, el Colegio Americano de Cardiología (ACC) en conjunto con la Asociación Americana del Corazón (AHA) actualizaron sus GPC de IC adicionando al S/V como parte importante del manejo farmacológico de la ICFER. En este caso, la indicación fue similar a la ESC considerando que «en pacientes con ICFER crónica sintomática en clase funcional II-III de la NYHA y que toleren un IECA o un ARA-II, el reemplazo por S/V está recomendado para reducir la morbilidad y mortalidad». Esta recomendación fue clase I con nivel de evidencia B. En este documento de consenso también se recomendó el empleo de S/V en aquellos pacientes con ICFER con síntomas previos o presentes y en quienes exista contraindicación para el empleo de IECA. Esta recomendación fue clase I con nivel de evidencia A⁷.

También en el 2017, la Sociedad Canadiense de Cardiología desarrolló sus GPC y definieron el uso de S/V bajo el mismo esquema del estudio PARADIGM-HF. En este sentido, la indicación no cambió mucho de lo recomendado por la ESC o ACC/AHA. Sin embargo, el punto que resaltar es que en estas GPC se consideró que en todo paciente con ICFER se debía considerar como primera línea de tratamiento farmacológico la triple terapia de control neurohumoral con IECA/ARA-II + betabloqueador + antagonista mineralocorticoide⁸. Sin embargo, en estas GPC el uso S/V fue considerado de manera más precoz que en los documentos previos

bajo la premisa de lograr una optimización terapéutica en el menor tiempo posible⁸.

En 2018, el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido publicó sus recomendaciones respecto al uso de S/V en ICFER. Estas GPC establecen que este medicamento debe recomendarse exclusivamente en pacientes con ICFER en clase funcional II-IV de la NYHA con FEVI \leq 35% y tomando dosis estables de IECA o ARA-II. Este consenso NICE estableció además que el tratamiento con S/V debía iniciarse por un especialista en IC con acceso a un programa multidisciplinario⁹.

Con respecto al uso de S/V en ICFEP, en las GPC más recientes de la ESC se reconoció que, al momento de publicación, las opciones para el tratamiento de ICFEP estaban en proceso de revisión, por lo que aún no se presentó una recomendación específica para S/V⁴². La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) ha aprobado el uso expandido de S/V para pacientes con ICFELR e ICFEP, en adición a los pacientes con ICFER, basándose en los estudios clínicos PARADIGM-HF y PARAGON-HF. La indicación actual aprobada por la FDA para prescribir S/V es «para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC en la población adulta. Los beneficios son más claramente evidentes en pacientes con FEVI por debajo de lo normal». No se mencionan puntos de corte específicos para la definición de IC, y en el anuncio de la aprobación, la FDA indica que «la FEVI es una medición variable, así que se debe usar el juicio clínico para decidir a quién tratar»⁴²⁻⁴⁴.

Recomendaciones

Con el objetivo de acelerar la implementación del manejo basado en las GPC para el manejo de pacientes con IC, el grupo de trabajo de este consenso CIFA-CAH/SIAC, luego de analizar la información relevante disponible, recomienda lo siguiente.

Uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

- En clase funcional II-IV y «pseudo» clase funcional I (prueba de caminata de 6 minutos de menos de 450 metros y/o NT-proBNP mayor de 600 pg/ml), basados en la observación clínica de que la clase funcional tiene un componente claramente subjetivo que lleva a que el paciente pueda percibir la disnea como menos grave y no necesariamente en relación con su deterioro

funcional, se establece de manera arbitraria la necesidad de poder cuantificar de forma objetiva si la disnea es verdaderamente clase funcional I o pudiera estar más relacionada con clase funcional II, siendo esto de gran importancia, ya que en las guías clínicas se indican cambios en la terapéutica o en las dosis requeridas de acuerdo con la clase funcional y se podría atrasar el inicio de S/V si se confunde la clase funcional.

- En pacientes hospitalizados por IC que se encuentren compensados (sin inotrópicos, sin diuréticos o vasodilatadores IV, 24 horas antes) al momento de iniciar el S/V.
- En pacientes que estuvieron recientemente hospitalizados por IC, en las dos primeras semanas luego del alta.
- Se debe cumplir además con:
 - Presión arterial sistólica igual o mayor a 100 mmHg.
 - Potasio sérico menor de 5.2 mEq/l.
 - Creatinina sérica menor de 2.5 mg/dl.
 - TFG mayor de 15 ml/min/1.73 m².
 - Sin insuficiencia hepática severa.
 - Sin historia de angioedema.

Uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca con función sistólica levemente reducida y con fracción de eyección preservada*

- En FEVI menor del 55%, sin distinción de sexo.
- Se aplican las mismas recomendaciones que para pacientes con ICFER.
- Se debe cumplir además con:
 - Presión arterial sistólica igual o mayor a 100 mmHg.
 - Potasio sérico menor de 5.2 mEq/l.
 - Creatinina sérica menor de 2.5 mg/dl.
 - TFG mayor de 15 ml/min/1.73 m².
 - Sin insuficiencia hepática severa.
 - Sin historia de angioedema.

*Se aclara que los beneficios del uso de S/V en estos fenotipos de FEVI impactan mayormente en hospitalizaciones y calidad de vida, pero no en mortalidad.

Titulación del sacubitrilo/valsartán

- Se hará cada dos a cuatro semanas hasta alcanzar la dosis máxima recomendada (200 mg cada 12 h) de acuerdo con la tolerancia clínica (presión arterial igual o mayor de 100 mmHg) y de laboratorio (creatinina sérica menor de 2.5 mg/dl y potasio sérico menor de 5.5 mEq/l).

- A aquellos pacientes que ya están recibiendo IECA se les debe suspender el medicamento 36 horas previo al inicio del S/V.
- Las dosis de inicio dependerán de los valores de presión arterial:
 - Si está entre 100 y 110 mmHg iniciar con 50 mg cada 12 horas.
 - Si es mayor de 110 mmHg, iniciar con 100 mg cada 12 horas.
- En caso de que la tolerancia se vea comprometida, es aceptable intentar con esquemas intermedios, siempre con el mismo objetivo final; por ejemplo, 50 mg en la mañana y 100 mg en la noche, o 100 mg en la mañana y 200 mg en la noche.
- En caso de hipotensión arterial persistente, verificar el uso de otros medicamentos con efecto presor negativo para suspenderlos o reducir sus dosis si es posible, por ejemplo, diuréticos o vasodilatadores.
- En caso de retiro por eventos adversos, exceptuando el angioedema, una vez corregido este (p. ej., hipotensión arterial, elevación de creatinina sérica o hiperpotasemia) se puede reintentar introducir el S/V en dosis bajas e ir titulando con controles periódicos (p. ej., semanales) de presión arterial y función renal.

Recomendaciones especiales

- El inicio de S/V se realiza con independencia de otras drogas usadas para tratar la IC, las cuales se deberán prescribir como lo recomiendan las GPC vigentes, excepto para los IECA y/o ARA-II, que serán reemplazados por S/V, quedando estos como opción de segunda línea.
- La indicación del inicio de S/V será independiente de la raza, grupo etario y sexo.
- En pacientes con diagnóstico asociado de diabetes *mellitus* tipo 2, se recomienda su uso independientemente de la terapia hipoglucemiente empleada, especialmente el uso de iSGLT-2.
- Actualmente se recomienda el inicio simultáneo de las cuatro drogas fundamentales (betabloqueadores, S/V, iSGLT-2 y antialdosterónicos), de manera temprana, a dosis bajas y luego ir titulando estas con base en la tolerancia clínica y de laboratorio, tratando de que este proceso se realice tan temprano como en al menos 30 a 45 días.

Conclusiones

En Latinoamérica, con aproximadamente 650 millones de habitantes distribuidos en 20 países, se habla

de una prevalencia calculada de IC del 1%, lo cual representa aproximadamente 6.5 millones de pacientes con diagnóstico de IC. Adicionalmente se describe una incidencia y prevalencia en aumento continuo en esta población, lo que hace que este número de pacientes diagnosticados aumente cada año. Este aumento no es solo en número de pacientes, sino también en número de complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares, además de mayores tasas de hospitalización, rehospitalización y mortalidad a corto y largo plazo^{1-3,11}. Teniendo en cuenta lo anterior, el profesional de la salud de nuestro continente y también a nivel mundial se verá enfrentado cada vez más al manejo de pacientes con IC que se presentan en diferentes estadios clínicos y en diferentes clases funcionales. Es por todo eso que el CIFACAH de la SIAC ha desarrollado un documento en donde se pueda revisar de manera clara y detallada la fisiopatología, evidencia clínica y recomendaciones del uso de S/V en el manejo del paciente con IC en los diferentes rangos de fracción de eyección.

Los IECA y/o ARA-II fueron el estándar de tratamiento de pacientes con IC durante décadas, sin embargo la evidencia clínica reciente ubica al S/V antes que estas moléculas. El PARADIGM-HF fue uno de los ensayos clínicos más grandes jamás realizados en IC y demostró una reducción significativa en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC con S/V frente a enalapril. Análisis adicionales de PARADIGM-HF²⁹ y otros estudios como TITRATION³⁰, PIONEER-HF³⁵, TRANSITION³⁴, PARAGON-HF³², PARADISE³¹ y PROVE-HF³³ han identificado beneficios adicionales que incluyen disminución de valores de biomarcadores (NT-proBNP), reducciones en las tasas de reingreso hospitalario a los 30 y 60 días y prevención de progresión clínica^{4,29,45}. Sobre la base de estos resultados y publicaciones posteriores de S/V, es necesario hacer un cambio en la práctica clínica para superar los obstáculos para la implementación oportuna de esta terapia.

Las barreras para la aceptación e implementación de S/V en Latinoamérica se pueden abordar con educación, ya que la evidencia que respalda sus beneficios continúa creciendo. De acuerdo con las GPC internacionales y datos emergentes, es beneficioso implementar S/V en pacientes elegibles para proporcionar reducciones adicionales en la mortalidad.

Con este documento de consenso sobre el uso de S/V en pacientes con IC se espera que la comunidad médica de Latinoamérica tenga aún más herramientas académicas que permitan trabajar con los pacientes

para lograr un TMO en el menor tiempo posible, así como un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes, y de esta manera poder cambiar el curso ominoso de esta patología.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart Br Card Soc*. 2007;93(9):1137-46.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614-9.
4. Bergethon KE, Ju C, DeVore AD, Hardy NC, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Trends in 30-day readmission rates for patients hospitalized with heart failure: Findings from the get with the Guidelines-Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2016;9(6):e002594.
5. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17.
6. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comin-Colet J, et al. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(8):643-50.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161.

8. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-433.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [Internet]. NICE; 2018 [citado: 26 ago 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>
10. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-e360
12. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol.* 2011;151(1):40-5.
13. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2013;77(9):2209-17.
14. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of heart failure in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(11):1051-60.
15. Sahle B, Owen A, Gumbie M, Krum H, Reid C. Prevalence of heart failure in Australia: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(32):1-6.
16. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J.* 2004;25(14):1214-20.
17. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006;296(18):2209-16.
18. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768-77.
19. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(6):464-72.
20. Jhund PS, McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart Br Card Soc.* 2016;102(17):1342-7.
21. Anguita M, Manito N. Sacubitrilo/valsartán: un cambio de paradigma en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. *Soc Esp Cardiol.* 2017;5(2):1-70.
22. Lother A, Hein L. Pharmacology of heart failure: From basic science to novel therapies. *Pharmacol Ther.* 2016;166:136-49.
23. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation.* 2002;106(8):920-6.
24. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* 2010;50(4):401-14.
25. Kobalava Z, Kotovskaya Y, Averkov O, Pavlikova E, Moiseev V, Albrecht D, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther.* 2016;34(4):191-8.
26. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2012;9(4):e131-e139.
27. Flarakos J, Du Y, Bedman T, Al-Share Q, Jordaan P, Chandra P, et al. Disposition and metabolism of [(14)C] sacubitril/valsartan (formerly LCZ696) an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in healthy subjects. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* 2016;46(11):986-1000.
28. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1990-7.
29. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
30. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1193-202.
31. Kimura G. Diuretic action of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its importance in the management of heart failure. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2016;80(11):2277-81.
32. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20.
33. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA.* 2019;322(11):1085-95.
34. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):998-1007.
35. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-48.
36. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131(1):54-61.
37. Mogensen UM, Gong J, Jhund PS, Shen L, Køber L, Desai AS, et al. Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):760-8.
38. Vardeny O, Claggett B, Kachourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):337-41.
39. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1845-55.
40. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10166):61-73.
41. Nie D, Xiong B, Qian J, Rong S, Yao Y, Huang J. The effect of sacubitril-valsartan in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction: A meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2021;30(5):683-91.
42. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
43. Neale T. New FDA indication opens up use of sacubitril/valsartan in HFpEF [Internet]. TCTMD.com; 2021 [citado: 26 ago 2022]. Disponible en: <https://www.tctmd.com/news/new-fda-indication-opens-use-sacubitril-valsartan-hfpef>
44. U.S. Food and Drug Administration. ENTRESTO prescription [Internet]. FDA; 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s018lbl.pdf
45. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2019;24(2):167-76.

Documento de consenso sobre el manejo de la diabetes tipo 2 y la insuficiencia cardíaca: Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)

Consensus document of the management of type 2 diabetes and heart failure: Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) and Inter-American Society of Cardiology (IASC)

Alexander Romero¹, Clara Saldarriaga², Carlos E. Ramos³, Daniel Quesada⁴, Gerardo Chazzin⁵, Felipe N. Fernández⁶, Freddy Pow-Chon^{7,8}, Walter Alarco⁹, Pablo E. Hurtado¹⁰, Antonio Magaña¹¹ y Juan E. Gómez-Mesa^{12*}

¹Departamento de Cardiología, Hospital Santo Tomás, Panamá, Panamá; ²Departamento de Cardiología, Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia; ³Departamento de Cardiología, Instituto Nacional Cardiopulmonar, Tegucigalpa, Honduras; ⁴Departamento de Cardiología, Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica; ⁵Departamento de Cardiología, Centro Docente Prevalet, Valencia, Venezuela; ⁶Departamento de Cardiología, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay; ⁷Departamento de Cardiología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador; ⁸Departamento de Cardiología, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador; ⁹Departamento de Cardiología, Instituto Nacional Cardiovascular, Lima, Perú; ¹⁰Departamento de Cardiología, Hospital Carlos Roberto Huembes, Managua, Nicaragua; ¹¹Departamento de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; ¹²Departamento de Cardiología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

Resumen

El síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública global. Por su parte, la diabetes tipo 2 es un factor de riesgo asociado a sobrepeso/obesidad y sedentarismo. El presente consenso busca recopilar la información disponible sobre la relación entre la IC y la diabetes tipo 2, y presentar, de manera práctica y resumida, las recomendaciones de manejo basadas en la evidencia científica. El documento se estructura en la descripción de la epidemiología de la IC y la diabetes tipo 2; la fisiopatología de la IC y la diabetes tipo 2; las complicaciones cardiovasculares de la diabetes tipo 2; los estadios de la IC; el manejo de la diabetes tipo 2 en pacientes con IC; y el manejo de la IC en pacientes con diabetes tipo 2. Por último, en el apartado de conclusiones se presenta una clara tendencia creciente de ambos eventos y se señala la necesidad del inicio de actividades preventivas, así como también el papel favorable de los fármacos antidiabéticos en el tratamiento de los pacientes con IC.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Diabetes tipo 2. Consenso.

Abstract

Heart failure (HF) syndrome is a global public health issue. On the other hand, type 2 diabetes is a risk factor associated with overweight/obesity and a sedentary lifestyle. This consensus aims to compile information available on the relationship

***Correspondencia:**

Juan E. Gómez-Mesa

E-mail: juan.gomez.me@fvf.org.co

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-03-2023

Fecha de aceptación: 07-09-2023

DOI: 10.24875/ACM.23000059

Disponible en internet: 27-10-2023

Arch Cardiol Mex. 2023;93(Supl):14-26

www.archivoscardiologia.com

between HF and type 2 diabetes and present, in a summarized and practical way, the management recommendations based on scientific evidence. The document includes the description of the epidemiology of HF and type 2 diabetes; pathophysiology of HF and type 2 diabetes; cardiovascular complications of type 2 diabetes; stages of HF; management of type 2 diabetes in patients with HF; and management of HF in patients with type 2 diabetes. Lastly, in the conclusions section, the growing trend of both events and the need to start preventive activities is presented, as well as the favorable role of antidiabetic drugs in the treatment of patients with HF.

Keywords: Heart failure. Type 2 diabetes. Consensus.

Introducción

El síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. La magnitud del problema radica principalmente en su alta tasa de morbilidad y en los altos gastos de salud relacionados, en primera instancia, a su tratamiento en etapas avanzadas¹⁻³. Latinoamérica es una región heterogénea, con países desarrollados y en vías de desarrollo, con factores de riesgo relevantes para la presentación de IC, como son la hipertensión arterial, la fiebre reumática y la enfermedad de Chagas⁴.

La diabetes tipo 2 como factor de riesgo cardiovascular modificable ha aumentado de manera vertiginosa en nuestra región, probablemente como consecuencia de los fenómenos de sobrepeso/obesidad y sedentarismo, los cuales han afectado a millones de personas de manera silenciosa desde mucho antes que la pandemia por SARS-CoV-2⁵.

El Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) decidió convocar un grupo de trabajo formado por expertos de todo el continente americano para la revisión científica del binomio IC y diabetes tipo 2. El objetivo del presente documento es recopilar la información disponible sobre la relación entre la IC y la diabetes tipo 2, y presentar de manera práctica y resumida las recomendaciones de manejo basadas en la evidencia científica hasta el momento de la revisión.

Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica

La diabetes tipo 2 es uno de los mayores problemas para los sistemas de salud de los países de Latinoamérica. La International Diabetes Federation (IDF) calcula que 34 millones de adultos con diabetes tipo 2 residen en nuestra región, y pronostica un crecimiento del 62% en el número de casos esperados para el año 2045^{5,6}. Según datos publicados por la IDF en 2019,

en Latinoamérica 12 países tenían una prevalencia de diabetes tipo 2 por arriba del valor promedio mundial. De estos, los países con mayor prevalencia de diabetes tipo 2 en adultos de entre 20 y 79 años en la región fueron Puerto Rico (15.4%), México (14.8%), Cuba (10.68%), Nicaragua (10.0%) y Costa Rica (9.5%), mientras que los países con menor prevalencia fueron Ecuador (5.5%), Perú (5.6%), Honduras (6.0%), Argentina (6.2%) y Bolivia (6.2%). De otro lado, los países que tuvieron mayor número de pacientes fallecidos por diabetes tipo 2 por año fueron Brasil (108,587), México (85,931), Colombia (17,037), Argentina (15,545) y Venezuela (10,241)^{1,3}.

En la mayoría de los países de la región, la diabetes tipo 2 se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad. Entre los pacientes con diabetes tipo 2, las causas de muerte más frecuentes son la cardiopatía isquémica y los infartos cerebrales⁵.

La obesidad en Latinoamérica ha aumentado en niños, adolescentes y en especial en adultos jóvenes. En la mayoría de los países de Latinoamérica, más del 40% de los adultos tienen un índice de masa corporal mayor de 25 kg/m². Existen factores ambientales que contribuyen al incremento de la prevalencia de la obesidad, como los cambios en los patrones de alimentación, el incremento en el acceso y el consumo de alimentos y bebidas con alta densidad calórica, la disminución del tiempo dedicado a la actividad física y el incremento de las labores sedentarias⁷.

El síndrome metabólico permite la detección a mediano plazo de casos con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. La prevalencia del síndrome metabólico en Latinoamérica es alta, reportándose desde el 18.8% en Perú hasta el 49.8% en México⁸.

Existen particularidades de los pacientes con diabetes tipo 2 en Latinoamérica. Los movimientos migratorios de las provincias o zonas rurales hacia las capitales o zonas urbanas determinan cambios de conducta que incrementan el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. En 2018, el 82% de la población latinoamericana se concentraba en zonas urbanas, fenómeno en transición

por la creciente migración y urbanización de las comunidades. La etnicidad amerindia o afroamericana se asocia a mayor riesgo de diabetes tipo 2. El componente genético amerindio aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 por las variantes en los genes SLC16A11 y HNF1⁹. La población de origen nativo americano expresa la diabetes tipo 2 a una edad más temprana y con índices de masa corporal más bajos en comparación con los caucásicos. Alguna comorbilidad, como el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo y la hipertrigliceridemia, así como complicaciones crónicas como la retinopatía y la nefropatía diabéticas, son más comunes en los mestizos. La etnicidad afroamericana aumenta el riesgo de tener hipertensión arterial y obesidad.

Los factores de riesgo cardiovascular son comunes entre las personas con diabetes tipo 2; si se incluyen solo los modificables, como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo, existe una prevalencia del 65%. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) > 100 mg/dl está presente en el 74.8% de las personas con diabetes tipo 2. Por otro lado, el 50% de las personas con diabetes tipo 2 padecen hipertensión arterial^{10,11}. La aparición temprana de la enfermedad en poblaciones mestizas aumenta el impacto social y económico de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica, ya que incrementa la probabilidad de sufrir complicaciones crónicas e incapacidad de forma prematura en etapas productivas de la vida⁵.

De la diabetes tipo 2 a la insuficiencia cardíaca

A través de los estudios epidemiológicos hemos aprendido que la IC y la diabetes tipo 2 tienen una relación frecuente, con implicaciones relevantes desde la perspectiva de la fisiopatología y el pronóstico de ambas enfermedades. Los primeros datos acerca de su relación se remontan al estudio de Framingham, en el cual se reportó que los hombres y las mujeres con diabetes tipo 2 presentaban un riesgo 2 y 4 veces mayor, respectivamente, de desarrollar IC durante los 18 años de seguimiento en comparación con los no diabéticos¹².

Esta relación entre la IC y la diabetes tipo 2 ha sido confirmada por otros estudios epidemiológicos, como el estudio de Reykjavik¹³, que reportó que la prevalencia de la IC era del 12% en los pacientes con diabetes tipo 2 y del 3% en los no diabéticos, o el estudio de seguimiento de la *National Health and Nutrition*

Examination Survey (NHANES), que mostró un riesgo relativo de 1.8¹⁴.

En relación con las hospitalizaciones, los pacientes con diabetes tipo 2 y con IC tienen una frecuencia de hospitalizaciones de 2.2 a 4.3 veces más que los no diabéticos, independientemente de que se trate de pacientes con IC con fracción de eyección preservada (ICFEP) o con fracción de eyección reducida (ICFER), y tienen el doble de riesgo de muerte por causas cardiovasculares y no cardiovasculares que los no diabéticos durante la hospitalización^{15,16}.

De la insuficiencia cardíaca a la diabetes tipo 2

La prevalencia de la diabetes tipo 2 en los pacientes con IC es mayor que en la población en general. En el estudio *Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction* (RESOLVD)¹⁷, el 43% de los pacientes con disfunción ventricular izquierda tenían diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa al inicio del estudio. En el *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD)¹⁸ se detectó diabetes de reciente inicio en el 22% de los pacientes en seguimiento. En un estudio de cohorte con más de 5000 pacientes con diagnóstico de IC *de novo*, el 27.3% de los pacientes desarrollaron diabetes tipo 2 durante el seguimiento a 5 años¹⁹. Lo anterior se puede explicar, en parte, porque la IC se asocia con la alteración del metabolismo miocárdico por un cambio del uso de los ácidos grasos al uso de glucosa, con acumulación de productos lipídicos que inhiben la señalización de la insulina²⁰.

En un estudio de cohorte de pacientes con IC, la resistencia a la insulina se correlacionó con factores metabólicos como la circunferencia de la cintura, los triglicéridos séricos y el colesterol HDL, y con factores pronósticos como la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA)²¹.

Los pacientes con IC pueden tener sensibilidad a la insulina disminuida, niveles de insulina aumentados e intolerancia a la glucosa sin presentar alteraciones de la glucosa en ayunas²². En la transición de la resistencia a la insulina a la diabetes tipo 2, alrededor del 20-40% de la masa de células de los islotes pancreáticos se pierde por apoptosis²³.

Los estudios clínicos relacionados con el tratamiento farmacológico en la ICFER, como el *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM)²⁴ y el *Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure* (PARADIGM-HF)²⁵,

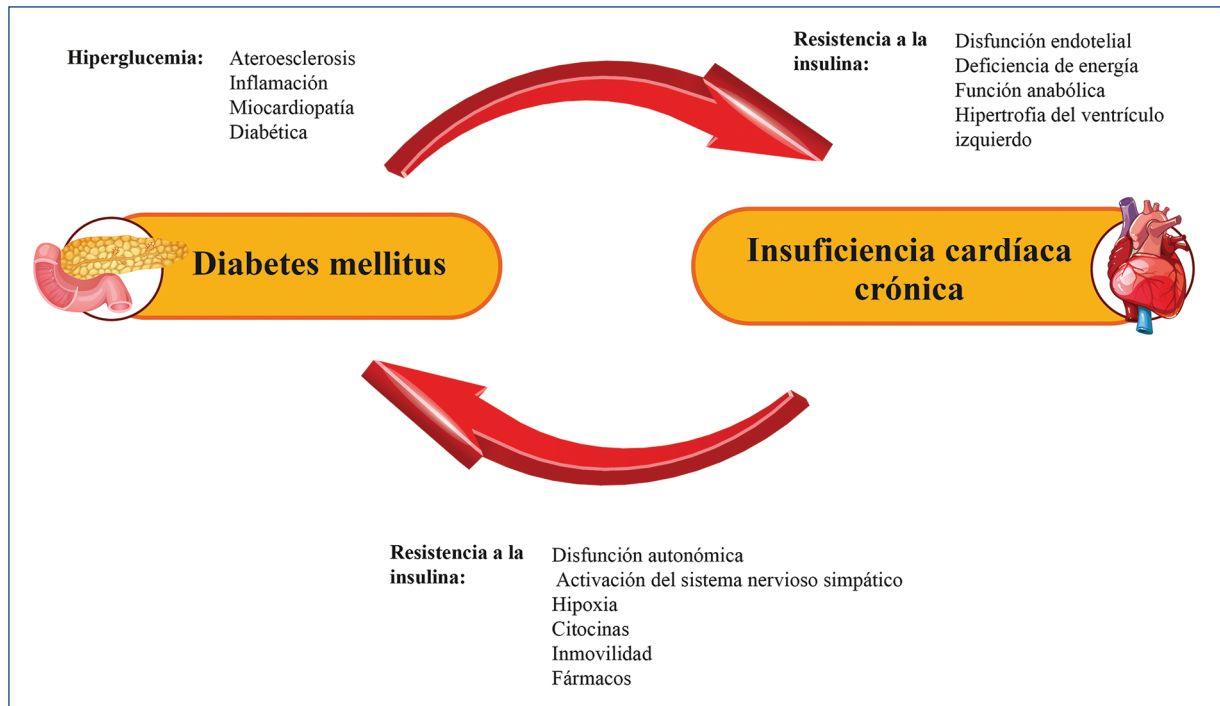


Figura 1. Mecanismos humorales y celulares que favorecen la aparición de insuficiencia cardíaca en los pacientes con diabetes tipo 2.

demonstraron que el 22-25% de los pacientes eran pre-diabéticos y el 13-26% eran diabéticos tipo 2 no diagnosticados.

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca y la diabetes tipo 2

Numerosos estudios observacionales han demostrado que la diabetes tipo 2 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar IC. Los estudios clínicos también han demostrado que la presencia de resistencia a la insulina se asocia a mayor riesgo de IC. Desde el punto de vista clínico, las principales causas de IC en el paciente con diabetes tipo 2 son la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial, pero también la favorecen la disfunción renal, la obesidad y el efecto perjudicial directo de diabetes tipo 2 sobre el miocardio²⁶.

El verdadero mecanismo subyacente del circuito de retroalimentación entre la diabetes tipo 2 y la ICFER es la resistencia a la insulina, mientras que la hiperglucemia representa un mecanismo posterior que contribuye a esta interacción de retroalimentación. Ambos factores producen múltiples cambios fisiopatológicos en el sistema cardiovascular, incluyendo la disfunción endotelial, el deterioro de la eficiencia energética, la lipotoxicidad, la activación inflamatoria, la acumulación

de derivados del oxígeno y la miocardiopatía inducida por hiperglucemia (Fig. 1)²⁷.

Resistencia a la insulina en la insuficiencia cardíaca

Si bien la diabetes tipo 2 puede contribuir al desarrollo de IC, varios aspectos fisiopatológicos de la IC también contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina (Fig. 2).

Existen factores específicos relacionados con la IC que contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina, como la activación neuroendocrina y la activación inflamatoria. Se ha demostrado que los sistemas hormonales están anormalmente regulados en la IC. La baja perfusión tisular conduce a hipoxia en varios tejidos y órganos periféricos, y puede provocar cambios en el miocardio y en el músculo esquelético, afectando el tipo de fibra, el metabolismo oxidativo y el transportador de glucosa tipo 1 y 4²⁸.

Miocardiopatía diabética

Se entiende por miocardiopatía diabética a la disfunción miocárdica presente en el paciente diabético en ausencia de otra causa cardiovascular (hipertensiva,



Figura 2. Fisiopatología de la resistencia a la insulina en la insuficiencia cardíaca.

valvular o isquémica). El corazón del diabético tiene una alteración del metabolismo energético. En condiciones normales, el corazón obtiene su energía en un 70% a partir de la oxidación de ácidos grasos libres. En el diabético, la oxidación de ácidos grasos libres se incrementa hasta un 90%, contribuyendo a anomalías en el metabolismo energético y la disfunción cardíaca. Los niveles elevados de ácidos grasos libres causan acumulación de lípidos en los cardiomiocitos, con las subsecuentes lipotoxicidad y apoptosis, desarrollando disfunción miocárdica aun en ausencia de enfermedad cardíaca estructural. Esta mala adaptación conduce a una disminución de las reservas energéticas y de la eficiencia cardíaca²⁹.

Complicaciones cardiovasculares en el paciente con diabetes tipo 2

El riesgo de por vida de desarrollar enfermedad cardiovascular en los diabéticos tipo 2 es alto: un 67% en los hombres y un 57% en las mujeres a la edad de 50 años³⁰. En un metaanálisis de 37 estudios de cohorte

prospectivos, la tasa de enfermedad coronaria mortal fue aproximadamente 3.5 veces mayor en los pacientes con diabetes tipo 2 que en aquellos sin diabetes³¹.

La evidencia indica que el riesgo de enfermedad cardiovascular comienza en la prediabetes y aumenta significativamente en las personas con diabetes tipo 2. La glucosa alterada en ayunas (100-126 mg%) aumenta de forma independiente el riesgo de enfermedad coronaria en un 15% en mujeres y en un 7% en hombres³².

La diabetes tipo 2 está asociada con un aumento significativo de la mortalidad por todas las causas, un aumento de la mortalidad de 2 veces en los hombres y un aumento de la mortalidad de 3 veces en las mujeres³³.

Aunque la incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes tipo 2 ha disminuido en las últimas dos décadas, los pacientes con diabetes tipo 2 siguen teniendo un riesgo significativamente mayor de complicaciones cardiovasculares en comparación con las personas sin diabetes³⁴.

La enfermedad macrovascular conduce a infarto de miocardio (IM), accidente vascular cerebral (AVC) y

enfermedad arterial periférica. El proceso patológico primario asociado con la enfermedad macrovascular es la aterosclerosis. La diabetes tipo 2 confiere una elevación aproximada de 2 veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular; riesgo equivalente a la presencia de un IM previo. Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen peores resultados después de un síndrome coronario agudo y tasas más altas de reinfarcto y de IC^{35,36}.

La enfermedad microvascular conduce a retinopatía, nefropatía y neuropatía, que son las principales causas de morbilidad en los pacientes diabéticos. Estas formas de enfermedad microvascular están relacionadas con la duración de la hiperglucemia y sus efectos posteriores, como la acumulación de poliol, la lesión inducida por productos finales de glicación avanzada, la permeabilidad vascular y el estrés oxidativo³⁷.

Estadios de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con diabetes tipo 2

De manera conjunta, la American Heart Association y el American College of Cardiology clasificaron la IC en estadios, con el objetivo de implementar medidas terapéuticas en el continuo cardiovascular de la IC. Esta clasificación de consenso en estadios A a D ha permitido establecer recomendaciones terapéuticas de forma sistemática³⁸.

En el estadio A, considerado el estadio primordial de la IC, se incluyen los pacientes con diabetes tipo 2 y aquellos con factores de riesgo para desarrollo de IC, como hipertensión, obesidad y antecedentes familiares de enfermedad cardíaca. En este estadio se promueven las medidas preventivas y las modificaciones del estilo de vida.

En el estadio B, considerado de «preinsuficiencia», existe evidencia de disfunción diastólica o sistólica asintomática. Este estadio de preinsuficiencia puede encontrarse hasta en el 27.6% de los pacientes diabéticos en estudios ecocardiográficos³⁹. Las recomendaciones terapéuticas en este estadio se enfocan en el control de los factores de riesgo cardiovascular, optimizar el control de la diabetes tipo 2 y abordar las alteraciones estructurales mediante terapia farmacológica y modificaciones en el estilo de vida.

En el estadio C, los pacientes manifiestan síntomas de IC en presencia de patología estructural cardíaca. El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario e integral. Se incluyen en el manejo multidisciplinario modificaciones en el estilo de vida y terapia farmacológica específica para la IC y la comorbilidad,

con el objetivo de reducir la mortalidad y las hospitalizaciones, mejorar la calidad de vida y prevenir la progresión de la IC.

En el estadio D, denominado estadio de «IC avanzada», existe persistencia de la sintomatología a pesar del tratamiento médico óptimo y generalmente los pacientes requieren opciones de tratamiento avanzado, como trasplante cardíaco, soporte circulatorio mecánico o cuidados paliativos. Según la base de datos de la United Network of Organ Sharing, aproximadamente el 18% de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco son diabéticos y la supervivencia a largo plazo de los pacientes con diabetes no complicada es similar a la de los pacientes no diabéticos⁴⁰.

Es importante señalar que, en todos los estadios de la IC, el control de la diabetes tipo 2 desempeña un papel fundamental en el manejo de la IC en los pacientes diabéticos. El control estricto de la glucemia, junto con el manejo de cualquier otra comorbilidad, puede ayudar a mejorar los resultados clínicos y reducir el riesgo de progresión de la IC.

Biomarcadores en la insuficiencia cardíaca y la diabetes tipo 2

Existen biomarcadores que pueden ser utilizados para el diagnóstico y el pronóstico de la IC en los pacientes diabéticos. En primer lugar, tenemos los péptidos natriuréticos, los cuales se liberan en respuesta al estrés parietal cardíaco y permiten establecer el diagnóstico de IC. El uso de los péptidos natriuréticos para el diagnóstico de IC en pacientes con sospecha de IC tiene un nivel de evidencia I en las guías actuales^{41,42}. Existen pocos estudios relacionados con el uso de los péptidos natriuréticos en prevención primaria de la IC. El estudio PONTIAC evaluó la estrategia de titulación de terapia neurohormonal en pacientes diabéticos de alto riesgo basada en el valor de la porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP). En este estudio, el desenlace primario compuesto de muerte/hospitalización por causa cardíaca se redujo significativamente en el grupo de intervención. Pese a las críticas metodológicas, este estudio demostró una oportunidad de prevención de la IC en los pacientes diabéticos⁴³.

Las troponinas cardíacas son unas proteínas estructurales del miocito cuya presencia en sangre traduce daño cardíaco. En los pacientes con IC hay concentraciones anormales de troponinas cardíacas circulantes. Esta producción de troponinas cardíacas se asocia con una alteración de la hemodinámica o disfunción

cardíaca. Los valores elevados de troponinas cardíacas se asocian con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y peor pronóstico⁴⁴.

La albuminuria está relacionada con daño glomerular y suele referirse como un biomarcador de función renal. Sin embargo, la IC puede estar asociada con el desarrollo de albuminuria y se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y peor pronóstico. En un reciente análisis del registro BIOS-TAT-CHF se observó que la presencia de micro- o macroalbuminuria se relacionó con la expresión de biomarcadores de congestión cardíaca, como el NT-proBNP. Además, los pacientes con micro- o macroalbuminuria tuvieron peor pronóstico que aquellos con normoalbuminuria⁴⁵.

Manejo de la diabetes tipo 2 en los pacientes con insuficiencia cardíaca

Medidas no farmacológicas

Las principales medidas no farmacológicas en el manejo de la IC en los pacientes diabéticos están relacionadas con cambios en estilo de vida. Las intervenciones en el estilo de vida enfocadas en la pérdida de peso mediante modificaciones en la ingesta calórica y la actividad física mejoran el control glucémico y el estado físico de los pacientes diabéticos⁴⁶. El ejercicio puede mejorar la capacidad funcional de los pacientes con diabetes tipo 2 e IC. En el estudio HF-ACTION, los pacientes con diabetes tipo 2 que fueron incluidos en el grupo de intervención tuvieron una mejoría significativa del consumo máximo de oxígeno y de la caminata de 6 minutos en comparación con el grupo de tratamiento habitual⁴⁷.

Se debe sugerir a todo paciente diabético tipo 2 con sobrepeso u obesidad la pérdida de peso de forma gradual con la combinación del control de calorías y la realización de actividad física.

Medidas farmacológicas

El objetivo del manejo farmacológico de la diabetes tipo 2 en los pacientes con IC debe ir más allá del control glucémico. Hay que tener en cuenta que muchos medicamentos antidiabéticos pueden empeorar la IC por su efecto antinatriurético y sus posibles efectos adversos en el miocardio; algunos incluso pueden propiciar arritmias cardíacas y llevar a la muerte⁴⁸. A continuación, se detallan los grupos farmacológicos

para el control glucémico y la evidencia relacionada con el riesgo cardiovascular.

METFORMINA

La metformina, en un análisis originado del UKPDS, logró una reducción de IM del 39%, de la muerte de causa coronaria del 50% y de AVC del 41%⁴⁹. Se ha demostrado su seguridad en todos los estadios de la IC, con tasas de muerte y de hospitalización más bajas que para la insulina y las sulfonilureas^{50,51}.

Ha existido una consideración especial sobre la ocurrencia de acidosis láctica con el uso de metformina. Sin embargo, en un metaanálisis⁵² de pacientes utilizando metformina, en comparación con otros antihiperoglucemiantes, no se demostró de manera consistente un aumento de la acidosis láctica con metformina, por lo que sigue teniendo un perfil de seguridad adecuado.

SULFONILUREAS

Las sulfonilureas muestran datos de seguridad inconsistentes. En algunos estudios observacionales, la terapia con sulfonilureas se asoció con mayor riesgo de muerte en pacientes con IC²⁹. Un estudio canadiense de registros de pacientes mostró un aumento de la mortalidad en los pacientes que estaban usando una sulfonilurea (*hazard ratio* [HR]: 2.0; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.9-2.2)⁵³. Otros estudios, como el *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE), no hallaron diferencias en el riesgo de hospitalizaciones por IC en pacientes con control intensivo con estos medicamentos en comparación con los que recibieron el tratamiento estándar⁵⁴.

TIAZOLIDINEDIONAS

Las tiazolidinedionas han demostrado un aumento significativo de la hospitalización por IC en pacientes sin datos de IC previa. En el estudio PROactive, que incluyó 5238 pacientes con enfermedad macrovascular, la pioglitazona se asoció con una disminución de muertes por causa cardiovascular, AVC e IM, pero hubo un aumento en el riesgo de eventos por IC en comparación con placebo⁵⁵. En el estudio RECORD, que incluyó 4447 pacientes sin IC, el riesgo de muerte o de hospitalización por IC aumentó casi al doble con el uso de rosiglitazona en comparación con sulfonilureas y metformina⁵⁶. Basándose en la evidencia científica, estos medicamentos están contraindicados en los pacientes con IC.

Tabla 1. Estudios clínicos de seguridad cardiovascular con iSGLT2

	EMPA-REG OUTCOME ⁵⁷	CANVAS ⁵⁸	DECLARE-TIMI 58 ⁵⁹
Diseño			
– Número de pacientes	7020	10,142	17,160
– Pacientes con enfermedad CV	> 99%	65.6%	40.6%
– Desenlace primario	Eventos CV mayores «de 3 puntos»	Eventos CV mayores «de 3 puntos»	Eventos CV mayores «de 3 puntos»
– Desenlaces secundarios	Muerte CV/HIC, HIC	Muerte CV/HIC, HIC	Muerte CV/HIC, HIC
– Seguimiento	3.1 años	2.4 años	4.2 años
Resultados			
– Eventos CV mayores «de 3 puntos»	HR: 0.86 (IC95%: 0.74-0.99)	HR: 0.86 (IC95%: 0.75-0.97)	HR: 0.93 (IC95%: 0.84-1.03)
– Muerte CV/HIC	HR: 0.66 (IC95%: 0.55-0.79)	HR: 0.78 (IC95%: 0.67-0.91)	HR: 0.83 (IC95%: 0.73-0.95)
– HIC	HR: 0.65 (IC95%: 0.50-0.85)	HR: 0.67 (IC95%: 0.52-0.87)	HR: 0.73 (IC95%: 0.61-0.88)

CANVAS: *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*; CV: cardiovascular; DECLARE-TIMI 58: *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*; EMPA-REG OUTCOME: *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO Y GLUCOSA TIPO 2

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2), o gliflozinas, han revolucionado el manejo del control glucémico. Estos fármacos se iniciaron como una opción más dentro del arsenal para las hiperglucemias, pero tras los estudios seguridad cardiovascular se cambió la perspectiva de estos medicamentos en materia de prevención cardiovascular (Tabla 1).

El primer estudio publicado relacionado con las gliflozinas fue el *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG OUTCOME), con empagliflozina, en el que se evaluó el riesgo de muerte por causa cardiovascular, IM no fatal y AVC no fatal en pacientes con diabetes. En el estudio se logró una reducción del 14% del objetivo combinado de muerte por causa cardiovascular, IM no fatal y AVC no fatal (HR: 0.86; IC95%: 0.74-0.99), y adicionalmente se logró una reducción del 35% en el riesgo de hospitalización por IC (HR: 0.65; IC95%: 0.50-0.85)⁵⁷.

Posteriormente se publicó el *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS), con canagliflozina, que involucró un mayor número de pacientes con riesgo cardiovascular. En este estudio se logró una reducción del 16% del objetivo combinado de muerte por causa cardiovascular, IM no fatal y AVC no fatal (HR: 0.86; IC95%: 0.75-0.97), y de modo similar al estudio anterior, se logró una reducción del 33% en el riesgo de hospitalización por IC (HR: 0.67; IC95%: 0.52-0.87)⁵⁸.

El estudio *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58* (DECLARE-TIMI 58), con dapagliflozina, incluyó el mayor

número de pacientes con riesgo cardiovascular, para prevención tanto primaria como secundaria. Este estudio demostró la reducción del objetivo combinado de muerte u hospitalización por IC (HR: 0.83; IC95%: 0.73-0.95)⁵⁹.

Los estudios *Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors* (CVD-REAL) 1 y CVD-REAL 2 han logrado demostrar la efectividad y la seguridad de los iSGLT2 en relación con la enfermedad cardiovascular como un efecto de clase^{60,61}.

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL-PEPTIDASA 4

El primer estudio de seguridad cardiovascular con inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (iDDP4) fue el *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53* (SAVOR-TIMI 53), que incluyó 16,492 pacientes con diabetes de alto riesgo cardiovascular y comparó el tratamiento con saxagliptina frente a placebo. En este estudio, el desenlace cardiovascular primario combinado de muerte por causa cardiovascular, IM no fatal o AVC no fatal fue similar en ambos grupos. Además, el uso de saxagliptina se relacionó con un aumento de las hospitalizaciones por IC (HR: 1.27; IC95%: 1.07-1.51)⁶².

Un análisis *post hoc* de los pacientes que requirieron hospitalización por IC del estudio SAVOR-TIMI 53 demostró que los pacientes con mayor tasa de hospitalización por IC tenían otros factores adicionales, como compromiso de la función renal y una elevada concentración de péptidos natriuréticos⁶³.

Otros tres estudios de desenlaces cardiovasculares con alogliptina, sitagliptina y linagliptina (EXAMINE, TECOS y CARMELINA, respectivamente) no demostraron un aumento significativo en el riesgo de hospitalización por IC con el uso de iDDP4 en comparación con placebo⁶⁴⁻⁶⁶.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) han demostrado seguridad cardiovascular en sus ensayos clínicos, e incluso dos fármacos del grupo, la liraglutida y la semaglutida, han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular. Además, los aGLP-1 no aumentan el riesgo de hospitalizaciones por IC.

El primer estudio de seguridad cardiovascular con aGLP-1 fue el *Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome* (ELIXA), que incluyó 6068 pacientes diabéticos con un evento coronario agudo reciente y comparó el tratamiento con lixisenatida frente a placebo. El desenlace cardiovascular primario combinado de muerte por causa cardiovascular, IM no fatal, AVC no fatal u hospitalización por angina inestable fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de hospitalizaciones por IC⁶⁷.

El estudio *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER), que incluyó 9340 pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular, comparó el tratamiento con liraglutida frente a placebo. En este estudio, el desenlace cardiovascular primario combinado de muerte cardiovascular, IM no fatal o AVC no fatal fue reducido con liraglutida en un 13% (HR: 0.87; IC95%: 0.78-0.97). No hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a la frecuencia de hospitalizaciones por IC⁶⁸.

El *Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes* (SUSTAIN-6), que incluyó 3297 pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular, comparó el tratamiento con semaglutida frente a placebo. En este estudio, el desenlace cardiovascular primario combinado de muerte por causa cardiovascular, IM no fatal o AVC no fatal fue reducido con semaglutida en un 26% (HR: 0.74; IC95%: 0.58-0.95). No hubo diferencias significativas en ambos grupos en la frecuencia de hospitalizaciones por IC⁶⁹.

INSULINA

El empleo de insulina en el tratamiento farmacológico del paciente diabético es un marcador de cronicidad, así como de gravedad. La insulino terapia tiene efectos sobre el sistema cardiovascular, mejorando discretamente el gasto cardíaco. Sin embargo, se ha sugerido que el uso de insulina exógena puede exacerbar el estrés metabólico mediado por la insulina al aumentar la glucolipototoxicidad⁷⁰.

Los primeros estudios de seguridad con insulina demostraron un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos con IC, con aumento de la mortalidad por causa cardiovascular y de las hospitalizaciones por IC⁷¹. El estudio *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention* (ORIGIN), que incluyó 12,537 pacientes de alto riesgo cardiovascular, comparó el tratamiento con insulina de acción prolongada glargina frente al tratamiento estándar en pacientes diabéticos o con intolerancia a la glucosa. En este estudio, el desenlace primario compuesto de muerte por causa cardiovascular, IM no fatal o AVC fue similar en ambos grupos⁷².

El *Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events* (DEVOTE), que incluyó 7637 pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular, comparó el tratamiento con insulina de acción ultraprolongada degludec frente a insulina glargina. En este estudio, el desenlace primario combinado de muerte por causa cardiovascular, IM no fatal o AVC no fatal fue similar en ambos grupos⁷³.

Manejo de la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2

La IC es frecuente entre los pacientes con diabetes tipo 2, alcanzando una prevalencia del 22% en los mayores de 65 años. De la misma manera, la diabetes tipo 2 es un mediador importante de la disfunción miocárdica que conduce a la IC^{74,75}.

En los pacientes hospitalizados por IC, la proporción de diabetes tipo 2 asciende hasta el 40%. Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un riesgo mayor de muerte por causa cardiovascular y de hospitalización por IC en comparación con los no diabéticos. Se ha demostrado que el diagnóstico de diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de mortalidad por todas las causas y de mortalidad por causa cardiovascular en las etiologías isquémicas y no isquémicas de la IC⁷⁶.

La evidencia actual sugiere que todas las intervenciones efectivas para mejorar el pronóstico en los pacientes con IC son beneficiosas en pacientes con y sin diabetes⁷⁷. El tratamiento farmacológico de la IC en el paciente diabético debe incluir fármacos que hayan demostrado una reducción del riesgo de mortalidad y de hospitalización por IC.

Los betabloqueadores y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son beneficiosos en los pacientes con diabetes tipo 2, y su uso se ha asociado a una reducción de la mortalidad y de las hospitalizaciones por IC. También los antagonistas de los receptores de la angiotensina II han demostrado su eficacia en pacientes con IC con y sin diabetes. Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides son igualmente efectivos en pacientes con IC con y sin diabetes.

En el estudio PARADIGM-HF, con sacubitril/valsartán, se demostró un efecto similar en el desenlace primario en pacientes con ICFER con y sin diabetes tipo 2. Además, el tratamiento con sacubitril/valsartán se asoció con una mayor reducción de la hemoglobina glucosilada y con una menor tasa de inicio de insulina o de otro antidiabético^{25,78}.

Los resultados de los estudios con dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina en pacientes con IC han permitido el nacimiento de una nueva línea de tratamiento farmacológico para pacientes con IC (Tabla 2).

El estudio *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF), que incluyó pacientes con ICFER, comparó el tratamiento con dapagliflozina frente a placebo. En este estudio, el desenlace primario combinado de muerte por causa cardiovascular y empeoramiento de la IC fue reducido con dapagliflozina en un 26% (HR: 0.74; IC95%: 0.65-0.85). El desenlace secundario de muerte cardiovascular u hospitalización por IC fue reducido con dapagliflozina en un 25% (HR: 0.75; IC95%: 0.65-0.85). El desenlace secundario de hospitalización por IC fue reducido con dapagliflozina en un 30% (HR: 0.70; IC95%: 0.59-0.83). La reducción del riesgo con dapagliflozina fue similar en pacientes con y sin diabetes⁷⁹.

El *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction* (EMPEROR-Reduced), que incluyó pacientes con ICFER, comparó el tratamiento con empagliflozina frente a placebo. En este estudio, el desenlace primario combinado de muerte por causa cardiovascular y primera hospitalización por empeoramiento de la IC fue reducido con empagliflozina en un 25% (HR: 0.75; IC95%: 0.65-0.86). El desenlace secundario de hospitalización por IC fue

reducido con empagliflozina en un 30% (HR: 0.70; IC95%: 0.58-0.85). La reducción del riesgo con empagliflozina fue similar en pacientes con y sin diabetes⁸⁰.

El *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved), que incluyó pacientes con IC y fracción de eyección > 40%, comparó el tratamiento con empagliflozina frente a placebo. En este estudio, el desenlace primario combinado de muerte por causa cardiovascular y hospitalización por IC fue reducido con empagliflozina en un 21% (HR: 0.79; IC95%: 0.69-0.90). El desenlace secundario de hospitalización por IC fue reducido con empagliflozina en un 29% (HR: 0.70; IC95%: 0.60-0.83). La reducción del riesgo con empagliflozina fue similar en pacientes con y sin diabetes⁸¹.

El más reciente estudio de IC con iSGLT2 es el *Dapagliflozin Evaluation to Improve The Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure* (DELIVER), que incluyó pacientes con IC y fracción de eyección > 40%, y comparó el tratamiento con dapagliflozina frente a placebo (Tabla 2). En este estudio, el desenlace primario combinado de muerte por causa cardiovascular y empeoramiento de la IC fue reducido con dapagliflozina en un 18% (HR: 0.82; IC95%: 0.73-0.92). El desenlace secundario de empeoramiento de la IC fue reducido con dapagliflozina en un 21% (HR: 0.79; IC95%: 0.69-0.91). La reducción del riesgo con dapagliflozina fue similar en pacientes con y sin diabetes⁸².

El estudio *Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure* (SOLOIST-WHF), que incluyó 1222 pacientes diabéticos con IC y reciente hospitalización por descompensación aguda, comparó el tratamiento con sotagliflozina frente a placebo. En este estudio, el desenlace primario combinado de muerte por causa cardiovascular, hospitalización y visita urgente por IC fue reducido con sotagliflozina en un 33% (HR 0.67; IC95%: 0.52-0.85). En este estudio, el 79% de los pacientes con IC tenían una fracción de eyección < 50%⁸³.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que incluye los datos de los estudios clínicos EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, DELIVER y SOLOIST-WHF. Este metaanálisis demuestra una reducción del desenlace primario combinado de muerte por causa cardiovascular y hospitalización por IC. Los resultados relacionados con este desenlace primario combinado fueron consistentes en los estudios clínicos con ICFER o con IC con fracción de eyección levemente reducida (ICFELR), así como también en los cinco estudios clínicos combinados⁸⁴.

Tabla 2. Estudios clínicos sobre el uso de iSGLT2 en insuficiencia cardíaca crónica

	DAPA-HF ⁷⁹	EMPEROR-Reduced ⁸⁰	EMPEROR-Preserved ⁸¹	DELIVER ⁸²
Diseño				
– Número de pacientes	4,744	3,730	5,988	6,263
– Característica clínica	ICFER	ICFER	ICFEP + ICFELR	ICFEP + ICFELR
– Desenlace primario	Muerte CV/empeoramiento IC	Muerte CV/primer HIC	Muerte CV/HIC	Muerte CV/empeoramiento IC
– Seguimiento	18.2 meses	16 meses	26.2 meses	2.3 años
Resultados				
– Desenlace primario	HR: 0.74 (IC95%: 0.65-0.85)	HR: 0.75 (IC95%: 0.65-0.86)	HR: 0.79 (IC95%: 0.69-0.90)	HR: 0.82 (IC95%: 0.73-0.92)
– Muerte CV	HR: 0.82 (IC95%: 0.69-0.98)	HR: 0.92 (IC95%: 0.75-1.12)	HR: 0.91 (IC95%: 0.76-1.09)	HR: 0.88 (IC95%: 0.74-1.05)
– HIC	HR: 0.70 (IC95%: 0.59-0.83)	HR: 0.70 (IC95%: 0.58-0.85)	HR: 0.71 (IC95%: 0.60-0.83)	HR: 0.77 (IC95%: 0.67-0.89)

CV: cardiovascular; DAPA-HF: *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*; DELIVER: *Dapagliflozin Evaluation to Improve The Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*; EMPEROR-Preserved: *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*; EMPEROR-Reduced: *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction*; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICFELR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFEP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Conclusiones y recomendaciones

La prevalencia de IC y de diabetes tipo 2 va en aumento en Latinoamérica, y la evidencia científica reciente demuestra un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con IC y diabetes. Estas situaciones obligan a que los profesionales de la salud de la región inicien tempranamente medidas preventivas en estos pacientes. Sin embargo, los cambios fisiopatológicos de la diabetes tipo 2, por sí sola o junto con otros factores de riesgo cardiovascular, pueden favorecer el desarrollo de ICFER, ICFELR o ICFEP.

Existen grupos de fármacos antidiabéticos que han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 y que deben ser considerados como herramientas de prevención cardiovascular en estos pacientes. Teniendo en cuenta lo anterior, desde el CIFACAH de la SIAC:

- Se recomienda el uso de iSGLT2 para la reducción de eventos cardiovasculares mayores.
- Se recomienda el uso de aGLP-1 para la reducción de eventos cardiovasculares mayores.

El tratamiento de la IC en el paciente con diabetes tipo 2 debe incluir, en primera línea, fármacos que hayan demostrado reducir el riesgo de mortalidad y de hospitalizaciones por IC. Teniendo en cuenta lo anterior, desde el CIFACAH de la SIAC:

- Se recomienda el uso de iSGLT2 en pacientes con IC con y sin diabetes.
- Se puede considerar el uso de metformina en pacientes con diabetes e IC.

- Se puede considerar el uso de aGLP-1 en pacientes con diabetes e IC.
- Se puede considerar el uso de insulina en pacientes con diabetes e IC.
- Se puede considerar el uso de iDPP4 en pacientes con diabetes e IC.
- No se recomienda el uso de sulfonilureas en pacientes con diabetes e IC.
- Se contraindica el uso de tiazolidinedionas en pacientes con diabetes e IC.

Financiamiento

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-46.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e360.
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circulation Res*. 2013;113:646-59.
- Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Díez M, Gómez E, Castro P; Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:949-58.
- Aguilar Salinas CA. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en Latinoamérica. En: Aguilar Salinas CA, Aschner P, editores. *Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia*. Edición 2019. Ciudad de México, México: Permanyer México; 2020. p. 1-7.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 1998.
- Ruilope LM, Nunes Filho ACB, Nadruz W, Rodríguez Rosales FF, Verdejo-Paris J. Obesity and hypertension in Latin America: current perspectives. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2018;35:70-6.
- Cominato L, Di Biagio GF, Lellis D, Franco RR, Mancini MC, de Melo ME. Obesity prevention: strategies and challenges in Latin America. *Curr Obes Rep*. 2018;7:97-104.
- The SIGMA (Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas) Type 2 Diabetes Consortium. Sequence variants in SLC16A11 are common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014;506:97-101.
- Bello O, Aguilar Salinas CA. Diabetes in Latin America. En: Dagogo Jack S, editor. *Diabetes mellitus in developing countries and underserved communities*. Switzerland: Springer; 2017. p. 101-26.
- Carrillo-Larco RM, Barengo NC, Albitres-Flores L, Bernabé-Ortiz A. The risk of mortality among people with type 2 diabetes in Latin America: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3139.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34:29-34.
- Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005;28:612-6.
- He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161:996-1002.
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation*. 2015;132:923-31.
- Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, et al. EVEREST investigators. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:194-202.
- Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21:1368-75.
- Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 2003;107:1291-6.
- Romero SP, García-Egido A, Escobar MA, Andrey JL, Corzo R, Pérez V, et al. Impact of new-onset diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of heart failure patients: a propensity-matched study in the community. *Int J Cardiol*. 2013;167:1206-16.
- Heck PM, Dutka DP. Insulin resistance and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6:89-94.
- Alzadjali MA, Godfrey V, Khan F, Choy A, Doney AS, Wong AK, et al. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:747-53.
- Swan JW, Walton C, Godsdand IF, Clark AL, Coats AJ, Oliver MF. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1994;15:1528-32.
- Cerasi E, Kaiser N, Leibowitz G. Type 2 diabetes and beta-cell apoptosis. *Diabetes Metab*. 2000;26(Suppl 3):13-6.
- Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, Ostergren J, Michelson EL, Granger CB, et al. Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Investigators. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care*. 2009;32:915-20.
- Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002560.
- Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e535-78.
- Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015;36:1718-27.
- Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1388-400.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140:e294-e324.
- Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113:791-8.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332:73-8.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29-36.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514-23.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:2901-7.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- Zhang Y, Sun X, Icli B, Feinberg MW. Emerging roles for microRNAs in diabetic microvascular disease: novel targets for therapy. *Endocr Rev*. 2017;38:145-68.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1116-43.
- From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:300-5.
- Russo MJ, Chen JM, Hong KN, Stewart AS, Ascheim DD, Argenziano M, et al. Survival after heart transplantation is not diminished among recipients with uncomplicated diabetes mellitus: an analysis of the United Network of Organ Sharing database. *Circulation*. 2006;114:2280-7.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
- Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:e263-e421.
- Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1365-72.
- Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1071-8.
- Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, van Essen BJ, Zannad F, van Veldhuisen DJ, et al. Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44:368-80.
- Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145-54.
- Banks AZ, Mentz RJ, Stebbins A, Mikus CR, Schulte PJ, Fleg JL, et al. Response to exercise training and outcomes in patients with heart failure and diabetes mellitus: insights from the HF-ACTION Trial. *J Card Fail*. 2016;22:485-91.
- Packer M. Have we really demonstrated the cardiovascular safety of anti-hyperglycaemic drugs? Rethinking the concepts of macrovascular and microvascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1089-95.

49. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
50. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28:2345-51.
51. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111:583-90.
52. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative, safety, and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6:395-402.
53. Ke C, Morgan S, Smolina K, Gasevic D, Qian H, Khan N. Mortality and cardiovascular risk of sulfonylureas in South Asian, Chinese and other Canadians with Diabetes. *Can J Diabetes*. 2017;41:150-5.
54. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
55. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
56. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-35.
57. Zinman B, Wanner C, Lachin JM. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
58. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.
59. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57.
60. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136:249-59.
61. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2628-39.
62. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
63. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579-88.
64. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385:2067-76.
65. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42.
66. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:69-79.
67. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-57.
68. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
69. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
70. Nolan CJ, Ruderman NB, Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:9-10.
71. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, Jiménez-Navarro M, Rouleau JL, Flaker GC. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med*. 2004;164:2273-9.
72. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-28.
73. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:723-32.
74. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699-703.
75. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000;101:2271-6.
76. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10:330-6.
77. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853-72.
78. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:333-40.
79. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
80. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
81. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira J, Bocchi E, Böhm M, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61.
82. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernández AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-98.
83. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-28.
84. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernández AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757-67.

Documento de consenso sobre la anemia y déficit de hierro en insuficiencia cardíaca: Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)

Consensus document on anemia and iron deficiency in heart failure: Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) of the Interamerican Society of Cardiology (IASC)

Mario Speranza¹, Juan E. Gómez-Mesa^{2*}, Enrique Fairman³, Víctor Rosse^{4,5}, Felipe N. Fernández⁶, Clara Saldarriaga⁷, Freddy Pow-Chon^{8,9}, Daniel Quesada¹⁰, Carlos E. Ramos¹¹, Iris Rodríguez^{12,13}, Ana Jerez¹⁴, Adolfo Chávez¹⁵, Elaine Núñez¹⁶, Maximiliano Pereda¹⁷, Gerardo Chazzin¹⁸, María I. Sosa-Liprandi¹⁹ y Alexander Romero²⁰

¹Departamento de Cardiología, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica; ²Departamento de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ³Departamento de Cardiología, Clínica Bazterrica, Buenos Aires, Argentina; ⁴Departamento de Cardiología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile; ⁵Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile; ⁶Departamento de Cardiología, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay; ⁷Departamento de Cardiología, Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia; ⁸Departamento de Cardiología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador; ⁹Departamento de Cardiología, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador; ¹⁰Departamento de Cardiología, Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica; ¹¹Departamento de Cardiología, Instituto Nacional Cardiopulmonar, Tegucigalpa, Honduras; ¹²Departamento de Cardiología, Grupo Hospitalario La Paz, Ciudad de Guatemala, Guatemala; ¹³Departamento de Cardiología, Liga Guatemalteca del Corazón, Ciudad de Guatemala, Guatemala; ¹⁴Departamento de Cardiología, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba; ¹⁵Departamento de Cardiología, Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México; ¹⁶Departamento de Cardiología, Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), Santo Domingo, República Dominicana; ¹⁷Departamento de Cardiología, Médica Uruguaya, Montevideo, Uruguay; ¹⁸Departamento de Cardiología, Centro Docente Prevalet, Valencia, Venezuela; ¹⁹Departamento de Cardiología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina; ²⁰Departamento de Cardiología, Hospital Santo Tomás, Panamá, Panamá

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología que afecta al 1% de la población y se encuentra acompañada de deficiencia de hierro como comorbilidad en el 50% de los casos. La anemia, por su parte, está presente en el 22-37% de los casos de IC. Este es un documento de consenso que busca sintetizar la información disponible sobre la anemia y la deficiencia de hierro, y su comportamiento en pacientes con IC, que se divide en fisiopatología, clasificación, escenarios clínicos y algoritmos (rutas de manejo), tratamiento y seguimiento. Este artículo integra las recomendaciones internacionales basadas en la evidencia y se presenta una síntesis de las estrategias de manejo.

Palabras clave: Deficiencias de hierro. Anemia. Insuficiencia cardíaca. Vías clínicas.

*Correspondencia:

Juan E. Gómez-Mesa
E-mail: juan.gomez.me@fvl.org.co

Fecha de recepción: 09-03-2023
Fecha de aceptación: 28-03-2023
DOI: 10.24875/ACM.23000060

Disponible en internet: 27-10-2023
Arch Cardiol Mex. 2023;93(Supl):27-38
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Heart failure is a pathology that affects 1% of the population and is accompanied by iron deficiency as a comorbidity in 50% of cases. Anemia, meanwhile, is present between 22-37%. This is a consensus document that seeks to synthesize the information available on anemia and iron deficiency and its behavior in patients with HF, which is divided into pathophysiology, classification, clinical scenarios and algorithms (clinical pathways), treatment, and follow-up. This article integrates international recommendations based on evidence and presents a synthesis of management strategies.

Keywords: Iron deficiencies. Anemia. Heart failure. Clinical pathways.

Introducción

Conceptualmente se entiende por anemia la disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) por debajo de los límites aceptados como normales. A pesar de sus limitaciones, universalmente se continúa aceptando la definición de anemia brindada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace ya 50 años, y que la establece como una disminución de la concentración de Hb < 13 g/dl en los hombres y < 12 g/dl en las mujeres. Esta definición se aplica también para los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)^{1,2}.

La deficiencia de hierro (DH) es una alteración en la cual la disponibilidad del hierro es insuficiente para cumplir con las necesidades del organismo en presencia o no de anemia. El nivel circulante de ferritina es útil para estimar la reserva de hierro. Sin embargo, en el paciente con IC es más complejo. La ferritina es una proteína transportadora de hierro, cuyo valor normal es > 30 µg/l. Este valor puede elevarse en presencia de citocinas proinflamatorias, como sucede en la IC, y su valor puede sobreestimar las reservas corporales de hierro. Esta es la razón por la cual en los pacientes con IC se considera que existe DH en aquellos con un valor de ferritina < 100 µg/l. También se consideran deficientes en hierro los pacientes con ferritina entre 100 y 300 µg/l y con saturación de transferrina < 20%^{3,4}. En este contexto, el objetivo del presente documento es sintetizar la información disponible sobre la anemia y la DH, y su comportamiento en pacientes con IC, presentando de manera práctica las recomendaciones de manejo basadas en la evidencia científica.

Epidemiología

La IC es una enfermedad de gran relevancia en términos de salud pública. Afecta al 1-2% de la población mundial⁵⁻⁷, y en América Latina se estima una incidencia de 137 a 557/100,000 personas-año y una prevalencia del 1%⁸. Además, la IC tiene unas altas tasas de mortalidad y morbilidad⁹. La comorbilidad afecta el

pronóstico y contribuye a empeorar los resultados en el seguimiento¹⁰.

La anemia y la DH son parte de la comorbilidad común en pacientes con IC aguda y crónica¹¹⁻¹³, con función sistólica preservada o reducida, y en la actualidad son reconocidas como nuevos blancos terapéuticos de la enfermedad, ya que, por un lado, la reducción en los niveles de Hb y la DH son predictores de mortalidad^{14,15}, y por otro lado existen tratamientos disponibles que han demostrado ser efectivos en diferentes estudios clínicos y que han sido incorporados en las guías respectivas¹⁶⁻²⁰.

De acuerdo con estos criterios de la OMS, diferentes registros, ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado que la anemia es altamente prevalente, pues se encuentra presente en el 22-37% de todos los pacientes con IC^{21,22}, con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados que en ambulatorios, y en IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada. La anemia es considerada un factor de riesgo de mortalidad en esta población, aumentando las tasas en alrededor de 1.5 veces¹³. La anemia en estos pacientes está asociada con reducción de la capacidad de ejercicio, deterioro de la calidad de vida y mayor número de hospitalizaciones¹⁴.

La DH es frecuente en los pacientes con IC (afecta aproximadamente al 50%), siendo particularmente común en los ancianos y en los pacientes con ciertas enfermedades crónicas; en pacientes ambulatorios su frecuencia ronda el 40-50%²³⁻²⁷. La prevalencia de la DH es mayor en las etapas más avanzadas de la IC, en las mujeres y en los pacientes con biomarcadores elevados^{25,28}, pero incluso en los pacientes de bajo riesgo se mantiene por encima del 30%^{23,25,26}.

Los estudios han demostrado que la DH en los pacientes con IC se asocia a mayor mortalidad, peor clase funcional, disminución de la capacidad máxima de esfuerzo y mala calidad de vida; y este efecto es independiente de que esté o no presente la anemia, por la disfunción muscular a la que predispone la DH^{24,26,29,30}. Tales hallazgos han permitido formular la

hipótesis de que la anemia en los pacientes con IC es secundaria a la DH y que la DH es en sí misma una comorbilidad como entidad propia, empeorando el pronóstico de los pacientes con IC^{23,29,31}.

Nanas et al.³² observaron que, a pesar de parecer adecuadas las reservas de hierro evaluadas por los niveles de hierro y la ferritina, más del 73% de los pacientes con anemia, función renal normal e IC avanzada presentaban DH de acuerdo con la evaluación de la aspiración de médula ósea. Este estudio demostró que los niveles séricos de hierro y la ferritina no son confiables para identificar la DH.

Fisiopatología

La presencia de anemia en los pacientes con IC es multifactorial y se explica por varias alteraciones, como la DH, la expresión de mediadores de inflamación crónica, la disminución de la producción de eritropoyetina (EPO), especialmente en pacientes que tienen enfermedad renal concomitante, y la resistencia a su efecto por parte de la médula ósea. Adicionalmente, la hipervolemia genera anemia dilucional y se discute el efecto de los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad y su efecto en la disminución de la Hb y el hematocrito^{33,34}. A continuación, se describe la importancia de cada una de estas alteraciones y su contribución al desarrollo de anemia:

- DH: la prevalencia reportada de DH como causa de anemia en la IC es del 32% en los estudios que han evaluado los valores de ferritina < 100 µg/l o de 100-300 µg/l con saturación de transferrina < 20%²⁵. Sin embargo, este porcentaje alcanza el 73% en los estudios que han evaluado biopsias de médula ósea³². El hierro es indispensable para la producción de glóbulos rojos, y la disminución de su aporte a los eritroblastos y reticulocitos limita la eritropoyesis, y por ello la DH es la causa más frecuente de anemia^{35,36}.
 - Inflamación: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucinas 1 y 6 se incrementan en las enfermedades crónicas y tienen efectos directos sobre la función de la médula ósea, generando una reducción en el número y en la capacidad de proliferación de células progenitoras e incrementando la apoptosis. Estos fenómenos generan una reducción en la producción de glóbulos rojos³⁷.
 - EPO: la presencia de citocinas inflamatorias genera resistencia a la acción de la EPO en los pacientes con IC. Por esta razón, en la medida en que progresa la gravedad de la enfermedad, se encuentra una mayor cantidad circulante de EPO^{38,39}.
 - Hipervolemia: la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona genera retención de sodio y agua como mecanismo maladaptativo, que a su vez genera el fenómeno de disminución de la Hb y del hematocrito por efecto dilucional⁴⁰.
 - Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): los medicamentos que hacen parte de este grupo farmacológico generan una disminución en los niveles circulantes de EPO, siendo este efecto más notorio durante los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento^{41,42}.
 - Sangrado: el uso concomitante de medicamentos que lesionan la mucosa gástrica, como los antiagregantes plaquetarios, incrementa la probabilidad de pérdidas sanguíneas por el tracto gastrointestinal, y por ello es siempre indispensable evaluar la posibilidad de anemia por pérdidas en el paciente con IC, buscar la causa y tratarla¹¹.
- De otro lado, la DH, independientemente de la presencia de anemia, genera alteraciones en la energética, el metabolismo oxidativo y la disminución de los depósitos de oxígeno de la mioglobina, que genera una disfunción mitocondrial en la célula miocárdica. A continuación, se describen los principales mecanismos fisiopatológicos que generan la DH absoluta y relativa:
- Disminución en la ingesta: la pobre ingesta es un hallazgo frecuente en los pacientes con IC avanzada. Los estudios nutricionales han mostrado que la ingesta de hierro es un 46% menor en comparación con la población sana, en especial en aquellos pacientes con IC en clase funcional III y IV de la New York Heart Association (NYHA)^{43,44}.
 - Pobre absorción gastrointestinal: existen alteraciones en las proteínas de membrana que se encargan de transportar el hierro al interior del enterocito y luego exportarlo a la circulación, fenómeno que se explica por el incremento de la hepcidina en la circulación^{45,46}. La hepcidina es una hormona peptídica sintetizada principalmente por los hepatocitos y es la encargada de la regulación del metabolismo del hierro a través de su interacción con la ferroportina, que es un receptor transmembrana. La hepcidina reduce la expresión de proteínas involucradas en la absorción intestinal de hierro en el enterocito, disminuyendo de esta manera su absorción^{47,48}.
 - Inflamación: la IC se caracteriza por ser un estado proinflamatorio en el cual se observa una elevación

del TNF- α , de la proteína C reactiva y de la interleucina 6. Esta producción de marcadores inflamatorios se plantea como el mecanismo implicado en la deficiencia funcional de hierro, y a su vez puede relacionarse con la coexistencia de otras afecciones, como enfermedad renal crónica (ERC). En este contexto de inflamación sistémica, la hepcidina desempeña un papel muy importante, pues en estadios iniciales de la enfermedad se observa una elevación en sus concentraciones plasmáticas, mientras que en sujetos con IC avanzada se aprecia una disminución en su circulación como manifestación de un estado de depleción grave de hierro, asociada a mal pronóstico^{16,49}.

Clasificación

La clasificación de las anemias se realiza en función de criterios etiopatogénicos o bajo un punto de vista morfológico.

Clasificación etiopatogénica

El número de eritrocitos circulantes depende de un equilibrio entre la producción y la liberación a la circulación y su destrucción o pérdida. Por lo tanto, la anemia se puede producir por alteración en la producción (anemias centrales), en la destrucción o pérdidas (anemias periféricas) o en ambas. Las anemias centrales o por defecto en la producción, también llamadas arregenerativas, se caracterizan por tener reticulocitos bajos. De otro lado, las anemias periféricas, por destrucción o pérdidas, se caracterizan por tener reticulocitos altos⁵⁰. Dentro de las anemias arregenerativas se encuentran condiciones en las que hay una menor producción de precursores en la médula ósea, alteraciones en la maduración celular o infiltración medular⁵¹. La causa más frecuente de anemia arregenerativa es la DH⁵².

Clasificación morfológica

La clasificación morfológica se basa en los cambios característicos que ocurren en el tamaño de los eritrocitos y en su contenido de hemoglobina (Tabla 1). Dichos cambios son detectados por los contadores automáticos y confirmados al frotis sanguíneo⁵⁰. Sin embargo, estas detecciones automáticas pueden omitir datos relevantes de las características morfológicas específicas de los glóbulos rojos⁵³. En esta clasificación se incluyen aquellas anemias con glóbulos más

Tabla 1. Clasificación morfológica de las anemias

Macrocíticas	
Megaloblásticas: – Déficit de vitamina B12, anemia perniciosa – Déficit de ácido fólico: nutricional o alcoholismo – Alteraciones hereditarias en la síntesis de ADN – Alteración de la síntesis de ADN por fármacos como la quimioterapia o hidroxiurea	No megaloblásticas: – Eritropoyesis acelerada <ul style="list-style-type: none"> • Anemias hemolíticas con reticulocitosis • Respuesta a hemorragia aguda o tratamiento con hematínicos con reticulocitosis – Superficie aumentada de la membrana <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hepática • Posesplenectomía – Causa no claramente establecida <ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Anemias aplásicas/síndromes mielodisplásicos
Microcíticas	
– Alteraciones del metabolismo del hierro – Anemia ferropénica – Anemia de trastorno crónico – Atransferrinemia – Alteraciones de la síntesis de la globina – Síndromes talasémicos	– Alteraciones en la síntesis de porfirinas y grupo hemo: anemia sideroblástica – Déficit enzimáticos – Intoxicación por plomo
Normocíticas	
– Anemia de enfermedad crónica – Anemias hemolíticas o por hemorragia sin reticulocitosis	– Anemia aplásica – Infiltración medular

grandes de lo normal (macrocíticas) y que se definen por un volumen corpuscular medio alto, y aquellas que tiene un volumen corpuscular medio bajo (microcíticas)⁵⁰.

La DH es una condición que puede existir aunque el paciente no tenga anemia. La corrección de esta condición secundaria en los pacientes con IC logra disminuir la morbimortalidad, por lo que es importante conocer su existencia y evaluarla en el paciente con IC. La evaluación del metabolismo del hierro requiere la medición del hierro sérico, de la transferrina, de la saturación de transferrina y de la ferritina (Tabla 2). Varios estudios han ido ayudando a separar el concepto de anemia de la DH. El estudio FAIR-HF (*Ferinject® Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure*) mostró que la administración de hierro en pacientes con DH mejoraba la clase funcional, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio en pacientes con IC. Los resultados con la administración

Tabla 2. Variables analíticas del metabolismo del hierro

Variable	Normal	DH funcional	DH verdadera o absoluta
Hierro	6-27 mmol/l	Disminuido	Disminuida
Transferrina	25-45 mmol/l	Normal o disminuida	Aumentada
Saturación de transferrina	20-45%	Disminuida	Disminuida
Ferritina	100-300 mg/l	Normal	Disminuida
Hepcidina		Disminuida	Normal o aumentada
Depósitos de hierro en la médula		Aumentados	Disminuidos

DH: deficiencia de hierro.

de darbepoetina en el estudio RED-HF (*Reduction of Events by Darbepoetin alpha in Heart Failure*)⁵⁴ fueron neutros. El estudio CONFIRM-HF (*Ferric Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients with Iron Deficiency in Combination with Chronic Heart Failure*)¹⁸ mostró nuevamente que administrar hierro carboximaltosa (HCM) tenía resultados positivos.

Puede existir DH de tipo absoluta o verdadera y DH de tipo funcional. La DH absoluta o verdadera es aquella se produce en los depósitos e impide satisfacer las necesidades del organismo. La DH funcional tiene que ver con una disminución del hierro disponible, pues existe hierro, pero no es entregado adecuadamente a la médula para su uso; generalmente es secundaria a un proceso inflamatorio en el cual se encuentran involucradas sustancias como la hepcidina⁴⁹.

Escenarios clínicos y algoritmos

Al abordar el diagnóstico de la anemia en la IC hay que tener en cuenta que se trata de un fenómeno multifactorial, que en la mayoría de los casos es consecuencia de la propia enfermedad crónica (58%) y de una DH absoluta o relativa (21%), que puede acentuarse por otros factores sobreañadidos, como pérdidas aumentadas por uso de antiagregación, anticoagulación o antiinflamatorios no esteroideos (13%). Si además se asocia a IC derecha, puede favorecer la absorción deficiente y el déficit nutricional de elementos necesarios para la maduración eritroide, como la vitamina B12, el ácido fólico y el propio hierro (8%). No se dispone de estudios recientes acerca de la prevalencia del déficit de vitaminas en individuos con IC, pero la apreciación

actual es que se trata de elementos patogénicos de anemia poco importantes en este contexto. De esta manera, todas estas condiciones determinarían diversos escenarios clínicos que habrá que abordar de forma individualizada.

La anemia es considerada dentro de la comorbilidad más frecuente en la IC, a menudo junto con ERC, otra comorbilidad importante en los estadios avanzados de la enfermedad. Dos aspectos de la nueva epidemiología de la ERC tienen consecuencias directas sobre los enfermos de IC: el gran incremento del número de pacientes con ERC, incluidas sus formas más graves, y el cambio significativo en las causas, con un creciente predominio de las enfermedades vasculares, dentro del complejo arteriosclerosis-hipertensión-diabetes.

De máximo interés es que las condiciones que llevan a ERC son básicamente superponibles a las que favorecen la IC y la cardiopatía isquémica, de manera que se obtiene un marco en el que pueden coexistir varias patologías y condicionar la presencia de anemia.

El síndrome cardiorrenal anémico se basa en el supuesto teórico de que los fallos crónicos del corazón y del riñón tienen una influencia desfavorable mutua. Esta insuficiencia cardiorrenal, en la que la anemia será un agravante, implica cambios sustanciales en el enfoque terapéutico tradicional. El grado de asociación entre estas tres afecciones es tal que se ha señalado que la anemia es un marcador de ERC subclínica en los pacientes con IC. Sin embargo, en la práctica clínica persisten dudas sobre hasta qué punto la anemia es un marcador de ERC o de IC más intensa, o si es por sí misma un factor de riesgo cardiovascular. Un dato con consecuencias prácticas para la IC es que la anemia es una complicación temprana de la ERC; incluso con valores de creatinina < 2 mg/dl, el 45% de los pacientes tienen un hematocrito < 36%.

En la patogenia de la anemia en la IC se encuentran ciertos fármacos que han sido piedra angular en el tratamiento de la IC, como los IECA y los ARA II. Los estudios han comprobado un descenso de los valores de EPO circulante en pacientes tratados con IECA. La inhibición farmacológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir un descenso del hematocrito, imperceptible en los pacientes con función renal normal⁵⁵, pero más marcado en los individuos con ERC⁵⁶. El descenso del hematocrito como consecuencia del uso de IECA llega a su nadir en los primeros 3 meses de tratamiento, pero tiende a permanecer estable a largo plazo. La suspensión de estos fármacos lleva a la normalización del hematocrito en 3-4 meses.

Las prostaglandinas tienen un efecto estimulador de la eritropoyesis, y por lo tanto, la administración de antiinflamatorios no esteroideos puede facilitar la anemia por causas distintas de las pérdidas hemáticas crónicas que también ocasionan estos fármacos y el papel proanémico de la aspirina (Tabla 3).

El algoritmo diagnóstico propuesto para la anemia en la IC se presenta en la figura 1.

Los síntomas asociados a la DH en la IC son inespecíficos, como disminución de la capacidad de ejercicio, empeoramiento de la clase funcional, alteraciones cognitivas y del comportamiento, o agravamiento de síntomas depresivos^{19,30}.

Previo a referenciar el algoritmo diagnóstico de la DH, es importante citar las definiciones básicas de los tipos de DH encontrados en la práctica médica, así como los parámetros humorales que permiten hacer el diagnóstico (Tabla 4):

- Hemograma: la eritropoyesis con DH es la reducción del contenido de hemoglobina de los reticulocitos (< 28 pg), marcador precoz de respuesta a la ferropenia. Tardíamente aparecen un aumento del porcentaje de hematíes hipocrómicos^{32,56}, una disminución del volumen corpuscular medio, una disminución de la hemoglobina corpuscular media y una disminución de la concentración de hemoglobina corpuscular media y de la hemoglobina. De forma práctica, se sospechará DH si disminuye el volumen corpuscular medio⁵⁷.
- Ferritina sérica: unos valores < 100 µg/l, o bien entre 100 y 300 µg/l con una saturación de transferrina < 20% son diagnósticos de DH¹⁹.
- Hecpidina: su comportamiento es similar al de la ferritina y su disminución refleja una depleción de los depósitos de hierro. Una cifra de hepcidina < 14.5 ng/ml es compatible con DH absoluta³.

El algoritmo diagnóstico de la DH en la IC propuesto se presenta en la figura 2.

Tratamiento

La prevalencia de anemia en los pacientes con IC en la literatura varía desde el 4% hasta más del 80% según los numerosos estudios, y depende del momento en la evolución de la enfermedad, de la gravedad de la IC, de la presencia de comorbilidad (como ERC) y también del sexo⁵⁸.

La definición de anemia según la OMS no es concordante con las publicaciones que basan su definición en la distribución de los niveles de Hb de su población, haciendo que la anemia, que pareciera ser un

Tabla 3. Anemia en insuficiencia cardíaca: diferentes escenarios

Anemia por enfermedad crónica	DH	ERC
Síndrome cardiorenal	Deficiencias nutricionales	Sangrado crónico
IC derecha	Cardiopatía isquémica	Fármacos
Disminución de producción de EPO	Proteinuria	Aumento de citocinas inflamatorias

DH: deficiencia de hierro; EPO: eritropoyetina; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 4. Estudios analíticos para diagnóstico diferencial entre DH absoluta y DH funcional

Estudio analítico	DH absoluta	DH funcional
Hierro sérico	Disminuido	Disminuido
Ferritina	Disminuida	Normal o aumentada
Transferrina	Disminuida	Normal o aumentada
IST	Disminuido	Normal o disminuido
TIBC	Aumentada	Disminuida
sTfR	Aumentado	Normal o disminuido
Hepcidina	Disminuida	Normal o aumentada
Depósitos medulares	Disminuidos	Aumentados

DH: deficiencia de hierro; IST: índice de saturación de la transferrina; sTfR: receptor soluble de transferrina; TIBC: capacidad total de fijación del hierro.

diagnóstico sencillo de establecer basándose únicamente en los niveles volumétricos de Hb en gramos por decilitro, o con la medición del hematocrito por medio del porcentaje de glóbulos rojos por unidad de volumen, no sea suficiente en presencia de IC, entre otros motivos por el aumento del volumen plasmático (hemodilución), también favorecido por el tratamiento crónico con diuréticos, los cuales, a través de la reducción del volumen plasmático, incrementan el hematocrito, pero sin aumentar la masa eritrocitaria total⁵⁹.

Típicamente la anemia de la enfermedad crónica es normocítica; sin embargo, en un 20-50% de los casos suele tener un volumen corpuscular medio que asemeja a la anemia por DH, pero que no es confiable para su correlación. La medición de la concentración sérica de ferritina es el mejor indicador bioquímico para determinar los niveles reticuloendoteliales de almacenamiento

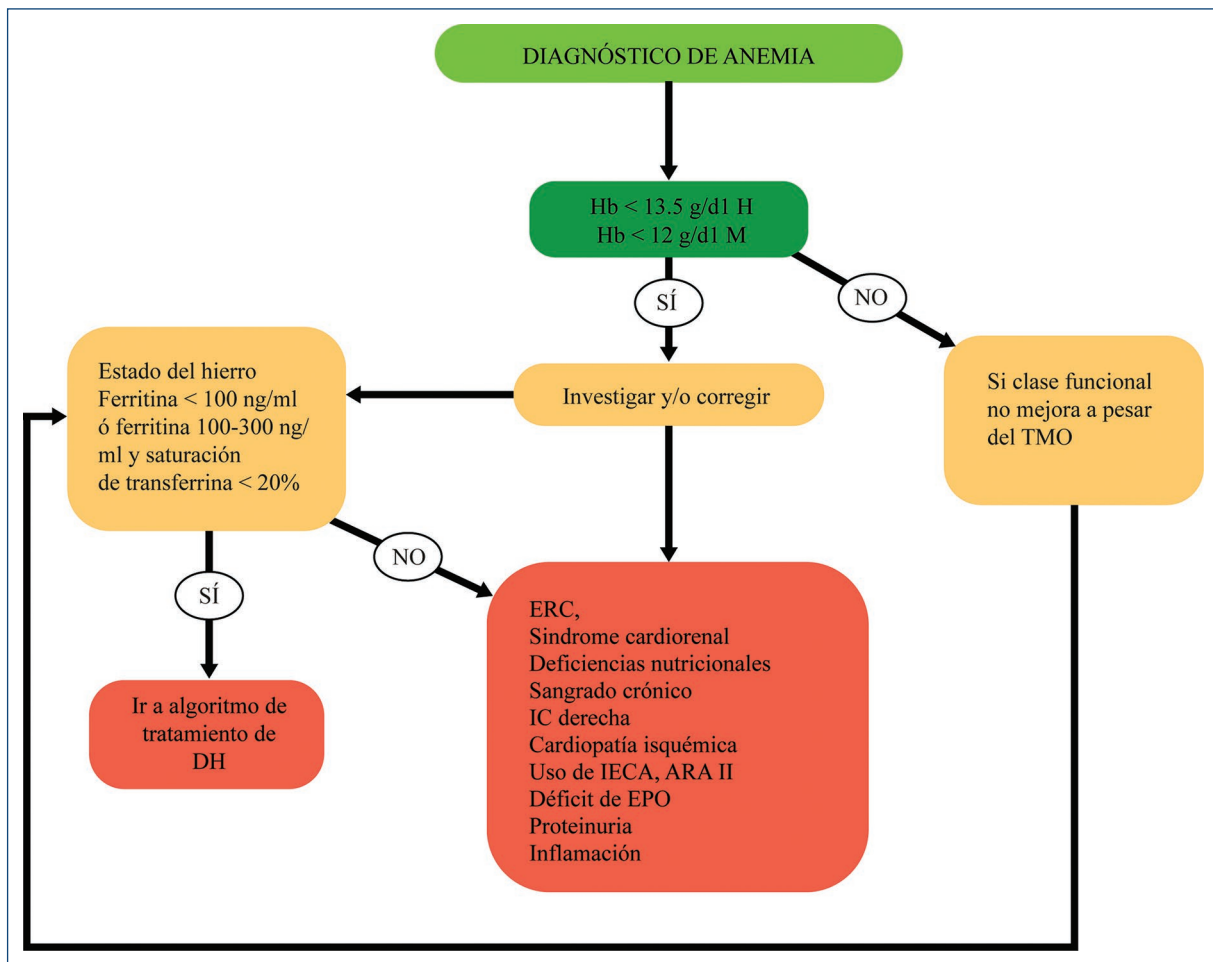


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de anemia en la insuficiencia cardíaca.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; DH: deficiencia de hierro; EPO: eritropoyetina; ERC: enfermedad renal crónica; H: hombres; Hb: hemoglobina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; M: mujeres; TMO: tratamiento médico óptimo.

de hierro, y está comúnmente elevada en los pacientes con anemia de enfermedad crónica^{60,61}.

La DH está presente en alrededor del 50% de los pacientes con IC, incluso sin anemia, lo que sugiere que la DH tiene una participación directa en la fisiología de la IC por sus funciones extrahematopoyéticas, como es su participación en procesos de generación de energía en la cadena respiratoria mitocondrial⁶².

La DH se relaciona con reducción de la capacidad de ejercicio y empeoramiento de la clase funcional y de la calidad de vida, siendo considerada como un fuerte predictor de mortalidad. Se ha relacionado también con alteraciones cognitivas y del comportamiento, y con agravamiento de síntomas depresivos⁶³.

La ferritina es, junto con la saturación de transferrina, el parámetro más empleado para confirmar la

sospecha de DH. La transferrina es una proteína de síntesis hepática, principal transportadora del hierro desde las células liberadoras de hierro (intestinales y macrófagos) hasta los receptores específicos (p. ej., eritroblastos). La falta de hierro estimula la síntesis de transferrina y eleva sus concentraciones plasmáticas. Un parámetro similar es la capacidad total del suero para fijar hierro, que indica la capacidad de las proteínas sanguíneas para unirse al hierro.

La DH puede detectarse antes que aparezca la anemia, facilitando un abordaje temprano en los pacientes con IC⁶⁴. Su tratamiento tiene efectos positivos sobre la calidad de vida, las concentraciones de creatinina, la clase funcional, la capacidad de ejercicio y el consumo de oxígeno, y disminuye los ingresos hospitalarios⁶⁵. No obstante, dicho tratamiento

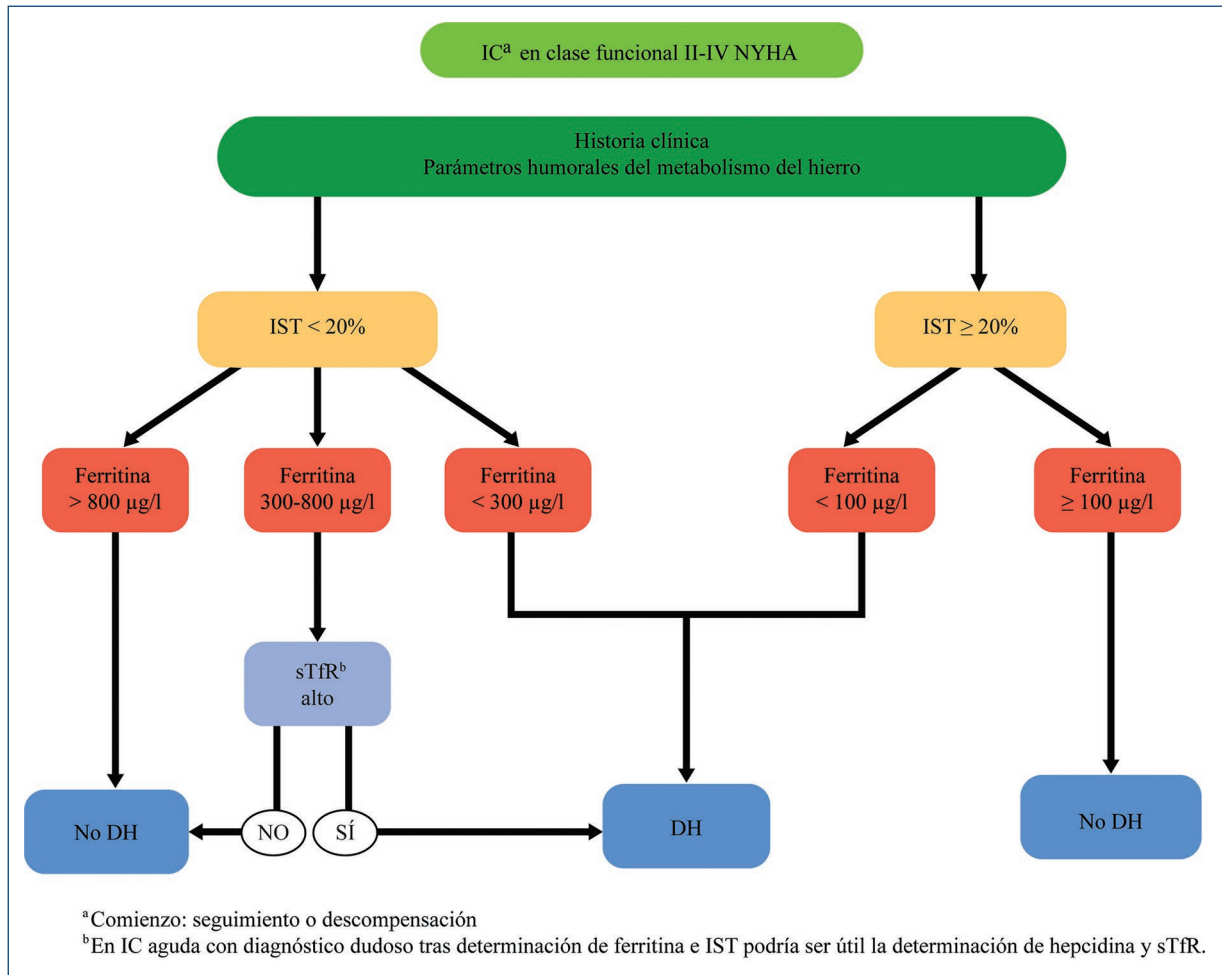


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de deficiencia de hierro (DH) en la insuficiencia cardiaca (IC) (modificada de Jankowska et al.³). IST: índice de saturación de transferrina; NYHA: New York Heart Association; sTfR: receptor soluble de transferrina.

tiene ciertas limitaciones, debido a que solo se absorbe el 10% del hierro ingerido por vía oral, además de la mala tolerancia gastrointestinal que presentan los pacientes con IC. El hierro parenteral es más eficaz en la corrección de la anemia y la ferropenia que las preparaciones orales⁶⁶.

En los pacientes con DH e IC con fracción de eyección reducida, el hierro oral a dosis altas aumentó en una proporción muy baja las reservas de hierro y no mejoró la capacidad de ejercicio durante 16 semanas⁶⁷. Estos resultados no apoyan el uso de suplementos orales de hierro para tratar la DH en pacientes con IC con fracción de eyección reducida.

Existen diversas presentaciones de hierro para uso intravenoso que difieren en sus características físicas y bioquímicas. El HCM es un complejo férrico con polímeros de hidratos de carbono, el cual se distribuye

rápidamente hacia la médula ósea y se deposita en el hígado y el bazo, con una vida media de 7-12 h y una eliminación renal mínima. Posee un mejor perfil de seguridad y permite administrar dosis mayores de hierro, de hasta 20 mg/kg (máximo 1000 mg por sesión a la semana), con un menor tiempo de infusión, y presenta una baja tasa de eventos adversos graves⁶⁸.

Según los datos aportados por un metaanálisis que incluyó cuatro estudios (FERCARS-01, FAIR-HF, EFFICACY-HF y CONFIRM-HF) con 839 pacientes tratados con HCM en comparación con placebo, hubo una reducción significativa del 41% en la mortalidad de causa cardiovascular y en las hospitalizaciones de causa cardiovascular (riesgo relativo [RR]: 0.59; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.40-0.88; p = 0.009) con el HCM. También se redujeron de manera significativa, en un 59%, las hospitalizaciones

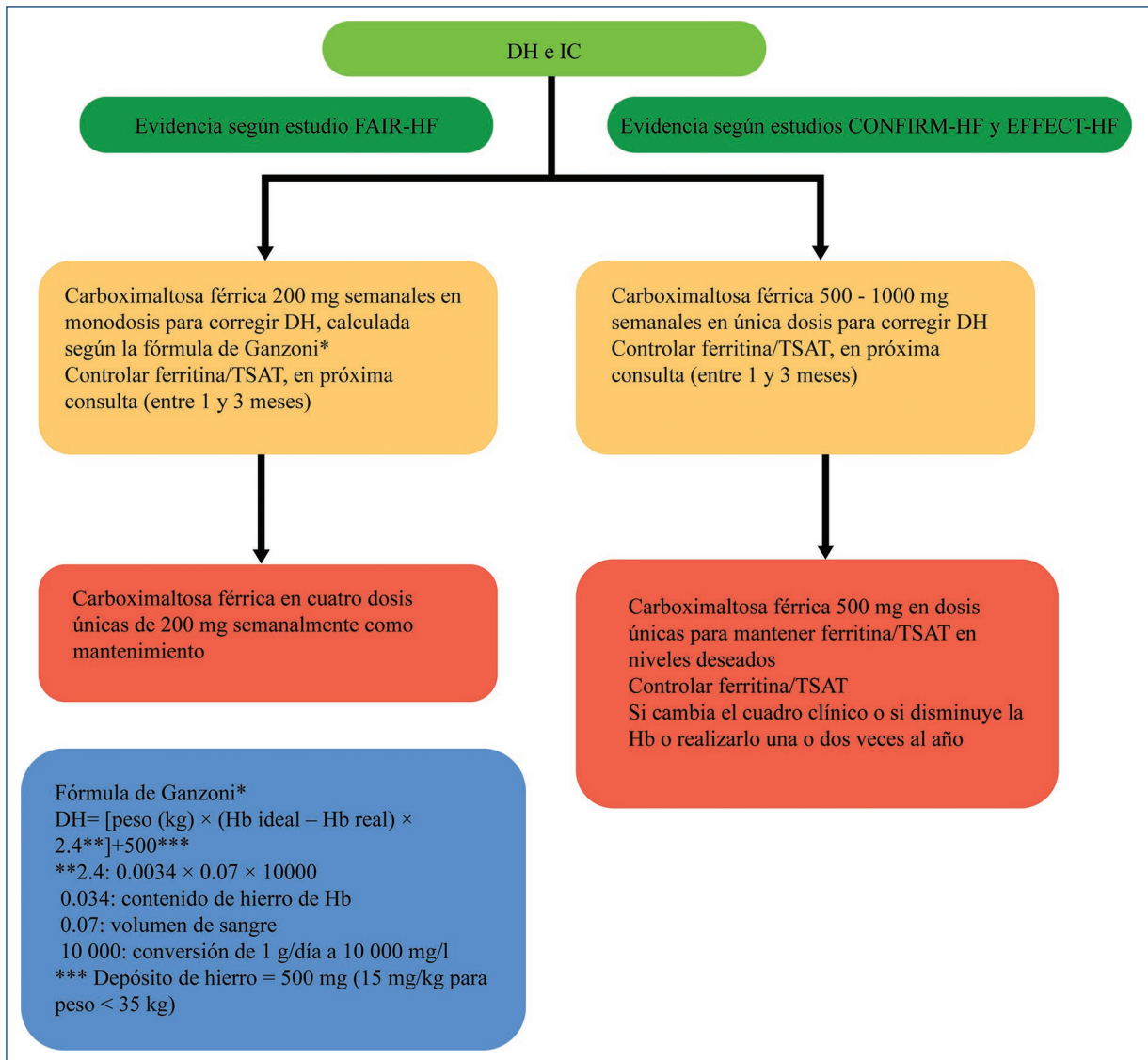


Figura 3. Algoritmo terapéutico de la deficiencia de hierro (DH) en la insuficiencia cardíaca (IC). Hb: hemoglobina; TSAT: saturación de transferrina.

por IC (RR: 0.41; IC95%: 0.23-0.73; $p = 0.003$). En el análisis de seguridad no se reportaron reacciones de hipersensibilidad graves⁶⁹.

Según los protocolos de los estudios FAIR-HF y CONFIRM-HF, existen dos esquemas de tratamiento de la DH:

- 200 mg a la semana hasta corregir el déficit calculado por la fórmula de Ganzoni (déficit de hierro (mg) = peso (kg) × [hemoglobina diana (g/dl) – hemoglobina actual (g/dl)] × 2.4 + 500), seguido de 200 mg al mes como mantenimiento.
- 1000 mg como dosis inicial, más 500 mg a los 7 días en algunos casos según el déficit calculado en la fórmula simplificada, seguidos de 500 mg cada 3 meses.

En ambos casos, la dosis de mantenimiento se basará en los valores del hemograma y la ferrocínica previos a la nueva dosis³⁰.

Las guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología otorgan una recomendación de clase IIa y un nivel de evidencia A al tratamiento con HCM para pacientes con IC con fracción de eyección reducida sintomáticos y DH para aliviar los síntomas y mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, siendo la concentración de Hb reticulocitaria (< 30 pg) el método más confiable para el seguimiento del tratamiento con hierro intravenoso¹⁹.

El estudio AFFIRM-HF⁷⁰ incluyó pacientes hospitalizados con IC aguda asociada a DH y FEVI < 50% que

antes del alta hospitalaria recibieron de manera aleatorizada HCM (558 pacientes) o placebo (550 pacientes), y fueron seguidos por 52 semanas. El punto final primario fue la hospitalización total por IC y la muerte de causa cardiovascular a las 52 semanas (*hazard ratio* [HR]: 0.79; IC95%: 0.62-1.01; $p = 0.059$). Sus resultados mostraron que la hospitalización se redujo de manera significativa (HR: 0.74; IC95%: 0.58-0.94; $p = 0.013$), pero no así la muerte de causa cardiovascular (HR: 0.96; IC95%: 0.70-1.32; $p = 0.809$).

La Sociedad Europea de Cardiología, en sus guías más recientes para el diagnóstico y el tratamiento de la IC aguda y crónica⁷¹, agrega con recomendación de clase IIa y nivel de evidencia B el uso de la frecuencia cardíaca máxima en los pacientes con IC más DH con FEVI < 50% para reducir el riesgo de rehospitalización por IC.

El algoritmo terapéutico propuesto para la DH y la IC se presenta en la [figura 3](#).

Seguimiento

Los síntomas de la IC (fatiga, disnea y edema) son signos clásicos que hay que vigilar, pero además hay que controlar los micronutrientes, como el hierro, cuyo déficit empeora la IC. En el mismo orden de ideas, la DH es la comorbilidad más prevalente en la IC, pues afecta al 50% de los pacientes⁷². Los estudios CONFIRM-HF, FAIR-HF y EFFECT-HF (*Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure*)⁶⁷ demostraron que la administración de HCM por vía intravenosa proporciona beneficios en la capacidad funcional y los síntomas, y disminuye el empeoramiento de la IC.

El estudio IRONOUT-HF (*Iron Repletion effects on Oxygen Uptake in Heart Failure*)⁷³ evaluó el beneficio del hierro por vía oral en la capacidad de ejercicio por 16 semanas en pacientes con IC crónica estables con tratamiento médico, con fracción de eyección < 40%, en clase III-IV de la NYHA, con DH (ferritina < 100 ng/ml, o 100-299 ng/ml y saturación de transferrina < 20%), y con Hb 9-12.5 g/dl en hombres y 9-13.5 g/dl en mujeres. El punto final primario fue el cambio en el consumo máximo de oxígeno, que es la prueba de referencia para determinar la capacidad funcional en la IC. Para la evaluación de parámetros secundarios se realizó: 1) capacidad de ejercicio submáxima, medida por la cinética de captación de oxígeno; 2) eficiencia ventilatoria, medida por la relación entre la ventilación minuto y la producción de CO₂; 3) test de la marcha de 6 minutos; 4) niveles de fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; 5) cuestionario sobre calidad de

vida; y 6) niveles de homeostasia férrica. El estudio no halló diferencia estadísticamente significativa para el punto primario en ambos grupos en cuanto a cambios del consumo máximo de oxígeno, y en los parámetros secundarios tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones

La anemia forma parte de la comorbilidad más frecuente en la IC. Su prevalencia es similar en los pacientes con FE preservada o reducida. Se asocia con mayor sintomatología, empeoramiento de la clase funcional, mayor riesgo de hospitalización por IC y disminución de la supervivencia.

La DH también es una comorbilidad asociada a la IC. Es una causa muy habitual de anemia, pero puede estar presente sin ella, y tiene consecuencias clínicas y pronósticas más desfavorables que la misma anemia.

La terapia con hierro intravenoso en los pacientes con DH mejora los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida, y reduce las hospitalizaciones por IC. Es común que en estos pacientes exista un subdiagnóstico, lo que conlleva un mayor riesgo de múltiples hospitalizaciones y un aumento de la mortalidad.

Dentro del manejo de la IC avanzada, la determinación de la existencia de DH, con o sin anemia, es fundamental para iniciar su tratamiento, con la consecuente mejoría clínica, de calidad de vida y de capacidad funcional. La ferroterapia intravenosa con HCM es la opción más segura y efectiva en estos pacientes, y ha demostrado mejoría clínica, de calidad de vida y de capacidad funcional, además de reducir las hospitalizaciones por IC en el paciente recientemente descompensado o ambulatorio, y está incluida en las guías de tratamiento de la IC con un nivel de recomendación moderado.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Stewart S, Ekman I, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1162309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:573-80.
- Rathi S, Deedwania PC. The epidemiology and pathophysiology of heart failure. *Med Clin North Am*. 2012;96:881-90.
- Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleśkowska-Florek W, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35:2468-76.
- Haehling S. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:827-34.
- Díaz Lazo AV. Factores de pronóstico de mortalidad hospitalaria en pobladores de altura con insuficiencia cardíaca congestiva. *SPMI*. 2016;29:137-44.
- Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. 2001;2:623-6.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991;121:951-7.
- Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Carga de enfermedad de la insuficiencia cardiaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1051-60.
- Martínez J. Insuficiencia cardíaca: nuevos marcadores. *Rev Soc Per Med Intern*. 2002;6(2).
- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:103-11.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107:223-5.
- Cunha GJL, Rocha BML, Menezes Falcao L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: a contemporary review on intertwined conditions. *Eur J Intern Med*. 2018;52:1-7.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
- Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact in the clinical outcomes. *Heart Fail Rev*. 2008;13:387-92.
- He SW, Wang LX. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review. *Congest Heart Fail*. 2009;15:123-30.
- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138:80-98.
- Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1267-76.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-68.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017;23:628-51.
- Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, Dicken B, Dierckx R, Shoab A, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol*. 2016;1:539-47.
- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schon N, Taggesele J, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: the PrEP Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:436-43.
- Perel C, Bevacqua RJ. Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca. *Insuficiencia Cardíaca*. 2016;11:78-97.
- Comin-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1164-72.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872-80.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575-82.e3.
- Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia. *Heart Lung Circ*. 2016;25:209-16.
- de Silva R, Rigby AS, Witte KKA, Nikitin NP, Tin L, Goode K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:391-8.
- Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circ Heart Fail*. 2011;4:599-606.
- Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013;34:816-26.
- Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:827-34.
- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2485-9.
- Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:569-76.
- Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Fløenæs B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:371-8.
- Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(Suppl 1):S4-S8.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116:4754-61.
- Jurkovic T, Abramson J, McClellan WM. Anemia and cardiovascular and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:117-22.
- Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:2232-7.
- Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18:555-9.
- Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1021-8.
- Sica DS. Pharmacotherapy in congestive heart failure: ACE inhibitors and anemia in congestive heart failure. *Congest Heart Fail*. 2000;6:330-2.
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chiasakul T, Korpaisarn S, Erickson SB. Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2015;108:879-84.
- Hughes CM, Woodside JV, McGartland C, Roberts MJ, Nicholls DP, McKeown PP. Nutritional intake and oxidative stress in chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:376-82.
- Lourenço BH, Vieira LP, Macedo A, Nakasato M, Marucci M de FN, Bocchi EA. Nutritional status and adequacy of energy and nutrient intakes among heart failure patients. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:541-8.
- Naito Y, Tsujino T, Fujimori Y, Sawada H, Akahori H, Hirotani S, et al. Impaired expression of duodenal iron transporters in Dahl salt-sensitive heart failure rats. *J Hypertens*. 2011;29:741-8.
- Simpson RJ, McKie AT. Regulation of intestinal iron absorption: the mucosa takes control? *Cell Metab*. 2009;10:84-7.
- Viatte L, Vaulont S. Hcpidin, the iron watcher. *Biochimie*. 2009;91:1223-8.
- Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122:78-86.
- van der Putten K, Jie KE, van den Broek D, Kraaijenhagen RJ, Laarakkers C, Swinkels DW, et al. Hcpidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:943-50.
- Sánchez Godoy P, Sánchez Salinas A, Moraleda Jiménez JM. *Pregrado de Hematología*. 4.ª ed. Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia. Madrid: Luzan; 2017.

51. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al. Hematology: basic principles and practice. 7th ed. Philadelphia, USA: Elsevier; 2018.
52. Kelly A, Munan L. Hematologic profile of natural populations: red cell parameters. *Br J Haematol.* 1977;35:153.
53. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol.* 2016;38(Suppl 1):123-32.
54. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1210-9.
55. González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1159-62.
56. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:1585-94.
57. Dugdale AE. Predicting iron and folate deficiency anaemias from standard blood testing: the mechanism and implications for clinical medicine and public health in developing countries. *Theor Biol Med Model.* 2006;3:34.
58. Spence RK. The economic burden of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6:373-83.
59. Adlbrecht C, Kommata S, Hülsmann M, Szekeres T, Bieglmayer C, Strunk G, et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J.* 2008;29:2343-50.
60. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-23.
61. Means Jr RT. Hepcidin and anaemia. *Blood Rev.* 2004;18:219-25.
62. Schultz IJ, Chen C, Paw BH, Hamza I. Iron and porphyrin trafficking in heme biogenesis. *J Biol Chem.* 2010;285:26753-9.
63. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174:268-75.
64. Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, García-Pinilla JM, González-Franco A, Grau-Amorós J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Medicina Interna sobre el diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp.* 2017;217:35-45.
65. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:329-39.
66. Comín-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J.* 2013;34:30-8.
67. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation.* 2017;136:1374-83.
68. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs.* 2015;75:101-27.
69. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comín-Colet J, Ruschitzka F, et al. Ferric carboxymaltose in iron deficient heart failure patients: a metaanalysis on individual patient data. *Eur Heart J.* 2015;36:494(P2796).
70. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396:1895-904.
71. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
72. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouri CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relations to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1241-51.
73. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRO-NOUT HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:1958-66.

Sociedad Interamericana de Cardiología (CIFACAH-ELECTROSIAC)/Sociedad Latinoamericana de Ritmo Cardíaco (LAHRS): revisión multidisciplinaria sobre el uso apropiado de la terapia de resincronización cardíaca en la insuficiencia cardíaca

Interamerican Society of Cardiology (CIFACAH - ELECTROSIAC)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS): multidisciplinary review on the appropriate use of cardiac resynchronization therapy in heart failure

Juan E. Gómez-Mesa^{1,2,3,4*}, Manlio F. Márquez^{4,5,6}, Marcio Figueiredo^{7,8}, Ana Berni^{4,6,9}, Ana Jerez^{3,4,10}, Elaine Núñez^{3,4,11}, Freddy Pow-Chon^{3,4,12}, Luis F. Pava-Molano^{1,8}, María C. Montes¹³, Stephania Galindo-Coral¹³, Raúl Garillo^{4,6,14}, Walter Reyes-Caorsi^{4,6,15}, Mario Speranza^{3,4,16}

¹Departamento de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ²Facultad de Medicina, Universidad Icesi, Cali, Colombia; ³Interamerican Council of Heart Failure and Pulmonary Hypertension (CIFACAH), Ciudad de México, México; ⁴Interamerican Society of Cardiology (IASC), Ciudad de México, México; ⁵Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México; ⁶Interamerican Council of Electrocardiography and Arrhythmias (ELECTROSIAC); ⁷Departamento de Cardiología, University of Campinas (UNICAMP) Hospital, Campinas, Brasil; ⁸Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), Montevideo, Uruguay; ⁹Departamento de Cardiología, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, México; ¹⁰Departamento de Cardiología, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba; ¹¹Unidad de Electrofisiología, Arritmias y Marcapasos, CEDIMAT, Santo Domingo, República Dominicana; ¹²Departamento de Cardiología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador; ¹³Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ¹⁴Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina; ¹⁵Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, Montevideo, Uruguay; ¹⁶Departamento de Cardiología, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica

Resumen

Los estudios epidemiológicos sugieren que aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) tiene fracción de eyección reducida, mientras que la otra mitad, fracción de eyección (FE) normal. Actualmente, las guías internacionales consideran la duración de QRS mayor a 130 ms, en presencia de disfunción ventricular (FE < 35%), como criterio para selección de pacientes a terapia de resincronización cardíaca (TRC). La TRC ayuda a restaurar la sincronía intraventricular y auriculoventricular, mejorando el rendimiento del ventrículo izquierdo (VI), reduciendo la regurgitación mitral funcional e induciendo la remodelación inversa del VI. Esto se evidencia en el aumento del tiempo de llenado del VI y la fracción de eyección del VI, la disminución de los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI, y la regurgitación mitral y discinesia septal. Como los mecanismos de la disincronía pueden ser heterogéneos, es posible que ninguna medida prediga con exactitud la respuesta a la TRC. Finalmente, la TRC cardíaca ha demostrado progresivamente ser segura y factible, mejora el estado funcional y la calidad de vida, remodela inversamente el VI, disminuye el número de hospitalizaciones, la mortalidad total en pacientes con IC refractaria, la disfunción ventricular izquierda y los trastornos de conducción intraventricular; es una terapia basada en marcapasos para la IC y gracias a la tecnología actual es posible realizar una supervisión remota y segura de casi todos los tipos de dispositivos cardíacos y obtener alertas útiles en la práctica clínica.

Palabras clave: Terapia de resincronización cardíaca. Insuficiencia cardíaca. Fracción de eyección ventricular.

*Correspondencia:

Juan E. Gómez-Mesa
E-mail: juan.gomez.me@fvli.org.co

Fecha de recepción: 09-03-2023
Fecha de aceptación: 13-03-2023
DOI: 10.24875/ACM.23000061

Disponible en internet: 27-04-2023
Arch Cardiol Mex. 2023;93(Supl):39-53
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Epidemiological studies suggest that approximately half of the patients with heart failure (HF) have reduced ejection fraction, while the other half have normal ejection fraction (EF). Currently, international guidelines consider QRS duration greater than 130 ms, in the presence of ventricular dysfunction (EF < 35%), as a criterion for selecting patients for cardiac resynchronization therapy (CRT). CRT helps restore intraventricular and auriculoventricular synchrony, improving left ventricular (LV) performance, reducing functional mitral regurgitation, and inducing reverse LV remodeling. This is evidenced by increased LV filling time and left ventricular ejection fraction, decreased LV end-diastolic and end-systolic volumes, mitral regurgitation, and septal dyskinesia. Because the mechanisms of dyssynchrony may be heterogeneous, no single measure may accurately predict response to CRT. Finally, CRT has been progressively shown to be safe and feasible, improves functional status and quality of life, reversely remodels the LV, decreases the number of hospitalizations, total mortality in patients with refractory HF, LV dysfunction, and intraventricular conduction disorders; is a pacemaker-based therapy for HF and thanks to current technology, safe remote monitoring of almost all types of cardiac devices is possible and provides useful alerts in clinical practice.

Keywords: Cardiac resynchronization therapy. Heart failure. Ventricular ejection fraction.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) corresponde a un defecto de la función cardiaca (de vaciado o de llenado) que conduce a un aumento de las presiones auriculares y síntomas como disnea y edema. Se ha reportado en el Reino Unido que la mortalidad de pacientes hospitalizados por IC alcanza el 9.6%¹. A lo largo del tiempo se ha estudiado ampliamente el riesgo de mortalidad asociado a las anomalías del electrocardiograma². Adicionalmente se ha reportado la variación del pronóstico con la duración del QRS en pacientes con IC y disfunción ventricular izquierda³; por otra parte, se ha resaltado que la duración prolongada del QRS (> 120 ms) como marcador de disincronía ventricular es un predictor independiente de mortalidad en la IC sistólica⁴.

A nivel internacional se publican con regularidad estudios poblacionales que buscan optimizar el diagnóstico y tratamiento de pacientes con IC, uno de los cuales, con gran impacto a nivel mundial, es el Registro Sueco de Insuficiencia Cardiaca (S-HFR)⁵. Otros estudios se han dedicado a reportar la fisiología de la sincronía, con la orientación de la fibra ventricular durante la diástole y la sístole⁶, así como también los mecanismos fisiopatológicos subyacentes la disincronía ventricular⁷. Múltiples investigaciones recientes han demostrado que es posible revertir cambios biomoleculares haciendo uso de la terapia de resincronización cardiaca (TRC). Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, el objetivo de esta revisión multidisciplinaria fue profundizar en el conocimiento sobre el uso apropiado de la TRC en la IC.

Epidemiología de la insuficiencia cardiaca según fracción de eyección del ventrículo izquierdo y QRS

La IC afecta del 1-2% de la población adulta en el mundo occidental, dicha prevalencia se incrementa con la edad, alcanzando hasta el 7-8% en personas mayores de 75 años. Los estudios epidemiológicos sugieren que aproximadamente la mitad de los pacientes con IC tiene fracción de eyección (FE) reducida, mientras que la otra mitad, FE normal o preservada, siendo esta última la forma dominante de IC en adultos mayores, sobre todo en mujeres. En el Reino Unido, más del 70% de los pacientes ingresados con IC aguda tenían FE reducida¹.

En la población general, la prolongación del QRS y/o el bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) está presente el 1% en los adultos y aumenta entre un 5% a 17% a los 80 años, esto asociado a un pronóstico adverso². En IC con FE reducida la prolongación del QRS y/o BRIHH está presente en el 24-47%, lo cual se asocia con un mayor incremento de la mortalidad. En la IC con FE preservada, el BRIHH está presente entre un 8-40%^{3,4}.

En el S-HFR, la prolongación del QRS mayor de 120 ms estuvo presente en el 31% de los pacientes, siendo más frecuente en aquellos con FE reducida. Una vez presente, fue un marcador de riesgo de mortalidad, independientemente de la FE⁵.

Fisiología de la asincronía y fisiopatología de la disincronía

Fisiología de la sincronía

El corazón estructuralmente normal muestra cierto grado de falta de uniformidad en la contracción debido

a su compleja arquitectura espacial y geométrica, donde la orientación de la fibra ventricular se rige principalmente por su ubicación transmural dentro de la pared del miocardio. Las fibras dentro de las regiones epicárdicas y endocárdicas están orientadas a lo largo del eje longitudinal del corazón, mientras que las fibras dentro de la región de la pared media están orientadas circunferencialmente. Esto permite un movimiento contráctil complejo con activación sistólica que implica un movimiento circunferencial y acortamiento longitudinal desde el ápex hasta la base⁶.

Dada la arquitectura heterogénea y compleja de la fibra miocárdica, es necesario que las regiones del corazón se activen eléctricamente de forma temporal, para una función de bombeo más eficiente. Específicamente, la activación eléctrica a través del sistema His-Purkinje produce un frente de onda eléctrico ventricular que inicia en el endocardio y el ápex y termina en el epicardio y la base, resultando en disparidades regionales de la activación eléctrica entre 80-100 ms de inicio a fin. Es esta asociación entre la activación eléctrica y la arquitectura de las fibras miocárdicas lo que permite una eficiente función de bombeo⁷.

El acortamiento inicial del subendocardio provoca una breve rotación en sentido horario del vértice del ventrículo izquierdo (VI) durante la contracción isovolumétrica. La propagación transmural posterior de la activación eléctrica produce un acortamiento simultáneo de las fibras subendocárdicas y subepicardiales. La deformación por torsión de la pared del VI causa un reordenamiento de la fibra que maximiza el engrosamiento de la pared del VI. En particular, la torsión y el cizallamiento de las fibras subendocárdicas también deforman la matriz y dan como resultado el almacenamiento de energía potencial mediante la compresión de proteínas cardiacas como la titina. La energía potencial almacenada en la titina se libera posteriormente durante la diástole, lo que ayuda a la relajación del miocardio y al llenado diastólico.

La secuencia de rotación horaria del vértice del VI coincide con el inicio de la relajación isovolumétrica. Alrededor del 50% de la torsión se completa durante el tiempo de relajación isovolumétrica sin ningún cambio en el volumen del VI. Finalmente, una gran parte de la rotación restante se completa durante la diástole temprana con contribuciones mínimas durante la diástasis y la diástole tardía⁸.

Se ha demostrado que las alteraciones en la precarga, la poscarga y la contractilidad alteran la rotación cardiaca. La relación directamente proporcional entre la torsión y el volumen diastólico final del VI y la

relación inversamente proporcional entre la torsión y el volumen sistólico final ilustran la dependencia del volumen de la torsión del VI. El VI funciona mejor cuando la dispersión regional de contracción y relajación es sincrónica, particularmente en ausencia de anomalías en la conducción.

Fisiopatología de la disincronía

La disincronía en la contracción miocárdica ha sido reconocida como un hallazgo frecuente en pacientes con IC avanzada. Debido a la relación entre la activación eléctrica y la función mecánica, no es sorprendente que la disincronía mecánica intraventricular sea resultado de un patrón de activación eléctrica anormal, o disincronía eléctrica. En pacientes con IC con defectos de la conducción tipo BRIHH o conducción intramiocárdica lenta es frecuente esta disincronía y dan como resultado un retraso regional de la activación eléctrica a nivel de la fibra miocárdica, lo que se traduce en una deficiencia del rendimiento de la función de bombeo del corazón.

Puede existir disincronía del VI en ausencia de activación eléctrica anormal o retrasada. Pacientes con IC sistólica y complejo QRS estrecho pueden presentar disincronía mecánica entre un 30-50% de los casos, mientras que pacientes con IC sin disfunción sistólica tienen evidencia de disincronía. Esto explica porque no toda la disincronía es igual y que la esta puede obedecer a uno o ambos mecanismos^{9,10}.

La disincronía en la IC, sobre todo en pacientes con QRS ancho y patrón de BRIHH, se manifiesta por demoras en el tránsito del frente eléctrico de activación ventricular, y, por tanto, se presenta una contracción retrasada a nivel de los segmentos laterales del VI. De este modo, la sístole de la pared retrasada se genera cuando los segmentos del *septum* interventricular y cara anterior ya están en franca relajación, dando como consecuencia un bombeo inefectivo¹¹.

Como los vectores de fuerza laterales emergen tardíamente y con una dirección y sentido opuesto a los del resto del ventrículo, al apreciar el comportamiento mecánico ventricular con técnicas modernas de imagen aparecen signos clásicos, como el «traqueteo apical» (*rocking apex*). La pérdida de eficiencia causa que el volumen sistólico caiga, al igual que el gasto cardiaco, este último cuando los mecanismos compensatorios empiezan a agotarse y van agravándose otros problemas colaterales, como la aparición y progresión de insuficiencia valvular mitral funcional¹².

La disincronía mecánica del VI puede resultar de una variedad de perturbaciones, que incluyen anomalías de la conducción eléctrica, disfunción sistólica del VI, cicatriz e isquemia. Puede manifestarse como disincronía auriculoventricular, interventricular e intraventricular, que puede afectar la sístole, la diástole o ambas¹³.

Diagnóstico de disincronía ventricular

El BRIHH se encuentra en aproximadamente un tercio de los pacientes con IC y se considera un marcador de disincronía, ya que determina un retraso en la activación eléctrica y mecánica del ventrículo, mientras que la duración de QRS mayor a 120 ms se ha identificado como un predictor de efectos adversos en morbilidad y muerte súbita¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, en el acoplamiento entre la activación eléctrica y la contracción mecánica interactúan mecanismos complejos que hacen de la disincronía ventricular una variable continua con diferentes grados de severidad, tal como ocurre en la cardiopatía isquémica, en donde existen varios segmentos con trastornos de movilidad y por tanto mayor prevalencia de disincronía¹⁷.

Existe también un número considerable de pacientes que electrocardiográficamente tienen QRS normal o ligeramente prolongado que manifiestan disincronía ventricular¹⁸. La disincronía mecánica se determina en función del retraso de activación mecánica en su componente intraventricular e interventricular. Los métodos ecocardiográficos tradicionales para evaluar la disincronía mecánica son modo M, 2D, eco tridimensional y Doppler tisular, así como nuevas técnicas analíticas como *strain rate*, sincronización tisular y *speckle tracking*. De manera general, dichas técnicas evalúan intervalos de tiempos de activación, velocidades sistólicas en distintos segmentos de la pared ventricular, desplazamiento de tejido y deformidad de las fibras¹⁹.

La disincronía interventricular se define como el desacoplamiento en la activación del VI con respecto al derecho. Un retraso mecánico interventricular, es decir, la diferencia de tiempo entre el intervalo preexpulsivo aórtico y pulmonar mayor a 40 ms es indicativo de disincronía interventricular. Esta disincronía se refiere a la activación tardía de un segmento determinado del VI en relación con su pared opuesta: basal septal, lateral, anterior, inferior y posterior. Un retraso en el periodo preexpulsivo izquierdo (intervalo desde el inicio de QRS al inicio de flujo aórtico por Doppler) mayor a 140 ms sugiere disincronía intraventricular. El intervalo en tiempo del desplazamiento sistólico máximo del *septum* interventricular y la pared posterior > 130 ms

es también indicativo de disincronía intraventricular y es también predictor de respuesta a la TRC^{20,21}. Los diferentes métodos para medición de disincronía y sus valores correspondientes se describen en la [tabla 1](#).

Actualmente, las guías internacionales consideran la duración de QRS mayor a 130 ms, en presencia de disfunción ventricular (FE < 35%) como criterio para selección de pacientes a TRC²². En la encuesta Euro-HeartFailure, el 41% de los pacientes con FE < 35% tuvieron duración de QRS > 120 ms, el 7% bloqueo de rama derecha, el 34% BRIHH y otros trastornos de la conducción interventricular y el 17% QRS > 150 ms²³. La evidencia de disincronía mecánica en pacientes con QRS prolongado identifica a un grupo de respondedores de acuerdo con parámetros clínicos y ecocardiográficos; sin embargo es importante considerar que la prevalencia de disincronía mecánica dependerá del método de imagen utilizado, las condiciones de sobrecarga hemodinámica y los trastornos de la función ventricular²⁴.

- El ensayo clínico *Predictors of Response to CRT* (PROSPECT) evaluó la utilidad clínica de varios índices de disincronía mecánica en pacientes con FE < 35% y duración de QRS > 130 ms; sin embargo los resultados evidenciaron gran variabilidad dependiente del operador en la medición de disincronía, con un pobre valor predictivo²⁵.
- El ensayo clínico *Cardiac Resynchronization-Heart Failure* (CARE-HF) incluyó pacientes con QRS > 120 ms además de criterios ecocardiográficos de disincronía intraventricular e interventricular. El subanálisis de datos evidenció que un retraso mecánico interventricular (diferencia en tiempo entre flujo aórtico y pulmonar con Doppler pulsado) mayor de 49 ms fue predictor de respuesta a TRC. También se demostró disminución significativa en mortalidad y hospitalización en pacientes clase funcional (CF) de la *New York Heart Association* (NYHA) III-IV con QRS > 150 ms²⁶. En el caso de pacientes en CF NYHA I-II, la evidencia demuestra disminución de mortalidad y hospitalización en pacientes con QRS prolongado y morfología de BRIHH.
- El análisis de subgrupos preespecificados en los ensayos clínicos *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy* (MADIT-CRT), *Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial* (RAFT), y *Resynchronization Reverses Remodeling In Systolic Left Ventricular Dysfunction* demostraron el mayor beneficio terapéutico en pacientes con QRS > 150 ms; mientras que el impacto en pacientes con QRS

Tabla 1. Parámetros ecocardiográficos de disincronía ventricular

Parámetro de disincronía	Método cuantificación	Valor disincronía
Retraso mecánico interventricular	Diferencia entre PPex-Ao y PPex-Pu, desde inicio de QRS al flujo eyectivo en DP	> 40 ms
Retraso movilidad septo-pared posterior	Modo M, diferencia en desplazamiento máximo de <i>septum</i> interventricular y pared posterior	> 130 ms
Retraso sistólico electromecánico	Doppler tisular. Diferencia en tiempo del inicio de QRS al pico sistólico en paredes ventriculares opuestas	> 40 ms
Retraso pared anteroseptal-posterior (<i>speckle tracking</i>)	Diferencia en tiempo del pico de <i>strain</i> radial en segmento anteroseptal e inferolateral	Diferencia en curvas segmentos opuestos
Índice de retraso por <i>strain</i>	Diferencia en amplitud entre deformación sistólica máxima y deformación al final de la sístole	A mayor índice, mayor gasto de energía
Imagen de sincronización tisular	Análisis automático del retraso electrosistólico en relación con QRS. Se expresa en escala de colores de acuerdo con tiempo de activación	Visualización directa escala color (verde-temprano/rojo-tardío)

DP: doppler pulsado; PPex-Ao: periodo preexpulsivo de la aorta; PPex-Pu: periodo preexpulsivo pulmonar.

de morfología distinta a BRIHH no fue significativo²⁷⁻²⁹. Finalmente, no existe beneficio de TRC en pacientes con QRS < 120 ms, incluso con evidencia ecocardiográfica de disincronía, tal como se demostró en el estudio RethinQ (*Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow QRS*)³⁰.

Con base en lo anterior, la selección de pacientes candidatos a TRC no debe realizarse exclusivamente por criterios de disincronía mecánica, ya que las técnicas de imagen son múltiples y los resultados diversos; sin embargo los parámetros basales de disincronía mecánica son útiles para evaluar la respuesta aguda de la terapia y pueden ser predictores independientes de respuesta favorable a TRC. La determinación de disincronía por parámetros ecocardiográficos también es útil para la optimización de la estimulación BiV, así como para la selección del sitio de mayor retraso al momento del implante³¹. La morfología de BRIHH en pacientes con IC y FEVI severamente disminuida identifica a los pacientes con indicación de TRC, teniendo claro que aquellos con QRS > 150 ms tienen mayor beneficio³².

Terapia de resincronización cardiaca: estudios clínicos

La progresión de IC es el mecanismo de muerte más común entre los pacientes con IC avanzada. La TRC ha demostrado ser segura, mejora el estado funcional y la calidad de vida, remodela inversamente el VI,

disminuye el número de hospitalizaciones, la mortalidad total en pacientes con IC refractaria, la disfunción ventricular izquierda y los trastornos de conducción intraventricular; es una terapia basada en marcapasos para la IC³³.

– El ensayo clínico *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure* (COMPANION) evaluó el efecto de la TRC³⁴. Incluyó pacientes en CF III-IV, con FEVI ≤ 35%, en ritmo sinusal, con un PR ≥ 150 ms y un QRS ≥ 120 ms. El beneficio se concentró en los pacientes que tenían QRS más ancho, esto es, un QRS > 168 ms; en los pacientes con QRS entre 148 y 168 ms hubo tendencia del beneficio, en los pacientes que tenían un QRS ≤ 147 ms prácticamente no hubo diferencia entre el tratamiento médico y el tratamiento de intervención (Tabla 2).

– El estudio CARE-HF³⁵ incluyó pacientes en CF III-IV, con FEVI ≤ 35%, en ritmo sinusal, con un diámetro de fin de diástole > 30 mm. Los pacientes ingresaban con un QRS ≥ 120 ms, y además dos de tres criterios de disincronía mecánica: un periodo preeyectivo aórtico mayor que 140 ms, o un retraso interventricular superior a 40 ms, o un retraso de la pared posterolateral del VI. El estudio CARE-HF incorporó la evidencia de disincronía mecánica en los pacientes con QRS poco ancho. El punto final primario de muerte u hospitalización por causa cardiovascular fue alcanzado por el 55% de los pacientes en tratamiento médico y el 39% de los pacientes con TRC. La muerte como punto final ocurrió en el 30 y 20%,

Tabla 2. Ensayos clínicos

Ensayo clínico	n	Edad (años)	FE (%)	Sexo M (%)	Etiología coronaria	CF NYHA I-II-III-IV (%)	QRS (ms)	Seguimiento (meses)	Mortalidad (%)	p
COMPANION ³⁴	1,250	68	22	67	55	III (84) IV (16)	160	16	TRC (21) TRC+CDI (17) TMO (25)	0.06* 0.003 [†]
CARE-HF ³⁵	813	66	25	73	38	III (93) IV (7)	160	29	TRC (20) TMO (30)	< 0.002
Rethin-Q ³⁰	172	60	25	64	53	III (100)	107	6	No aplica	
REVERSE ³⁶	610	62	26	79	55	I (17) II (83)	153	12	TRC+CDI (2) CDI (2)	NS
MADIT-CRT ³⁷	1,820	65	24	75	55	I (15) II (85)	65 % ≥ 150	29	TRC+CDI (7) CDI (7)	NS
RAFT ³⁸	1,798	66	23	80	66	II (80) III (20)	87	40	TRC+CDI (20) CDI (26)	0.003

*TRC vs. TM.

[†]TRC+CDI vs. TMO.

CARE-HF: ensayo clínico *Cardiac Resynchronization-Heart Failure*; CDI: cardiodesfibrilador implantable; CF NYHA: clasificación funcional de la *New York Heart Association*; FE: fracción de eyección; COMPANION: ensayo clínico *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure*; M: masculino; MADIT-CRT: ensayo clínico *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy*; RAFT: ensayo clínico *Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial*; REVERSE: ensayo clínico *Resynchronization Reverses Remodeling In Systolic Left Ventricular Dysfunction*; TRC: tratamiento de resincronización cardíaca; NS: no significativo; TMO: tratamiento médico óptimo.

respectivamente; la TRC generó una reducción de la mortalidad del 36% (en ambas ramas, un tercio de las muertes fueron súbitas). Se observó más beneficio en los pacientes con QRS ≥ 160 ms, sin diferencia entre coronarios e idiopáticos. El estudio CARE-HF tiene el mérito de haber demostrado que la TRC sin cardiodesfibriladores implantables (CDI) reduce la mortalidad total (Tabla 2).

- Estudio RethinQ³⁰: intentó demostrar que la presencia de un QRS < 130 ms y la presencia de asincronía mecánica (no todos los pacientes con QRS ancho tienen disincronía mecánica, ya que puede verse en pacientes con QRS angosto), mejoran el punto final primario, que es el porcentaje de pacientes que mejoraran 1 ml/kg/minuto el consumo de oxígeno máximo. Como objetivo secundario se consideró mejoría en la calidad de vida y la caminata de seis minutos. A los seis meses no hubo diferencia significativa en el punto final primario ni en los puntos secundarios. Lo único que se evidenció en los pacientes con TRC fue leve mejoría en la capacidad funcional. En un análisis *post hoc* que comparó el 26% de los pacientes con un QRS entre 120 y 130 ms vs. QRS angosto se vio que en los primeros había una mejoría en el consumo de oxígeno. Esto indica que cuanto más ancho es el QRS, mayor es la probabilidad de tener alguna mejoría con la TRC (Tabla 2).

- Estudio REVERSE³⁶: el objetivo del estudio fue si la TRC tenía igual beneficio en CF NYHA I-II. El punto final primario era un *score* clínico que definía si el paciente había empeorado, seguía igual o había mejorado (empeoramiento: muerte, hospitalización o progresión de la enfermedad); el punto final secundario fue la variación en el índice del volumen de fin de sístole del VI a 12 meses. Durante el seguimiento, empeoró el 16% de los pacientes que tenían TRC, frente al 21% de aquellos en los que no estaba funcionando. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa y el estudio REVERSE tuvo resultado negativo (Tabla 2).
- Estudio MADIT-CRT³⁷: demostró la seguridad y eficacia en la colocación y utilización de forma temprana de TRC y CDI (TRC-D) en pacientes con IC asintomáticos o levemente sintomáticos, con FEVI reducida y complejo QRS > 130 ms. Reducción del 34% del riesgo relativo de eventos no fatales, de IC o muerte por alguna causa, en comparación con aquellos a los que se les implantó solo un CDI. Este estudio concluye que la TRC-D reduce la mortalidad en pacientes asintomáticos o con síntomas leves de IC (NYHA I-II), con disfunción del VI y BRIHH (Tabla 2).
- Estudio RAFT³⁸: este estudio evaluó el impacto de la TRC en hospitalizaciones en pacientes asignados

al azar a CDI o TRC-D. La TRC-D reduce significativamente las hospitalizaciones y días de hospitalización en pacientes con IC NYHA clase II-III en comparación con la terapia CDI a pesar del aumento de los ingresos por indicaciones relacionadas con el dispositivo (Tabla 2).

Indicaciones y contraindicaciones de la terapia de resincronización cardiaca

El pronóstico de la IC es generalmente pobre. De los pacientes ingresados en un hospital por IC y FEVI reducida, a pesar del tratamiento médico óptimo (TMO), la mortalidad anual es de alrededor del 20% en pacientes menores de 75 años y del 40% si son mayores de 75 años. El tratamiento de la IC parece mejorar significativamente el pronóstico, incluso la mortalidad, según los criterios de las guías actuales, y solo una pequeña parte de pacientes con IC requieren TRC, esto es, alrededor del 5 al 10%.

La TRC ayuda a restaurar la sincronía intraventricular y auriculoventricular, mejorando el rendimiento del VI, reduciendo la regurgitación mitral funcional e induciendo la remodelación inversa del VI. Esto se evidencia en el aumento del tiempo de llenado del VI y la FEVI, la disminución de los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI, y la regurgitación mitral y discinesia septal. Como los mecanismos de la disincronía pueden ser heterogéneos, es posible que ninguna medida prediga con exactitud la respuesta a la TRC. Está demostrado por diversas técnicas de imagen que el beneficio hemodinámico agudo está asociado tanto con la magnitud de la asincronía mecánica previa al implante, como con el grado de resincronización mecánica durante CRT³⁹.

Si un paciente presenta síntomas y signos de IC con FEVI reducida, antes de proceder a la TRC, algunos aspectos que se deben evaluar son la CF, el tratamiento farmacológico, el ritmo auricular o el tipo de bloqueo de rama y el ancho del QRS.

- CF: los pacientes en CF NYHA III-IV presentan evidencia de los beneficios de la TRC tanto a corto como a largo plazo en términos de CF, caminata de seis minutos, calidad de vida, marcadores sanguíneos, remodelado inverso y mortalidad. Los pacientes con mayor beneficio son aquellos en clase «ambulatoria» III y IV, mientras que los pacientes en clase IV hospitalizados son menos representativos en los ensayos aleatorizados.
- Los pacientes de clase IV tratados con TRC tuvieron una disminución significativa en los criterios de

valoración combinados (hospitalización y mortalidad), pero solo una tendencia en las muertes por IC⁴⁰. Cuatro estudios incluyeron pacientes en clase I-II y mostraron mejoras en la función del VI, hospitalización por IC y mortalidad total³⁸. Los estudios que incluyeron pacientes en clase I (REVERSE³⁶, MADIT-CRT⁴¹) no mostraron una disminución significativa en la mortalidad o la hospitalización por IC. Por lo tanto, las recomendaciones para TRC son pacientes en CF NYHA II, III o IV (ambulatorios).

- Bloqueo de rama izquierda del haz de His: el BRIHH es un requisito para decidir implantar un dispositivo de TRC. Los pacientes con un complejo QRS ancho tienen un peor pronóstico y responden mejor a la TRC. En el estudio MADIT-CRT⁴¹, los pacientes con BRIHH respondieron mejor que aquellos con alteraciones inespecíficas de la conducción intraventricular (IVCD). La mejoría en el compuesto primario de evento de IC y muerte fueron significativamente menores en los pacientes sin BRIHH. Las tasas de mortalidad a los tres años observadas fueron significativamente menores en pacientes con BRIHH (7% BRIHH, 12% BRDHH y 15% IVCD, respectivamente)²⁷.
- Duración del intervalo QRS: la duración del intervalo QRS fue ≥ 120 ms como criterio de inclusión utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados. El análisis de subgrupos en un metaanálisis que evaluó el impacto de la duración del QRS en la eficacia de la TRC mostró que en los pacientes con IC en CF NYHA III-IV, la TRC redujo significativamente la mortalidad por todas las causas o la hospitalización en pacientes con duración del QRS ≥ 150 ms (COMPANION y CARE-HF)^{34,35}. La magnitud del efecto y la certeza del beneficio disminuyeron con una duración más corta de QRS. Además, la mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos tenían morfología de BRIHH, lo que se asoció con un beneficio más pronunciado, en comparación con los pacientes sin BRIHH. El análisis combinado de los ensayos MADIT-CRT³⁷, REVERSE³⁶ y RAFT³⁸ mostró que los pacientes con una duración QRS ≥ 150 ms se beneficiaron más de la CRT⁴². El análisis de subgrupos basado en la morfología del QRS en los ensayos MADIT-CRT³⁷, RAFT³⁸ y REVERSE³⁶ y un metaanálisis de COMPANION³⁴, CARE-HF³⁵, MADIT-CRT³⁷ y RAFT³⁸ sugiere que los pacientes con BRIHH completo mostraron un mayor beneficio en el compuesto de morbilidad/mortalidad por TRC, en comparación con pacientes sin BRIHH⁴³. Con base en esta evidencia, las recomendaciones actuales de clase I se restringieron a pacientes con BRIHH

completo. Strauss et al.⁴⁴ revisaron el término BRIHH y propusieron los criterios para diagnosticar un BRIHH verdadero: la anchura del QRS debe ser ≥ 130 ms para las mujeres y ≥ 140 ms para los hombres, junto con muescas o borrosidad en el QRS medio en ≥ 2 derivaciones contiguas.

A continuación se presentan las recomendaciones para TRC²²:

- Pacientes con IC (clase II, III, IV ambulatoria) + FEVI $\leq 35\%$ + ritmo sinusal + TMO
 - BRIHH + QRS ≥ 150 ms: IA (clase y LOE)
 - BRIHH + QRS 130-149 ms: IB
 - Sin BRIHH + QRS ≥ 150 ms: IIa B
 - Sin BRIHH + QRS 130-149 ms: IIb B
- Marcapasos *de novo* (bloqueo auriculoventricular [AV] o fibrilación auricular [FA] lenta + disfunción VI: IA.
- Pacientes con IC (clase II, III, IV ambulatoria) + FEVI $\leq 35\%$ + FA + TMO + SR esperada + QRS ≥ 130 ms: IIa.
- IC desarrollada después del implante de un marcapasos/CDI + disfunción del VI + % de estimulación del ventrículo derecho (VD) alto + TMO: IIb B.
- QRS < 130 ms: III (contraindicado).

Terapia de resincronización cardiaca en poblaciones especiales

La TRC ha demostrado mejorar la sobrevida y disminuir el riesgo de hospitalizaciones en pacientes con IC y FE disminuida, no obstante, merecen mención particular los resultados en poblaciones especiales.

Mujeres

La evidencia muestra que el sexo femenino es un predictor independiente de respuesta favorable a la TRC, sin embargo existe una tendencia global a la subutilización de dispositivos de alta energía en mujeres por factores no bien definidos⁴⁵. Los metaanálisis sobre el impacto de la terapia por diferencia de sexo demuestran de manera consistente una disminución de mortalidad por cualquier causa en mujeres. El subanálisis relacionado con sexo en MADIT-CRT mostró un menor riesgo de muerte por arritmias (taquicardia ventricular/fibrilación ventricular) en mujeres con cardiopatía isquémica; no obstante, quienes reciben una terapia apropiada del CDI, tienen significativamente mayor mortalidad poschoque en comparación con su contraparte masculina.

Por otro lado, se observó una disminución del 70% en eventos relacionados con IC y reducción de riesgo de muerte del 72% en mujeres^{46,47}. En el estudio REVERSE³⁶ los resultados más relevantes fueron el remodelado inverso y el mayor tiempo a la primera hospitalización por IC en pacientes con TRC; el efecto en remodelado inverso es significativamente mejor en mujeres en comparación con hombres^{48,49}. A pesar de ello, la evidencia muestra una clara subutilización de la terapia.

En los ensayos clínicos europeos, únicamente el 24% de los pacientes que recibieron TRC fueron mujeres, mientras que en estudios norteamericanos la proporción de mujeres corresponde al 22-26%, a pesar de que el beneficio de la terapia es independiente al sexo^{50,51}. El registro *Improve the Use for Evidence-Based Heart Failure Therapies* (IMPROVE-HF), demostró que el uso de TRC y/o CDI mejora significativamente la sobrevida en mujeres, específicamente en términos de rehospitalización y remodelado ventricular⁵². Los factores clínicos relacionados con dicho fenómeno son la presencia de BRIHH, IC de origen no isquémico y mayor uso de betabloqueadores. Por otro lado, en hombres es más frecuente la coexistencia de enfermedad renal crónica, FA y morfología de QRS distinta a rama izquierda, siendo todos ellos factores relacionados con mala respuesta a la terapia.

Ancianos

La TRC ha demostrado beneficios clínicos en la población mayor de 75 años a pesar de las múltiples comorbilidades como diabetes, hipertensión y FA. La mejoría en síntomas, duración de QRS y FEVI es similar a la observada en pacientes jóvenes⁵³. El riesgo de complicaciones es similar tanto en octogenarios como en cohortes de menor edad, la mejoría clínica y sintomática es significativa en pacientes de mayor edad^{10,54}. El análisis de subgrupos de pacientes mayores de 80 años en cinco ensayos clínicos muestra una tendencia al aumento de neumotórax relacionado con el implante, por lo que proponen como técnicas para disminución de riesgo el uso de ultrasonido para acceso vascular, punción de vena cefálica o axilar como sitio alternativo a la vena subclavia⁵⁵.

El análisis *post hoc* del estudio CARE-HF (TRC vs. TMO en CF NYHA III-IV, QRS ancho) describe el efecto de la TRC en la subpoblación de pacientes mayores de 70 años; al final del seguimiento el índice de mortalidad fue del 30.6% en el grupo TRC vs. 48.3% con TMO ($p = 0.002$), lo que demuestra beneficios

consistentes con los observados en la población de pacientes más jóvenes en cuanto a mortalidad por cualquier causa⁵⁶.

Es importante considerar que la fragilidad del paciente geriátrico tiene un impacto directo en la supervivencia y rehospitalización por IC, y es también un factor independiente de no respuesta a la TRC. Las escalas de fragilidad que evalúan condiciones asociadas como debilidad muscular, actividad física, pérdida de peso y deterioro cognitivo son útiles para identificar a los pacientes que requieren optimización de sus condiciones generales previas al implante y aquellos en quienes la TRC pudiera ser inapropiada^{57,58}.

Clase funcional NYHA I

El uso de TRC en pacientes con IC menos severa ha sido controvertido, la mejoría en calidad de vida ha sido moderada y no se ha demostrado disminución en la mortalidad por cualquier causa o por IC en pacientes CF NYHA I. Los ensayos clínicos aleatorizados REVERSE³⁶, MADIT-CRT³⁷ y RAFT³⁸ incluyeron cerca de 5,000 pacientes con IC ligeramente sintomática (NYHA I-II) para valorar efecto de la TRC en remodelado reverso y morbimortalidad. En el análisis del subgrupo en MADIT-CRT³⁷ se observó el mayor beneficio clínico en pacientes CF NYHA II con duración de QRS mayor a 150 ms y morfología de BRIHH, mientras que en pacientes de las mismas características en CF NYHA I (18% de la población) no se encontró diferencia significativa. Por otra parte, el estudio REVERSE³⁶ demostró de manera contundente el efecto de remodelado reverso, definido como disminución en volumen telesistólico, telediastólico e incremento en FEVI, en pacientes CF NYHA I-II con FEVI < 40%. El remodelado inverso se relacionó con un tiempo prolongado de la primera hospitalización por IC. Cabe mencionar que el 15% de los pacientes incluidos en el estudio se encontraron en CF NYHA I⁴⁸.

Finalmente, los metaanálisis de COMPANION³⁴, CARE-HF³⁵, MADIT-CRT³⁷ y RAFT³⁸ demuestran el mayor beneficio de CRT en el grupo de QRS ancho y morfología de BRIHH, en cuanto a reducción de riesgo de muerte y hospitalización por IC. La evidencia para recomendación de TRC en pacientes en CF NYHA I aún no es concluyente, por lo que la indicación se extiende únicamente a pacientes sintomáticos⁵⁹.

Fibrilación auricular

La coexistencia de FA e IC incrementa la mortalidad y es causa frecuente de exacerbación de los

síntomas^{60,61}. Algunos estudios observacionales sugieren que la FA persistente o permanente limita los beneficios clínicos de la TRC debido a la ausencia de sincronía atrioventricular y a la supresión de la resincronización cardiaca por FA con respuesta ventricular rápida. El estudio RAFT incluyó 229 pacientes con FA permanente con criterios para TRC, sin embargo no se demostró reducción de riesgo en desenlace primario (muerte y rehospitalización por IC) en este subgrupo⁶².

El estudio *Multisite Simulation in Cardiomyopathy* (MUSTIC), ensayo clínico prospectivo y aleatorizado en pacientes con FA e IC severa, demostró que en pacientes con estimulación BiV > 85% del tiempo hubo mejoría significativa en CF a un año de seguimiento, por lo que el control de la respuesta ventricular es fundamental para asegurar la TRC⁶³. La ablación del nodo AV tiene como objetivo el control definitivo de la frecuencia ventricular y puede considerarse en pacientes sintomáticos con frecuencia cardiaca > 110 lpm a pesar de TMO; sin embargo, esta estrategia requiere estimulación permanente²².

Varios estudios han demostrado la superioridad de TRC en comparación con estimulación permanente del VD postablación del nodo AV en pacientes con IC moderada a severa y duración de QRS > 120 ms^{64,65}. La ablación del nodo AV tiene como objetivo asegurar la estimulación BiV > 99% y mantener el efecto benéfico de la resincronización cardiaca. Algunos metaanálisis comparan los beneficios de TRC en pacientes en ritmo sinusal con aquellos en FA. De manera general, los pacientes con FA tienen cambio en la FEVI similar a los de ritmo sinusal, no obstante, la mejoría en CF, caminata de seis minutos y calidad de vida es menor; la mortalidad por cualquier causa y el riesgo de no respuesta a TRC es mayor⁶¹.

Población pediátrica

La TRC en la población pediátrica implica todo un reto, ya que los criterios comunes para TRC (BRIHH, duración QRS > 120 ms y FEVI disminuida) son poco frecuentes, mientras que predominan las cardiopatías congénitas con anatomías complejas, cambios hemodinámicos y extensas zonas de fibrosis. La evidencia sobre el beneficio de la TRC en niños y adolescentes se limita a experiencia de centros, reporte de casos, sin grandes ensayos clínicos aleatorizados, por lo que no existen consensos o guías para el uso de TRC en niños⁶⁶.

La indicación más frecuente para TRC en el grupo pediátrico es la disincronía secundaria a estimulación permanente (42-77%); sin embargo, otras entidades descritas son la disfunción ventricular izquierda por miocardiopatía dilatada primaria; disfunción de VD sistémico asociada a cardiopatías congénitas (12-33%) tales como trasposición corregida de grandes arterias y procedimiento quirúrgico de Mustard o Senning. Finalmente, se encuentran los pacientes con ventrículo único disfuncional que son tratados quirúrgicamente con procedimiento de Fontan o derivación cavo-pulmonar total^{67,68}.

Aunque la tasa de complicaciones al momento del implante es similar a la de la población adulta (10-29%), es frecuente la falla o desplazamiento del electrodo (8-12% de los casos) debido principalmente a la complejidad anatómica del caso⁶⁹. En el paciente pediátrico es común el abordaje mixto, que incluye implante de electrodos epicárdicos vía minitoracotomía, con el implante adicional de sistemas transvenosos, previa valoración individualizada de las características anatómicas, diámetro de la vena y superficie corporal.

A diferencia del paciente adulto, en donde la selección para la terapia es la disincronía eléctrica (QRS > 120 ms con morfología de BRIHH), en la población pediátrica existe discordancia entre asincronía eléctrica y mecánica. Hasta en el 65% de los casos es posible demostrar disincronía mecánica mediante técnicas ecocardiográficas y otros métodos de imagen a pesar de tener duración promedio de QRS < 100 ms, lo que sugiere que esta población puede beneficiarse de la TRC aun en presencia de QRS estrecho⁷⁰.

Por otro lado, la CF NYHA III-IV a pesar de TMO no es un criterio de selección de candidatos a TRC en paciente pediátrico. La CF avanzada al momento del implante es un predictor independiente de mal pronóstico, mientras que en niños en CF NYHA I-II existe una respuesta favorable en cuanto a remodelado ventricular⁷¹.

Los resultados del efecto de la TRC en niños son variables debido a las variantes anatómicas propias de cada enfermedad. En un estudio multicéntrico que incluyó 103 niños con cardiopatía congénita, el resultado de la TRC fue disminución del ancho de QRS, incremento en la FE del ventrículo sistémico y sobrevida del 95% a un seguimiento a casi cinco meses⁷². La tasa de respuesta a la terapia varía del 32 al 76% dependiendo de los puntos primarios establecidos, se ha reportado mejoría en la FE de ventrículo sistémico hasta en el 76% de los casos y mejoría en CF NYHA en el 65% de los pacientes. En el subgrupo de pacientes con VD sistémico, el 75% muestra mejoría en su CF. Finalmente, el ventrículo único constituye la variante menos frecuente

de las cohortes y existe mejoría de CF en el 30-50% de los casos⁶⁶. A pesar de las variantes anatómicas y alteraciones hemodinámicas propias de la población pediátrica con cardiopatías congénitas, la TRC parece ser un tratamiento prometedor para la IC, aunque los criterios de selección para implante deben adecuarse a las diferentes presentaciones anatómicas.

Terapia de resincronización cardiaca: complicaciones perioperatorias

Usando la definición de complicación perioperatoria como un evento que ocurre entre el día del procedimiento y los 30 días siguientes, que requiere tratamiento médico, corrección invasiva o el uso de fluidos intravenosos, se ha estimado que las principales complicaciones relacionadas con la TRC son:

- Fracaso en la implantación exitosa del cable del VI (4.5-8.5%).
- Desprendimiento del cable del VI, incluida la pérdida de captura (2.8-6.9%).
- Estimulación extracardiaca (0.8-4%).
- Hematoma de bolsillo (1.3-3.3%).
- Disección del seno coronario (0.5-2.1%).
- Perforación o taponamiento cardiaco (0.3-2.1%).
- Hemotórax/neumotórax (0.4-1.7%).
- Bloqueo cardiaco completo (0.3-1%).
- Exacerbación de la IC (0.4%).
- Muerte (0.1-0.3%).

La tasa de complicaciones ha disminuido del 28% al inicio de la técnica, al 4% en la práctica reciente, debido a un mejor conocimiento, experiencia y mejoras tecnológicas⁷³. Algunas de las complicaciones comunes mencionadas anteriormente, como la imposibilidad de implantar el cable del VI, suelen conducir a otros intentos para lograr la resincronización. El implante quirúrgico directo al epicardio o el implante endocárdico por abordaje transeptal agrega nuevas posibilidades de complicaciones. La estimulación extracardiaca es la captura del nervio frénico, principalmente con el cable del VI. El bloqueo AV completo generalmente es causado por un bloqueo de rama derecha (BRD) mecánico en un paciente con BRIHH anterior, y la exacerbación de la IC puede ocurrir debido a la posición supina, dolor, miedo, sobrecarga de líquidos o un paciente previamente descompensado. Otras complicaciones tienen una explicación mecánica. En 2017 se reportaron las complicaciones de 439,010 pacientes que se sometieron a implantes de dispositivos de TRC realizados en EE.UU. entre 2003 y 2013. De ellos, el 6.1% tuvo al menos una complicación. Los predictores de estas complicaciones fueron edad

mayor de 65 años y sexo femenino (*odds ratio* [OR]: 1.19). Por el contrario, el ingreso electivo para implante fue un factor protector (OR: 0.61)⁷⁴.

En resumen, las complicaciones son frecuentes y existen algunas condiciones predisponentes que debemos tener en cuenta.

Terapia de resincronización cardiaca: seguimiento

A medida que más y más personas viven más tiempo con enfermedades cardíacas, los marcapasos permanentes, los CDI y los dispositivos de TRC se implantan con mayor frecuencia. Es importante realizar visitas de seguimiento para probar los dispositivos, con el fin de asegurar el correcto funcionamiento del sistema y obtener mejores resultados clínicos.

El objetivo del seguimiento después del implante es lograr la máxima mejoría del estado clínico, en una fina colaboración entre el equipo de electrofisiología y de IC. Se ha estimado que alrededor del 30% de los pacientes no responden a la TRC y el 40% no alcanza signos ecocardiográficos de remodelado inverso^{75,76}.

Los objetivos principales en las visitas de seguimiento ambulatorio son:

- Evaluación clínica, de laboratorios y titulación farmacológica.
- Revisión del dispositivo con optimización de sus parámetros.
- Seguimiento ecocardiográfico.

La evaluación clínica permitirá confirmar o no la respuesta a la TRC. El tratamiento farmacológico debe revisarse y titularse hasta las dosis máximas recomendadas. El ecocardiograma evaluará los cambios en la FEVI, el tamaño de las cámaras, la remodelación inversa y, en algunos centros, se puede utilizar para optimizar la resincronización.

Los pacientes deben ser seguidos al menos cada seis meses después de una visita inicial (que se debe realizar en los primeros dos meses posteriores al implante):

- Para pacientes estables con marcapasos o CDI, el seguimiento puede ser presencial o remoto según el protocolo local, pero al menos un seguimiento por año debe ser presencial.
- La frecuencia de las visitas de seguimiento puede aumentar en determinadas situaciones clínicas (batería agotada o sospecha de infección del dispositivo).

La interrogación del dispositivo está destinada a comprobar la integridad del sistema, el estado de la batería, las ondas detectadas, el umbral de los cables, las impedancias, las frecuencias mínima y máxima, los

intervalos AV (detectados y estimulados) y los intervalos VV. Como la incompetencia cronotrópica es frecuente, debe abordarse si el paciente necesita que se active la respuesta de frecuencia. Debe prestarse especial atención a la presencia de arritmias cardíacas como FA o latidos ventriculares prematuros frecuentes, ya que pueden disminuir la resincronización y empeorar la IC.

Además, existen algoritmos que optimizan el dispositivo automáticamente. La monitorización remota es una opción valiosa para detectar alertas por pérdida de resincronización, arritmias, daño en la integridad del dispositivo o detección temprana de IC. Debe intentarse buscar el 100% de estimulación BiV sostenida y eficaz para lograr la respuesta a la TRC. Un estudio informó una reducción del 44% en el criterio de valoración compuesto de mortalidad y hospitalización por IC en pacientes que recibieron del 93 al 100% de estimulación BiV en comparación con menos estimulación⁷⁷.

Durante varias décadas, la evaluación de seguimiento de los dispositivos cardíacos electrónicos implantables ha requerido una evaluación en el consultorio para evaluaciones periódicas del dispositivo. La tecnología actual ha evolucionado para permitir la supervisión remota segura de casi todos los tipos de dispositivos y proporciona alertas útiles en la práctica clínica, incluso si no son tan completas como una evaluación de los dispositivos en el consultorio. Para la mayoría de los pacientes, gran parte de las evaluaciones de seguimiento de los dispositivos implantables se pueden realizar en persona o de forma remota^{78,79}. Después del control postimplantación inmediato, se debe realizar una primera visita personal entre semanas y tres meses después de la implantación, idealmente, una visita personal por año (otras evaluaciones de seguimiento se pueden realizar en persona o de forma remota en caso de estar disponibles). En general, una estrategia para monitorear e interrogar dispositivos de forma remota parece ser tan segura y efectiva como una estrategia que incluye visitas al consultorio dos veces al año⁸⁰⁻⁸².

En el seguimiento el objetivo es obtener el máximo aprovechamiento del dispositivo por medio del control de factores de riesgo, TMO y optimización de la TRC, la cual debe ser planeada cuidadosamente por el equipo del corazón (que incluye los especialistas en cardiología, electrofisiología e IC).

Indicaciones de TRC de las guías clínicas internacionales

Las recomendaciones de la Sociedad Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología (AHA/

Tabla 3. Recomendaciones de la AHA/ACC 2013

Clase	Nivel de evidencia	Recomendación
Clase I	A	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, BRIHH con QRS > 150 ms, CF NYHA III–IV (ambulatoria), con TMO
	B	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, QRS > 150 ms sin patrón de BRIHH, CF NYHA II, con TMO
Clase IIa	B	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, BRIHH con QRS entre 120 y 149 ms, CF NYHA III–IV (ambulatoria), con TMO – FEVI < 35%, FA, si el paciente requiere estimulación ventricular o cumple con los criterios para TRC, o será sometido a ablación del nodo AV u otra terapia de control de frecuencia que permita una estimulación ventricular cercana al 100%
	C	– FEVI < 35%, en TMO, que será sometido a implante o recambio de su generador y se prevé un% de estimulación ventricular > 40%
Clase IIb	B	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, QRS entre 120 y 149 ms sin patrón de BRIHH, CF NYHA III–IV (ambulatoria), con TMO – FE < 35%, ritmo sinusal, QRS > 150 ms sin patrón de BRIHH, CF NYHA II, con TMO
	C	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, etiología isquémica de la IC, BRIHH con QRS > 150 ms, CF NYHA I, con TMO
Clase III	B	– CF NYHA I–II, QRS < 150 ms sin patrón de BRIHH
	C	– Pacientes con comorbilidades que permiten predecir una sobrevida < 1 año

AHA: Sociedad Americana del Corazón; ACC: Colegio Americano de Cardiología; AV: auriculoventricular; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; CF: clase funcional; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; CF NYHA: clasificación funcional de la *New York Heart Association*; TMO: tratamiento médico óptimo; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: tratamiento de resincronización cardiaca.
Adaptada de Yancy et al. 2013⁸³.

ACC⁸³ se presentan en la [tabla 3](#) y las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)²² se presentan en la [tabla 4](#).

Similitudes y diferencias entre las guías clínicas europeas y norteamericanas de insuficiencia cardiaca

Similitudes⁸⁴

– TRC:

- FEVI ≤ 35%, CF II-IV, BRIHH con QRS ≥ 150 ms.
- FEVI ≤ 35%, FA, si el paciente requiere estimulación ventricular o cumple con los criterios para TRC, o será sometido a ablación del nodo AV u otra terapia de control de frecuencia que permita una estimulación ventricular cercana al 100%.

– CDI:

- FEVI ≤ 35%, CF II-III (NYHA) o CF II con FEVI ≤ 30% en TMO.
- Prevención secundaria.

Diferencias

– TRC:

- FEVI ≤ 35%, QRS ≥ 150 ms, sin patrón de BRIHH.
 - ACC/AHA: clase IIa en CF III, IIb en CF II.

▪ ESC: clase IIa.

- FEVI ≤ 35%, BRIHH con QRS intermedio.

▪ ACC/AHA: clase IIb (QRS 120-149 ms).

▪ ESC: clase I (QRS 130-149 ms).

- FEVI ≤ 35%, QRS intermedio, sin patrón de BRIHH.

▪ ACC/AHA: clase III.

▪ ESC: clase IIb.

- QRS < 130 ms.

▪ ACC/AHA: no mencionado.

▪ ESC: clase III.

– CDI:

- Previo al recambio del dispositivo el paciente debe ser cuidadosamente reevaluado por un cardiólogo experimentado debido a que la situación clínica y los objetivos de su manejo pueden haber variado.

▪ ACC/AHA: no mencionado.

▪ ESC: clase IIa.

– Antes de los 40 días de un infarto agudo de miocardio:

- ACC/AHA: no mencionado.

- ESC: clase III.

Conclusiones

La IC es una enfermedad prevalente en Latinoamérica y en todo el mundo. Un número considerable de

Tabla 4. Recomendaciones de la ESC 2016

Clase	Nivel de evidencia	Recomendación
Clase I	A	<ul style="list-style-type: none"> – FEVI < 35%, ritmo sinusal, BRIHH con QRS > 150 ms, con IC sintomática a pesar de TMO – FEVI < 35%, ritmo sinusal, BRIHH con QRS entre 130 y 150 ms, con IC sintomática a pesar de TMO – Se prefiere TRC más que estimulación unicameral en pacientes con IC con FEVI reducida, cualquiera que sea su clase funcional, con bloqueo AV de alto grado e indicación de estimulación ventricular, incluyendo pacientes con FA
Clase IIa	B	<ul style="list-style-type: none"> – FEVI < 35%, ritmo sinusal, QRS > 150 ms sin patrón de BRIHH, sintomáticos a pesar de TMO – FEVI < 35%, CF NYHA III–IV a pesar de tratamiento médico óptimo, FA y QRS > 130 ms concomitantemente con una estrategia que asegure la estimulación ventricular o se espera que el paciente retome ritmo sinusal
Clase IIb	B	<ul style="list-style-type: none"> – FE < 35%, ritmo sinusal, QRS entre 130 y 149 ms sin patrón de BRIHH, sintomáticos a pesar de TMO – Considerar para <i>upgrade</i> a TRC a pacientes con IC con FE reducida, portadores de un marcapasos o CDI, que empeoran su sintomatología a pesar de TMO, y que tienen un alto% de estimulación ventricular derecha. No debe aplicarse en caso de IC estable
Clase III	A	<ul style="list-style-type: none"> – Pacientes con QRS < 130 ms

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; CDI: cardiodesfibrilador implantable; FA: fibrilación auricular; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FE: fracción de eyección; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; CF NYHA: clasificación funcional de la *New York Heart Association*; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: tratamiento de resincronización cardiaca. Adaptada de Ponikowski et al. 2016².

pacientes con IC presentan QRS prolongado. La TMO o la terapia médica dirigida por pautas es la piedra angular del tratamiento para disminuir o retrasar la progresión de la enfermedad. Existe mucha evidencia clínica que indica que la TRC en aquellos pacientes que reciben TMO mejora la calidad de vida disminuyendo la hospitalización y la mortalidad.

Los beneficios eléctricos de la TRC se pueden obtener por medio de diferentes mecanismos, incluida la restauración de la asincronía intraventricular y auriculoventricular, la mejora del rendimiento del VI, la reducción de la regurgitación mitral funcional y la inducción de la remodelación inversa del VI, lo que lleva a un aumento del tiempo de llenado del VI y de la FEVI, disminuyendo los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI, la insuficiencia mitral y discinesia septal.

La TRC está disponible en todos los países de Latinoamérica, ya sea en el sistema de salud público, privado o mediante donaciones. Con base en la disponibilidad de esta terapia y su costo variable según el país, depende de los médicos indicar esta terapia en el paciente adecuado que recibe el TMO. Este documento contribuirá a optimizar el uso actual de esta terapia avanzada (TRC) en todos los países de Latinoamérica, ayudando a los médicos a identificar las terapias adecuadas y los pacientes adecuados, con el fin de obtener los mejores resultados evidenciados en los ensayos clínicos.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Donkor A, McDonagh T, Hardman S. National Heart Failure Audit April 2014-March 2015 [Internet]. Londres: Healthcare Quality Improvement Partnership; 2016 [consultado: 25 April 2017]. Disponible en: <https://www.hqip.org.uk/resource/national-heart-failure-audit-2014-2015/#.ZDad-G3ZByUk>
2. Rautaharju PM, Ge S, Nelson JC, Marino Larsen EK, Psaty BM, Furberg CD, et al. Comparison of mortality risk for electrocardiographic abnormalities in men and women with and without coronary heart disease (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2006;97(3):309-15.
3. Fosbøl EL, Seibaek M, Brendorp B, Torp-Pedersen C, Køber L; Danish Investigations and Arrhythmia on Dofetilide (Diamond) Study Group. Prognostic importance of change in QRS duration over time associated with left ventricular dysfunction in patients with congestive heart failure: the DIAMOND study. *J Card Fail.* 2008;14(10):850-5.
4. Danciu SC, Gonzalez J, Gandhi N, Sadhu S, Herrera CJ, Kehoe R. Comparison of six-month outcomes and hospitalization rates in heart failure patients with and without preserved left ventricular ejection fraction and with and without intraventricular conduction defect. *Am J Cardiol.* 2006;97(2):256-9.

5. Jonsson A, Edner M, Alehagen U, Dahlström U. Heart failure registry: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(1):25-31.
6. Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res.* 1969;24(3):339-47.
7. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace.* 2009;11(Suppl 5):v10-v14.
8. Bertini M, Sengupta PP, Nucifora G, Delgado V, Ng AC, Marsan NA, et al. Role of left ventricular twist mechanics in the assessment of cardiac dyssynchrony in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(12):1425-35.
9. Haghighi M, Bagherzadeh A, Fazelifar AF, Haghighi ZO, Esmailzadeh M, Alizadeh A, et al. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(5):616-22.
10. Wang J, Kurrelmeyer KM, Torre-Amione G, Nagueh SF. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(1):88-96.
11. Trainini JC, Elencajaj B, López Cabanillas N, Herreros J, Lago NE, Lowenstein JA, et al. Fundamentos de la nueva mecánica cardiaca: la bomba de succión. *Rev Argent Cardiol.* 2016;84:73.
12. Gyalai Z, Jeremiás Z, Baricz E, Rudzik R, Dobreau D. Echocardiographic evaluation of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Technol Health Care.* 2016;24(Suppl 2):S587-92.
13. Soman P, Marwick TH. Left Ventricular Dyssynchrony: Prognostic Marker or Disease Mechanism? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(7 Pt 1):1227-9.
14. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(12):2183-92.
15. Witt CM, Wu G, Yang D, Hodge DO, Roger VL, Cha YM. Outcomes With Left Bundle Branch Block and Mildly to Moderately Reduced Left Ventricular Function. *JACC Heart Fail.* 2016;4(11):897-903.
16. Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm.* 2012;9(8 Suppl):S3-S13.
17. Nagueh SF. Mechanical dyssynchrony in congestive heart failure: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(1):18-22.
18. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J.* 2004;25(7):571-8.
19. Galli E, Leclercq C, Donal E. Mechanical dyssynchrony in heart failure: Still a valid concept for optimizing treatment? *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(1):60-8.
20. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J.* 2006;27(11):1270-81.
21. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1615-22.
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
23. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24(5):442-63.
24. Marek J, Gandalovicova J, Kejrova E, Psenicka M, Linhart A, Palecek T. Echocardiography and cardiac resynchronization therapy. *Cor et Vasa.* 2016;58: e340-e351.
25. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117(20):2608-16.
26. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):628-34.
27. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 2011;123(10):1061-72.
28. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation.* 2012;126(7):822-9.
29. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2011;154(6):401-12.
30. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2461-71.
31. Naqvi TZ. Echocardiography-guided biventricular pacemaker optimization. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(11):1168-80.
32. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2013;15(8):1070-118.
33. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2003;289(6):730-40.
34. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
35. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.
36. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1834-43.
37. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-38.
38. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385-95.
39. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, Sinha AM, Franke A, Salo R, et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:536-45.
40. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation.* 2007;115:204-12.
41. Breithardt G. MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy): cardiac resynchronization therapy towards early management of heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30(21):2551-3.
42. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2011;171:1454-62.
43. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2012;163(2):260-7.e3.
44. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2011;107:927-34.
45. Zaborovskaja S, Gadler F, Braunschweig F, Ståhlberg M, Hörnsten J, Linde C, et al. Women have better long-term prognosis than men after cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2012;14(8):1148-55.
46. Tompkins CM, Kutyla V, Arshad A, McNitt S, Polonsky B, Wang PJ, et al. Sex Differences in Device Therapies for Ventricular Arrhythmias or Death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(8):862-71.
47. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):813-20.
48. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(20):1837-46.
49. Yin FH, Fan CL, Guo YY, Zhu H, Wang ZL. The impact of gender difference on clinical and echocardiographic outcomes in patients with heart failure after cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176248.
50. Dickstein K, Bogale N, Priori S, Auricchio A, Cleland JG, Gitt A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J.* 2009;30(20):2450-60.
51. Chatterjee NA, Borgquist R, Chang Y, Lewey J, Jackson VA, Singh JP, et al. Increasing sex differences in the use of cardiac resynchronization therapy with or without implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J.* 2017;38(19):1485-94.

52. Wilcox JE, Fonarow GC, Zhang Y, Albert NM, Curtis AB, Gheorghiadu M, et al. Clinical effectiveness of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in men and women with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):146-53.
53. Alturki A, Roietti R, Alturki H, Dorian P, Healey J, Greiss I, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in elderly patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;10:S155-S156.
54. Olechowski B, Sands R, Zachariah D, Andrews NP, Balasubramaniam R, Sopher M, et al. Is cardiac resynchronization therapy feasible, safe and beneficial in the very elderly? *J Geriatric Cardiol*. 2015;15(5):497-501.
55. Evgeny NM, Lebedev DS. Cardiac resynchronization in the elderly is beneficial, but could we implant our devices in older patients safer? *J Geriatric Cardiol*. 2016;13(3):277-8.
56. Mabo P, Laviolle B, Leclercq C, Cesari O, Freemantle N, Verboven Y, et al. Cardiac resynchronization therapy in elderly patients: outcome data. A secondary analysis of CARE-HF. *Eur Heart J*. 2008;29:3.
57. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, et al. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(12):723-30.
58. Kubala M, Guédon-Moreau L, Anselme F, Klug D, Bertaina G, Traullé S, et al. Utility of frailty assessment for elderly patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3:1523-33.
59. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-329.
60. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21(15):1238-45.
61. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1088-94.
62. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):566-70.
63. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):111-8.
64. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93.
65. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2420-9.
66. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Fynn-Thompson F, Alexander ME, Triedman JK, et al. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(1):58-65.
67. van der Hulst AE, Delgado V, Blom NA, van de Veire NR, Schalij MJ, Bax JJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease patients. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2236-46.
68. Bacha EA, Zimmerman FJ, Mor-Avi V, Weinert L, Starr JP, Sugeng L, et al. Ventricular resynchronization by multisite pacing improves myocardial performance in postoperative single-ventricle patient. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(5):1678-83.
69. Motonaga KS, Dubin AM. Cardiac resynchronization therapy for pediatric patients with heart failure and congenital heart disease: a reappraisal of results. *Circulation*. 2014;129(18):1879-91.
70. Labombarda F, Blanc J, Pellissier A, Stos B, Gaillard C, Bajolle F, et al. Health-e-Child Project: mechanical dyssynchrony in children with dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(11):1289-95.
71. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khalik H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, et al. Cardiac resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart*. 2009;95(14):1165-71.
72. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2277-83.
73. European Heart Rhythm Association (EHRA); European Society of Cardiology (ESC); Heart Rhythm Society. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012;14(9):1236-86.
74. Hosseini SM, Moazzami K, Rozen G, Vaid J, Saleh A, Heist KE, et al. Utilization and in-hospital complications of cardiac resynchronization therapy: trends in the United States from 2003 to 2013. *Eur Heart J*. 2017;38(27):2122-8.
75. Yu CM, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy: state of the art 2013. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1396-403.
76. Tolosana JM, Brugada J. Optimizing Cardiac Resynchronization Therapy Devices in Follow-up to Improve Response Rates and Outcomes. *Card Electrophysiol Clin*. 2019;11(1):89-98.
77. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):355-60.
78. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, Vardas P, Stone P, Brugada J, et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace*. 2012;14(2):278-93.
79. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM, et al. HRS/EHRA Expert Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations: developed in partnership with the Heart Rhythm Society (HRS) and. *Europace*. 2008;10(6):707-25.
80. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, Annas G, Beardsall M, Fogel RI, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):e69-e100.
81. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, Twomey DJ, Pathak RK, Lau DH, et al. Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(24):2591-600.
82. García-Fernández FJ, Osca Asensi J, Romero R, Fernández Lozano I, Larrazabal JM, Martínez Ferrer J, et al. Safety and efficiency of a common and simplified protocol for pacemaker and defibrillator surveillance based on remote monitoring only: a long-term randomized trial (RM-ALONE). *Eur Heart J*. 2019;40(23):1837-46.
83. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239.
84. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(21):2756-68.