



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000

[www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar)

**VOL 84 SUPLEMENTO 3  
OCTUBRE 2016**

## **CONSENSO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA**

**Sociedad Argentina de Cardiología**



Entresto™  
sacubitrilo/valsartan



UNA NUEVA  
ERA EN  
**INSUFICIENCIA CARDÍACA**

**ENTRESTO™** es clínicamente superior para pacientes con IC con fracción de eyección reducida vs enalapril <sup>1,2</sup>

**20%**

de **reducción del riesgo** de muerte CV

**20%**

de **reducción del riesgo** de muerte súbita

**21%**

de **reducción del riesgo** de la primera hospitalización por IC

Referencias: 1. Último prospecto aprobado por ANMAT. 2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al; for PARADIGM-HF Committees Investigators. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2014;16(7):817-825. IC= Insuficiencia Cardíaca

 **NOVARTIS**

Novartis Argentina S.A. Ramallo 1851 - C1429DUC  
Buenos Aires - Argentina - Tel. +54 (11) 4703 7000

Para acceder a la información del producto  
escanee el código QR o solicítelo al 0800-777-1111





# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTIFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARGIOLOGIA

## COMITÉ EDITOR

### Director

HERNÁN C. DOVAL  
Hospital Italiano de Buenos Aires

### Director Adjunto

RAÚL BORRACCI  
Universidad Austral

### Editor Consultor

CARLOS D. TAJER  
Hospital El Cruce

### Directores Asociados

JORGE LOWENSTEIN  
Cardiodiagnóstico Investigaciones  
Médicas de Buenos Aires  
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE  
IMECC / Clínica Independencia  
LUCIANO LUCAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
JORGE TRAININI  
Hospital Presidente Perón  
JORGE THIERER  
CEMIC

### Delegado por la SAC

ADRIÁN CHARASK  
Clínica Bazterrica/Clinica Santa Isabel

### Editor de Ciencias básicas

MARTÍN DONATO  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

ANÍBAL ARIAS  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
DARIO DI TORO  
Hospital Gral de Agudos  
Dr. Cosme Argerich  
MÓNICA DÍAZ  
Hospital Pirovano  
ALBERTO FERNÁNDEZ  
Sanatorio Modelo de Quilmes  
RICARDO LEVIN  
Universidad de Vanderbilt / Universidad  
Abierta Interamericana  
JULIO MANUEL LEWKOWICZ  
Sanatorio Güemes  
RICARDO SARMIENTO  
Htal. Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich

### Consultor en Estadística

JAVIER MARIANI  
Hospital El Cruce

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING  
MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARG)  
GUILLERMO KREUTZER (ARG)

JOSÉ NAVIA (ARG)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)  
University of Perugia School of Medicine,  
Perugia  
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU)  
Masonic Medical Research Laboratory  
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU)  
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai  
School of Medicine  
BARANCHUK, ADRIÁN (CAN)  
Queen's University, Kingston  
BAZÁN, MANUEL (CUB)  
INCOR, La Habana  
BRUGADA, RAMÓN (ESP)  
Cardiology Department, The Thorax Institute,  
Hospital Clinic, University of Barcelona,  
Barcelona  
CAMM, JOHN (GBR)  
British Heart Foundation, St. George's  
University of London  
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRA)  
Pompidou Hospital, University of Paris  
Descartes, Paris  
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU)  
UCSD Medical Center, San Diego, California  
DI CARLI, MARCELO (EE.UU)  
Harvard Medical School, Boston, MA  
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU)  
Lankenau Medical Center, Medical Science  
Building, Wynnewood, PA  
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU)  
Indiana University School of Medicine,  
Indianapolis  
FERRARI, ROBERTO (CAN)  
University of Alberta, Edmonton, Alberta  
FERRARIO, CARLOS (EE.UU)  
Wake Forest University School of Medicine,  
Winston-Salem  
FLATHER, MARCUS (GBR)  
Royal Brompton and Harefield NHS  
Foundation Trust and Imperial College London  
FUSTER, VALENTIN (EE.UU)  
The Mount Sinai Medical Center, New York  
HERREROS, JESÚS (ESP)  
Department of Cardiovascular Surgery,  
Valdecilla University Hospital, Santander  
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESP)  
Department of Cardiology, A Coruña  
University Hospital, La Coruña  
KASKI, JUAN CARLOS (GBR)  
St George's University of London,  
Cardiovascular Sciences Research Centre,  
Cranmer Terrace, London  
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU)  
Aurora Cardiovascular Services  
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU)  
Duke University Medical Center, Durham  
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESP)  
Hospital Universitario La Paz, Instituto de  
Investigación La Paz, Madrid

LUSCHER, THOMAS (CHE)  
European Heart Journal, Zurich Heart House,  
Zürich, Switzerland  
MARZILLI, MARIO (ITALIA)  
Cardiothoracic Department, Division of  
Cardiology, University Hospital of Pisa  
MAURER, GERALD (AUT)  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik,  
Salzburg  
MOHR, FRIEDRICH (GER)  
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig  
MOSS, ARTHUR (EE.UU)  
University of Rochester Medical Center,  
New York  
NANDA, NAVIN (EE.UU)  
University of Alabama at Birmingham,  
Birmingham  
NILSEN, DENNIS (NOR)  
Department of Cardiology, Stavanger  
University Hospital, Stavanger  
NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU)  
James A Haley Veterans Hospital and the  
University of South Florida, Tampa, Florida  
PALACIOS, IGOR (EE.UU)  
Massachusetts General Hospital  
PANZA, JULIO (EE.UU)  
MedStar Washington Hospital Center,  
Washington, DC  
PICANO, EUGENIO (ITALIA)  
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa  
PINSKI, SERGIO (EE.UU)  
Cleveland Clinic Florida  
RASTAN, ARDAWAN (GER)  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad  
Krozingen  
SICOURI, SERGE (EE.UU)  
Masonic Medical Research Laboratory, Utica  
STOLF, NOEDIR (BRA)  
Discipline of Cardiovascular Surgery at  
Faculty of Medicine of University of São  
Paulo  
THEROUX, PIERRE (CAN)  
University of Toronto, Ontario  
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)  
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria  
Imbaro, Chieti  
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU)  
Ochsner Clinical School-The University  
of Queensland School of Medicine, New  
Orleans  
WIELGOSZ, ANDREAS (CAN)  
University of Calgary, Calgary, Alberta  
ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)  
Università di Milano, Milan  
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU)  
Indiana University School of Medicine,  
Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

## COMISIÓN DIRECTIVA

### Presidente

DR. DANIEL H. BERROCAL

### Vicepresidente 1°

DR. MIGUEL A. GONZÁLEZ

### Vicepresidente 2°

DRA. BIBIANA M. DE LA VEGA

### Secretario

DRA. MARIA I. SOSA LIPRANDI

### Tesorero

DR. CLAUDIO R. MAJUL

### Prosecretario

DR. HÉCTOR A. DESCHLE

### Protesorero

DR. ERNESTO A. DURONTO

### Vocales Titulares

DR. ANA M. SCHROH  
DR. DRA. MARÍA A. ELIZARI  
DR. FEDERICO A. LÓPEZ BULLÓ  
DRA. GRACIELA GONENO

### Vocal Suplentes

DR. CLAUDIO E. LÓPEZ  
DR. MARIANO L. FALCONI  
DR. JOSÉ GANT LÓPEZ  
DRA. MARÍA PÍA MARTURANO

### Presidente Anterior

Dr. GUILLERMO FÁBREGUES

## Revista Argentina de Cardiología

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

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual N° 5214196

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

## VOL 84 SUPLEMENTO 3 OCTUBRE 2016

### Dirección Científica y Administración

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

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

Corrección de estilo María Isabel Siracusa

### Producción gráfica y editorial

CF Brand Design & Communication- A. Perón 2425 - (1646) C.A.B.A. - Argentina - e-mail: info@cfdisenografico.com.ar / www.cfdisenografico.com.ar



**VOL 84 SUPLEMENTO 3  
OCTUBRE 2016**

## **CONSENSO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA**

### **Sociedad Argentina de Cardiología**

#### **Director**

Dr. Javier Marino<sup>MTSAC</sup>

#### **Comité de Redacción**

##### **Coordinadores**

Dr. José Luis Barisani<sup>MTSAC</sup>

Dr. Jorge Thierer<sup>MTSAC</sup>

#### **Integrantes**

Dr. Guillermo Liniado<sup>MTSAC</sup>  
Dra. Stella Maris Pereiro  
Dra. Alejandra Francesia<sup>MTSAC</sup>  
Dra. Adriana Acosta  
Dr. Rodolfo Pizarro<sup>MTSAC</sup>  
Dra. María Luján Talavera

Dra. Lucrecia Secco  
Dra. Julieta Natalia Soricetti  
Dra. Guillermina Soracio  
Dr. Nicolás Atamañuk  
Dra. Vanesa Gregorietti  
Dra. Marcela Galello

#### **Comité Revisor**

Dr. Marcos Amuchástegu<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. César Antonio Belziti<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Guillermo Bortman<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Arturo Cagide<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dra. Mirta Díez<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Hernán Doval<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Enrique Fairman<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Mariano Luis Falconi<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dra. Liliana Favalaro  
Dr. Alberto Fernández<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Hugo Grancelli<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>

Dr. Miguel Ángel González<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Alfredo Hirschon Prado<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Adrián Lescano<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dra. Lilia Luz Lobo Márquez  
Dr. Néstor López Cabanillas<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Daniel Navia<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Daniel Nui<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Eduardo Perna  
Dr. Sergio Perrone  
Dr. Sergio Varin<sup>i</sup><sup>MTSAC</sup>  
Dr. Norberto Vulcano

#### **Coordinador por ACN**

Dra. Antonela Costa Varsi

#### **Autoridades Área de Consensos y Normas – ACN**

Director: Dr. Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup>  
Sub-Director: Dr. Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>  
Secretario: Dr. Maximiliano De Abreu<sup>MTSAC</sup>  
Vocales: Dr. Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Gastón Procopio  
Dr. Mario César Spennato  
Dr. Horacio Medina de Chazal  
Dr. Mariano Giorgi<sup>MTSAC</sup>  
Dra. Antonela Costa Varsi

#### **Comité Asesor**

Dr. Mariano Falconi<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Ernesto Duronto<sup>MTSAC</sup>  
Dr. Eduardo Sampó<sup>MTSAC</sup>



# Índice

---

## **Introducción**

### **Diagnóstico y evaluación de la insuficiencia cardíaca crónica**

- Definición y terminología
- Aspectos epidemiológicos
- Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Metodología diagnóstica en la insuficiencia cardíaca
- Estudios no invasivos en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca
- Estudios invasivos en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca

### **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica**

- Medidas generales
- Tratamiento farmacológico en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
  - Diuréticos
  - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
  - Antagonistas del receptor de angiotensina II
  - Antagonista de la aldosterona
  - Inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina
  - Beta-bloqueantes
  - Ivabradina
  - Digoxina
  - Hidralazina y dinitrato de isosorbide
  - Estatinas
  - Ácidos grasos omega 3
  - Tratamiento antitrombótico

### **Tratamiento eléctrico de la insuficiencia cardíaca crónica**

- Cardiodesfibriladores implantables
- Terapia de resincronización cardíaca

### **Insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada**

- Epidemiología y definición
- Pronóstico
- Tratamiento
- Conclusiones

### **Insuficiencia cardíaca avanzada**

- Tratamiento médico y cuidados paliativos
- Trasplante cardíaco
- Asistencia circulatoria mecánica
- Tratamiento quirúrgico

### **Comorbilidades**

- Disfunción renal
- Anemia
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Diabetes
- Patología tiroidea
- Caquexia y sarcopenia
- Obesidad
- Trastornos cognitivos y depresión

### **Bibliografía**

## Abreviaturas

- AA:	Antagonistas de aldosterona	- IC:	Insuficiencia cardíaca
- AAS:	Aspirina	- IC-FEp:	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
- ACC:	American College of Cardiology	- IC-FER:	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
- ACM:	Asistencia circulatoria mecánica	- IC-Ferm:	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio
- ACO:	Anticoagulación oral	- IECA:	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- AHA:	American Heart Association	- IM:	Insuficiencia mitral
- ARA II:	Antagonistas de los receptores de angiotensina II	- IMC:	Índice de masa corporal
- ATC:	Angioplastia coronaria	- INRA:	Inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina II
- AVI:	Asistencia ventricular izquierda	- IRC:	Insuficiencia renal crónica
- AVK:	Antagonistas de la vitamina K	- lpm:	Latidos por minuto
- BAV:	Bloqueo auriculo-ventricular	- MS:	Muerte súbita
- BB:	Betabloqueantes	- NEP:	Neprilisina
- BIAC:	Balón intraaórtico de contrapulsación	- NOAC:	Nuevos anticoagulantes no antagonistas de vitamina K
- b.i.d.:	Dos veces por día	- NT-proBNP:	Pro-BNP terminal
- BNP:	Péptido natriurético cerebral	- NYHA:	New York Heart Association
- BRD:	Bloqueo de rama derecha	- o.d.:	Una vez al día
- BRI:	Bloqueo de rama izquierda	- PAS:	Presión arterial sistólica
- CDI:	Cardiodesfibrilador implantable	- PEG:	Prueba de ejercicio
- CF:	Case funcional	- PET:	Tomografía por emisión de positrones
- C-PAP:	Presión positiva continua en la vía aérea	- PCP:	Presión capilar pulmonar
- CRM:	Cirugía de revascularización miocárdica	- PN:	Péptidos natriuréticos
- DNI:	Dinitrato de isosorbide	- RM:	Resonancia magnética cardíaca
- EAP:	Edema agudo de pulmón	- RS:	Ritmo sinusal
- ECMO:	Oxigenación por membrana extracorpórea	- RVM:	Reemplazo valvular mitral
- ECR:	Ensayos clínicos randomizados	- SAC:	Sociedad Argentina de Cardiología
- ECG:	Electrocardiograma	- SCA:	Síndrome coronario agudo
- EFR:	Empeoramiento de la función renal	- SPECT:	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
- EV:	Endovenoso	- SRAA:	Sistema renina angiotensina aldosterona
- FA:	Fibrilación auricular	- TxC:	Trasplante cardíaco
- FS:	Función sistólica	- TCMC:	Tomografía computarizada multicorte
- FD:	Función diastólica	- TFG:	Tasa de filtrado glomerular
- FC:	Frecuencia cardíaca	- t.i.d.:	Tres veces al día
- FE:	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	- TRC:	Terapia de resincronización cardíaca
- FV:	Fibrilación ventricular	- TVS:	Taquicardia ventricular sostenida
- HDZN:	Hidralazina	- VD:	Ventrículo derecho
- HP:	Hipertensión pulmonar	- VI:	Ventrículo izquierdo
- HTA:	Hipertensión arterial		
- HVI:	Hipertrofia ventricular izquierda		
- IAM:	Infarto agudo de miocardio		

## INTRODUCCION

La insuficiencia cardíaca (IC) es uno de los síndromes cardiovasculares que más interés ha despertado en las últimas décadas debido a su elevada prevalencia, a los altos índices de hospitalización, invalidez y mortalidad y a los enormes costos que ocasiona al sistema de salud.

El aumento de la incidencia de IC se debe al envejecimiento de la población, a la mejoría en la supervivencia de las cardiopatías en general y de la cardiopatía isquémica en particular. El tratamiento exitoso de la IC explica también el aumento de su prevalencia. Por otro lado, en la Argentina, el crecimiento de algunos factores de riesgo para arteriosclerosis coronaria y la persistencia de elevada prevalencia de enfermedades como la miocardiopatía chagásica, las valvulopatías reumáticas y cardiopatías congénitas no resueltas hace esperar un crecimiento epidémico de esta entidad. Estas condiciones se asocian al escaso acceso a la atención de salud por parte de amplios sectores de la población, lo que complica aún más las perspectivas en nuestro medio.

En el año 2000 la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), a través del Área de Consensos y Normas, publicó la primera edición del Consenso de Insuficiencia Cardíaca en momentos en que los grandes ensayos clínicos aleatorizados (o “randomizados” [ECR]) habían fijado la evidencia más clara del tratamiento farmacológico tendiente a bloquear la activación neurohormonal, con resultados alentadores sobre la morbimortalidad.<sup>(1)</sup> Desde entonces, las pautas del tratamiento de la IC crónica fueron progresivamente incorporándose a la práctica clínica, objetivándose sin embargo una diferencia entre los resultados esperables surgidos de aquellos ECR y los obtenidos de registros poblacionales. Este hecho, junto a la incorporación de nuevos recursos diagnósticos y terapéuticos, motivó la necesidad de actualizar las guías.

El Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar “Dr. Raúl Oliveri” de la SAC fue creado en el año 2008 como consecuencia de la necesidad de la comunidad cardiológica de profundizar los esfuerzos académicos y científicos en esta enfermedad, que involucra como vía final común a prácticamente todas las cardiopatías. Poco después de su creación, se elaboró un nuevo Consenso Argentino de Insuficiencia Cardíaca que se publicó en la Revista Argentina de Cardiología en tres partes, que incluyeron las formas clínicas de IC crónica, aguda, avanzada y con función sistólica preservada.<sup>(2–4)</sup> El actual Consenso de Insuficiencia Cardíaca Crónica surge como iniciativa del Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar y el Área de Consensos y Normas de la SAC, ante la necesidad de actualizar aquellas guías de hace 6 años. Los adelantos en las técnicas diagnósticas, la incorporación de nuevos fármacos con mecanismos de acción novedosos y demostrados en ECR, la consolidación de la terapia con dispositivos eléctricos, la importancia de las comorbilidades en la evolución de la enfermedad y una nueva forma de clasificar la IC de acuerdo con el comportamiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) justifican plenamente esta actualización.

El objetivo propuesto fue el de unificar criterios y conductas conducentes a optimizar la calidad de atención médica del paciente con fallo cardíaco, mediante la utilización racional de los recursos diagnósticos y terapéuticos, a través de guías para la evaluación, el seguimiento clínico, la estratificación pronóstica y la elección del tratamiento adecuado.

Para alcanzar dichos objetivos se constituyó un Comité de Redacción, integrado principalmente por los miembros del Comité Ejecutivo del Consejo, que después de ahondar en una amplia revisión bibliográfica, desarrolló un documento preliminar. Este fue analizado y discutido con un grupo de destacados consultores de reconocida trayectoria y expertos en la subespecialidad que fueron convocados con este fin. Luego de un productivo debate en los aspectos más relacionados con la toma de decisiones, se buscó consensuar las recomendaciones adaptando los criterios en forma flexible a las condiciones actuales de planificación, disposición y utilización de recursos en nuestro país.

Como en otros consensos, en cada uno de los temas se clasificaron las recomendaciones según el grado de acuerdo alcanzado (**Tabla 1a**). Asimismo, se hace referencia al nivel de evidencia sobre la cual se basa la recomendación consensuada (**Tabla 1b**).

**Tabla 1a.** Clasificación del consenso de las recomendaciones

<b>Clase I</b>	Condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz Una indicación Clase I no significa que el procedimiento sea el único aceptable
<b>Clase IIa</b>	Condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento El peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia
<b>Clase IIb</b>	Condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento
<b>Clase III</b>	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión Condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial

**Tabla 1b.** Clasificación del nivel de evidencia que sustenta la recomendación

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

Sin obviar su significativo valor educativo, el propósito final de este documento es el de acercar al médico asistencial una herramienta práctica para guiar su acción ante el paciente con IC. Es importante destacar que estas guías no intentan reemplazar el criterio del profesional a cargo frente al paciente individual, sino que constituyen normas generales, no dogmáticas, tendientes a aconsejar conductas ante distintas situaciones. No puede ignorarse que la implementación de las medidas recomendadas puede verse afectada por la disponibilidad y experiencia del medio en que se encuentra el médico responsable. Por otra parte, las recomendaciones seguramente deberán ser modificadas en un futuro no muy alejado, por la aparición de nuevas tecnologías y por el resultado surgido de los adelantos en la investigación clínica.

## DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

### Definición y terminología de uso frecuente

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que responde a la falla en la función de bomba del corazón, definida como la incapacidad de mantener adecuadamente la circulación acorde con los requerimientos metabólicos del organismo, en reposo y esfuerzo, a pesar de condiciones de llenado adecuadas, o hacerlo pero a expensas de la elevación de las presiones de llenado. (1-2,5)

El síndrome de IC responde a múltiples etiologías (diferentes condiciones patológicas pueden influir o determinar su aparición) y es multiorgánico (compromete primariamente el corazón, pero también el sistema vascular periférico, renal, neurohumoral, musculoesquelético y el resto del organismo). En la mayoría de los casos el síndrome es indefectiblemente progresivo y tiene mal pronóstico. Dentro de este concepto de progresividad debe tenerse en cuenta la alta incidencia de muerte súbita. (6)

La clasificación del ACC/AHA sobre la base del daño estructural es útil para definir etapas de la IC en las cuales se pueden implementar conductas terapéuticas preventivas en poblaciones con alto riesgo de desarrollar IC; tal es el caso de los estadios A y B. Los estadios C y D corresponden al síndrome clínico de IC (**Tabla 2a**) (7-10).

La definición previa se aplica en particular a la descripción de lo que habitualmente se conoce como **IC crónica**.

- **IC avanzada:** se define así el cuadro clínico caracterizado por la persistencia de síntomas en clase funcional (CF) III-IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), a pesar del tratamiento optimizado y completo recomendado por las guías (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] o antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARAI] o inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina [INRA], antagonistas de la aldosterona [AA] y betabloqueantes [BB]), en un paciente con deterioro grave de la función ventricular. Esta definición implica un muy mal pronóstico, es decir, un riesgo de muerte anual de aproximadamente el 35%. (3)
- **IC diastólica:** este término se aplica a aquellos casos en que existen signos o síntomas de IC, o ambos, acompañados de función ventricular sistólica conservada o levemente deteriorada, por lo que es preferible el término "IC con función sistólica preservada" para diferenciarlos de aquellos con IC y función sistólica deteriorada. (4) De acuerdo con las recientes guías internacionales, y tomando los puntos de corte de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE), definiremos:
  - **IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr)** a quienes presenten una FE < 40%;
  - **IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp)** a quienes presenten una fracción de eyección (FE) ≥ 50%;
  - **IC con fracción de eyección limítrofe:** incluye a los pacientes que presenten una FE entre 40% y 49%. (11,12) En acuerdo con la guía europea, se justifica esta clasificación sobre la base de que estimulará la investigación acerca de las características subyacentes, la fisiopatología y el tratamiento de este subgrupo. Sin embargo, a los fines prácticos y con la información hoy disponible, las decisiones diagnósticas y terapéuticas de estos últimos dos subgrupos se toman en conjunto, ya que comparten la ausencia de evidencias derivadas de ensayos clínicos aleatorizados (randomizados).
  - **IC mejorada:** incluye a pacientes con FE > 40% que habían iniciado el tratamiento con FE < 40% y que mejoraron. En estos casos se acepta considerarlos como a los pacientes con IC-FEr, aunque no hay evidencia que lo sustente.



**Tabla 2a.** Clasificación de estadios evolutivos de insuficiencia cardíaca\*

<p><b>ESTADIO A:</b></p> <p><b>Asintomática. Sin daño estructural o alteración funcional del corazón</b></p> <p>En riesgo de desarrollar IC. Factores de riesgo para el desarrollo de cardiopatía estructural: <i>hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, enfermedad aterosclerótica, empleo y abuso de alcohol o de fármacos cardiotoxicos, fiebre reumática, historia familiar de miocardiopatía, serología positiva para Chagas, etc.</i></p>
<p><b>ESTADIO B:</b></p> <p><b>Asintomática. Alteración estructural fuertemente relacionada con el desarrollo de IC</b></p> <p><i>Disfunción ventricular asintomática, remodelamiento ventricular, hipertrofia ventricular, infarto previo, enfermedad valvular asintomática, cardiopatía congénita, cardiopatía chagásica</i></p>
<p><b>ESTADIO C:</b></p> <p><b>IC sintomática. Alteración estructural cardíaca asociada a los síntomas</b></p> <p><i>Disnea, fatiga, tolerancia al ejercicio reducida, síntomas y signos congestivos</i></p>
<p><b>ESTADIO D:</b></p> <p><b>IC Avanzada. Alteración estructural cardíaca severa</b></p> <p><i>Sintomatología en reposo a pesar de máximo tratamiento. IC refractaria, internaciones frecuentes, puede requerir intervenciones especiales (inotrópicos, asistencia circulatoria y/o trasplante)</i></p>

\*Modificado de ACC/AHA 2005. Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; 112:e154-e235.

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

### Aspectos epidemiológicos

En las últimas décadas, los avances en prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular han sido muy importantes. Las muertes relacionadas con ella disminuyeron aproximadamente en un 30% a expensas del descenso en síndromes coronarios agudos, enfermedades valvulares y congénitas, hipertensión arterial (HTA) no controlada y algunas arritmias. (13) Sin embargo, la IC continúa siendo una excepción y cuenta con altas tasas anuales de internación, las cuales aumentaron sostenidamente desde hace 4 décadas. Esto se debería a la disminución del riesgo de mortalidad de muchas enfermedades, pero las que luego desarrollarán IC; al aumento de la muerte de miocitos con el envejecimiento de la población asociado a efectos cardíacos de condiciones comórbidas, lo cual se eleva con la edad de la población, y por último a que el pronóstico de la IC mejora lenta pero progresivamente, incrementando de tal forma la prevalencia de esta condición. La IC es primariamente una enfermedad de los ancianos que afecta a un 10% de los hombres y un 8% de las mujeres mayores de 60 años.

Según datos del National Health and Nutrition Examination Survey, en Estados Unidos la incidencia es 1 a 3 casos por 1000/paciente/año y la prevalencia de 2 a 6%, pero aumenta con la edad (< 1% en menores de 50 años, 5% entre 50-70 años y 10% en mayores de 70); también se encuentran diferencias entre género y raza. (13)

Según los escasos datos con los que podemos contar sabemos que, en Latinoamérica, la edad promedio de IC es menor, a lo cual se agrega la etiología chagásica y reumática; esto guarda una importantísima relación con el hecho de que esta población tiene más factores de riesgo, lo que también se encuentra íntimamente ligado a su nivel socioeconómico. (14)

En nuestro país, si estimamos una prevalencia de 1%-1,5% de la población, podríamos calcular que aproximadamente entre 400.000 a 600.000 personas sufren algún grado de IC. Una revisión de los registros realizados en la Argentina durante las dos últimas décadas incluyó más de 19.000 pacientes, de los cuales unos 9000 provenían de seis registros en IC crónica. A pesar de las limitaciones epidemiológicas por reclutar datos provenientes de distintas estructuras de investigación y tener una distribución poblacional no acorde con la real, ofrece información interesante. La edad promedio fue de 67,6 años con una proporción de sexo femenino del 39%. La etiología isquémica en promedio del 36% es llamativamente más baja que en registros europeos o norteamericanos que en general ocupan la mitad de las causas, probablemente debido a subdiagnóstico. La enfermedad de Chagas como etiología fue menos frecuente de lo que se podía estimar –menos del 10% en todos los estudios incluidos en esta revisión y 4,4% en promedio–, mientras que en otros estudios realizados en Latinoamérica es responsable del 20% de las miocardiopatías dilatadas. En registros internacionales se describe que el grupo de

pacientes con IC-FEp se encuentra en aumento y ocupa cerca de la mitad de la población. En el estudio argentino, en promedio, solo un tercio pertenece a esta forma y sin tendencia al incremento. Si bien hubo un aumento en la prescripción de fármacos específicos recomendados por las guías a través del tiempo, esta fue proporcionalmente menor que en los registros internacionales. La causa más importante de descompensación de la IC ha sido identificada como el incumplimiento de las indicaciones médicas, tanto en lo concerniente a la medicación, como a las medidas higiénico-dietéticas. Esto representó el 30 al 40% de la necesidad de internación, lo que empeora gravemente el pronóstico y calidad de vida de los enfermos y es la principal fuente de los altos costos de la IC. Los autores estiman que después de dos décadas, el manejo de la IC muestra una mejoría optimista, pero sin impacto relevante en la evolución y que el perfil clínico de la IC en la Argentina. (15)

El riesgo de muerte es del 5-10% anual en pacientes con síntomas de IC leve y se incrementa al 30-40% en pacientes con síntomas graves. Además, la IC es la principal causa de internación en pacientes mayores de 65 años con elevada tasa de reinternación. (16) La IC-FEp representa entre el 30 y el 50% de los casos y tiene un pronóstico similar al de la IC-FEr, predomina en ancianos y mujeres y su evolución clínica no ha variado en las últimas décadas en parte porque no se han logrado tratamientos eficaces.

### Metodología diagnóstica en la insuficiencia cardíaca

Debe seguirse una sistemática en el diagnóstico, evaluación y tratamiento de estos pacientes (**Tabla 2b**). El diagnóstico de IC puede realizarse habitualmente mediante la anamnesis y el examen físico.

Es útil evaluar el o los factores etiopatogénicos responsables y las condiciones que contribuyeron al desencadenamiento y agravamiento de la enfermedad. La causa más frecuente de IC es la enfermedad coronaria, con la consiguiente disfunción miocárdica que es capaz de provocar. Las miocardiopatías, las valvulopatías y las cardiopatías congénitas siguen en orden de frecuencia. En nuestro medio, la enfermedad de Chagas todavía ocupa un lugar importante entre las causas. En los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática debe evaluarse la historia familiar para establecer el diagnóstico de miocardiopatía dilatada familiar.

Los factores desencadenantes no causan por sí solos IC, pero pueden influir en pacientes previamente asintomáticos, o como agravantes en pacientes sintomáticos (**Tabla 2c**).

### Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca

Los síntomas característicos de IC son la disnea, la fatiga y los signos de retención hidrosalina (**Tabla 2d**). Algunos síntomas, como la disnea en sus diferentes formas de presentación clínica (disnea de esfuerzo, reposo,

**Tabla 2b.** Sistemática ante un paciente con IC

• Establecer el diagnóstico de IC
• Determinar la etiología
• Definir las causas desencadenantes o agravantes
• Precisar la gravedad del síndrome (evaluar la capacidad funcional y la función ventricular)
• Decidir el tratamiento
• Evaluar la respuesta a la terapéutica
• Establecer pronóstico
• Puntualizar los factores psíquicos y el soporte psicosocial

disnea paroxística nocturna, ortopnea), presentan una alta sensibilidad para el diagnóstico clínico de IC pero son subjetivos y difíciles de interpretar, en especial en mujeres, pacientes añosos, obesos, o en presencia de enfermedad pulmonar crónica. La ortopnea (el uso de 2 o más almohadas para dormir) parece ser el síntoma más sensible y específico para la detección de aumento en las presiones de llenado. La bendopnea (del inglés bending: flexión), disnea al flexionarse (típicamente a atarse los cordones), ha sido descripta recientemente. (17) Entre los signos congestivos más comunes, la presencia de edemas, hepatomegalia o ingurgitación yugular o todos ellos y el reflujo hepatoyugular positivo frecuentemente se asocian con hipertensión venocapilar pulmonar. Una gran cantidad de pacientes con diagnóstico de IC establecida no muestran signos de congestión venosa.

La auscultación de un tercer ruido o ritmo de galope diastólico cuando se acompaña de taquicardia tiene buena especificidad y valor predictivo positivo como expresión de aumento de las presiones de llenado.

La **capacidad funcional** (CF) clínica relaciona la aparición de la disnea o fatiga con el esfuerzo requerido para provocarlo. La clasificación de la NYHA continúa siendo la referencia habitual en la práctica clínica diaria y en investigación. Sus limitaciones son la variabilidad interobservador, la subjetividad de los síntomas referidos por el paciente y su relación con la actividad habitual que este realiza.

**Tabla 2c.** Factores desencadenantes y/o agravantes de la IC

1. Abandono o disminución de la medicación
2. Ingesta inadecuada de sal, sobrecarga hídrica, excesos alimentarios o físicos
3. Hipertensión arterial descontrolada
4. Síndrome coronario agudo
5. Tromboembolia pulmonar
6. Arritmias (taquiarritmias supraventriculares o ventriculares y bradiarritmias)
7. Insuficiencia valvular (empeoramiento de insuficiencia mitral o tricuspídea)
8. Miocarditis
9. Fiebre
10. Infecciones
11. Anemia
12. Diabetes descompensada
13. Insuficiencia renal
14. Fármacos con acción inotrópica negativa
15. Temperatura ambiente elevada
16. Estrés emocional
17. Embarazo
18. Obesidad
19. Enfermedad pulmonar obstructiva
20. Disfunción tiroidea
21. Abdomen agudo (infarto intestinal-pancreatitis)
22. Cirrosis hepática-hepatitis
23. Efectos adversos a fármacos: alcohol, cocaína, drogas antiinflamatorias y corticoides, tiazolidinediones y otras que producen retención hídrica
24. Interacciones medicamentosas

## Estudios no invasivos en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca

### - **Electrocardiograma**

El electrocardiograma (ECG) debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de IC. La presencia de un ECG completamente normal es rara y pone en dudas el diagnóstico de IC especialmente de IC con disfunción sistólica. Uno de los principales aportes del ECG reside en la determinación del ritmo cardíaco y el diagnóstico de arritmias. La fibrilación auricular (FA) es frecuente en los pacientes con IC-FEr y más aún en los pacientes con IC-FEp.

Las alteraciones electrocardiográficas en pacientes con IC son habituales y reflejan cambios estructurales del corazón: trastornos de conducción, patrones de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), y agrandamiento o sobrecarga de cavidades o ambos. Las ondas Q patológicas pueden indicar la presencia de secuela de infarto de miocardio, mientras que el bloqueo de rama derecha (BRD) puede hacer sospechar enfermedad de Chagas. El bloqueo de rama izquierda (BRI) y la medición del ancho del QRS adquieren particular importancia en la indicación de terapia de resincronización cardíaca (TRC). (18)

### - **Radiografía del tórax**

Debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de IC. El hallazgo de cardiomegalia, signos de congestión venocapilar, como redistribución del flujo vascular pulmonar hacia los vértices o edema intersticial pulmonar o ambas características, son signos de IC. La exclusión de enfermedad pulmonar como causa de la sintomatología frecuentemente es aportada por la radiografía simple del tórax.

### - **Exámenes de laboratorio**

El análisis hematológico contribuye a establecer la repercusión sistémica de la IC, el hallazgo de causas exacerbantes, o el diagnóstico diferencial etiológico. La **Tabla 2e** resume las diferentes determinaciones de laboratorio de utilidad en el diagnóstico y evaluación de los pacientes con IC.

### - **Dosajes neurohumorales**

La reducción de la función ventricular se acompaña de una compleja activación del sistema neurohumoral, en especial del sistema simpático y del sistema renina-angiotensina (norepinefrina, renina, aldosterona, endotelina, arginina vasopresina). Sin embargo, en la evaluación del paciente individual, su valor es relativo y difícil de interpretar.

**Tabla 2d.** Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca

SÍNTOMAS TÍPICOS	SIGNOS MÁS ESPECÍFICOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disnea de esfuerzo</li> <li>Disnea paroxística nocturna</li> <li>Ortopnea</li> <li>Fatigabilidad y/o debilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ingurgitación yugular</li> <li>Reflujo hepatoyugular positivo</li> <li>Tercer ruido</li> <li>Choque de la punta desplazado</li> </ul>
SÍNTOMAS MENOS TÍPICOS	SIGNOS MENOS ESPECÍFICOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tos nocturna</li> <li>Sibilancias</li> <li>Pérdida de apetito</li> <li>Confusión (especialmente en ancianos)</li> <li>Mareos</li> <li>Síncope</li> <li>Repleción abdominal</li> <li>Saciedad temprana</li> <li>Bendopnea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de peso</li> <li>Disminución de peso (formas avanzadas)</li> <li>Edema periférico</li> <li>Rales crepitantes</li> <li>Derrame pleural</li> <li>Taquicardia (FC &gt; 100)</li> <li>Taquipnea</li> <li>Hepatomegalia</li> <li>Ascitis</li> <li>Presión diferencial reducida</li> </ul>

La determinación de los **péptidos natriuréticos** (PN) es de mayor utilidad en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con IC crónica. El péptido natriurético cerebral (BNP), o el pro-BNP terminal (NT-proBNP) son los más utilizados y estudiados. (19) Los valores normales o bajos en pacientes no tratados tienen un alto valor predictivo negativo y hacen muy poco probable que los síntomas puedan ser atribuidos a IC. Existen evidencias para utilizarlos en la identificación de pacientes con mayor afectación o riesgo; su uso como marcador de respuesta al tratamiento es controvertido. (20) Si bien el dosaje de **troponina I** o **T** está justificado cuando existe sospecha de componente isquémico agudo en el marco de descompensación por IC, debe recordarse que, aun en cardiopatías no isquémicas, las troponinas pueden ser marcadores de riesgo en los episodios tanto agudos como crónicos de fallo cardíaco. (21–23)

**Tabla 2e.** Exámenes de laboratorio en la insuficiencia cardíaca

<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hemograma:</b> la anemia puede relacionarse con agravamiento de IC preexistente y es un factor de pronóstico adverso. La leucocitosis puede ser indicio de infección y una proporción baja de linfocitos se asocia a peor pronóstico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Función renal:</b> mediante el examen de urea, creatinina y el cálculo de la tasa de filtrado glomerular ya sea para establecer el compromiso primario, la repercusión de la IC o del tratamiento y el pronóstico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Alteraciones hidroelectrolíticas:</b> comunes durante el tratamiento diurético, requieren una monitorización frecuente de los niveles sanguíneos de sodio, potasio y magnesio. La presencia de hiponatremia persistente (Na &lt; 135 mEq/L) tiene valor pronóstico. El estado ácido-base y/o la gasometría arterial son de manejo sistemático en situaciones de descompensación. Hipopotasemia (K &lt; 3,5 mEq/L) por diuréticos o hiperaldosteronismo secundario; hiperpotasemia (K &gt; 5,5 mEq/L) por insuficiencia renal, suplementos de K o por bloqueadores del SRAA</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hepatograma:</b> en general, muestra frecuentes elevaciones en las enzimas hepáticas y bilirrubina cuando existe congestión hepática, hipoalbuminemia, situaciones de caquexia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hormonas tiroideas:</b> se debe efectuar ante la sospecha de hipertiroidismo (frecuentemente acompañado de FA) o hipotiroidismo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Serología para Chagas:</b> es prácticamente una rutina en nuestro medio, especialmente en pacientes procedentes de zonas endémicas o ante la presencia de bloqueo de rama derecha</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Detección de anticuerpos antimiocárdicos o de modificaciones en el proteinograma (IgG, IgM):</b> puede ser de valor complementario diagnóstico en la sospecha de miocarditis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Péptidos natriuréticos:</b> de utilidad para establecer el diagnóstico de IC en casos dudosos, provee valor pronóstico y podría ser útil para la monitorización terapéutica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Troponinas:</b> pueden ser marcadores de riesgo tanto en los episodios agudos o crónicos de fallo cardíaco como en pacientes con etiología isquémica o no isquémica.</li> </ul>

El diagnóstico definitivo de IC es relativamente simple en los pacientes que se presentan con síntomas y signos típicos y, en cambio, puede ser dificultoso en el paciente con escasa manifestación sintomática y semiológica. El antecedente de alguna enfermedad cardíaca previa o la exposición a agente cardiotoxico es la regla. El ECG raramente es normal y la radiografía de tórax puede mostrar cardiomegalia o congestión o ambas entidades. Pero aun así, el diagnóstico puede ser esquivo y debe confirmarse o bien con biomarcadores, especialmente el BNP o el NT-proBNP, o mediante una ecocardiografía (más difundida en nuestro medio).

Los puntos de corte para los PN pueden variar en los distintos laboratorios, pero en general se consideran para descartar el diagnóstico: (11) 1) pacientes con presentación aguda: < 100 pg/mL para BNP; < 300 pg/mL para NT-proBNP; 2) pacientes con presentación no aguda: < 35 pg/mL para BNP; < 125 pg/mL para NT-proBNP.

Los puntos de corte son excelentes para descartar IC (alta sensibilidad y valor predictivo negativo); sin embargo, múltiples causas cardíacas (síndromes coronarios agudos, la HVI, enfermedades miocárdicas, enfermedades valvulares, pericárdicas, FA, cirugía cardíaca y cardioversión) y no cardíacas (edad avanzada, anemia, insuficiencia renal, apnea del sueño, neumonía grave, hipertensión pulmonar [HP], enfermedades críticas, sepsis, quemados, trastornos tóxico-metabólicos) pueden elevarlos y la obesidad puede disminuirlos.

#### - **Capacidad funcional mediante prueba de ejercicio**

La prueba de ejercicio (PEG) permite establecer en forma objetiva la gravedad de la alteración de la CF, monitorizar el progreso o la respuesta al tratamiento médico y tiene valor pronóstico. Los protocolos ergométricos empleados más frecuentemente en la evaluación de pacientes con IC son el de Naughton (con descansos intermedios o sin ellos) y la prueba de la caminata de 6 minutos, útil para objetivar la CF (pacientes sintomáticos con escasa semiología o lo contrario, pacientes oligosintomáticos congestivos) y para evaluación terapéutica (en pacientes no añosos y considerando 10% de variabilidad entre pruebas).

La recomendación médica del tipo e intensidad de ejercicio físico que el paciente debe desarrollar en relación con su cardiopatía, también puede ser avalada ocasionalmente por el estudio ergométrico.

El estudio del **consumo directo de oxígeno** es de mayor utilidad pronóstica que el resto de las pruebas de ejercicio, considerando que agrega una medición objetiva que lo hace más reproducible al ser relativamente independiente de los síntomas referidos por el paciente o de la interpretación del operador. Su utilización clínica se encuentra prácticamente restringida a la estratificación pronóstica de los pacientes evaluados para trasplante cardíaco. (24)

#### - **Ecocardiografía**

El **ecocardiograma-Doppler** es, sin duda, la prueba diagnóstica de mayor valor aislado en pacientes con IC y su utilización debe ser rutinaria en la evaluación inicial y el seguimiento tanto para pacientes que cambian su situación clínica, como para quienes reciben tratamiento con fármacos que alteran la función cardíaca o presentan remodelado reverso. (25) Permite la identificación de trastornos estructurales miocárdicos, valvulares o pericárdicos o de los tres tipos y define la presencia de disfunción sistólica o diastólica ventricular o de ambas. (26) La determinación del tamaño y función de VD así como el tamaño y dimensión de las aurículas es de particular importancia. La medición de la vena cava resulta útil para la evaluación de la volemia y el estado de precarga ventricular.

La medición de la FE y de los volúmenes ventriculares, preferentemente obtenida mediante cálculos biplanares, es un parámetro fiable en la evaluación de la función ventricular sistólica (FS). El análisis de la motilidad parietal puede demostrar alteraciones segmentarias que sugieran la etiología isquémica. El ecocardiograma permite también la determinación hemodinámica no invasiva, con estimación del volumen minuto cardíaco, presiones de llenado ventriculares y presiones pulmonares.

La ecocardiografía también puede tener áreas de incertidumbre, en especial en los pacientes con FS preservada en quienes el diagnóstico requiere la presencia de 1) dilatación de la aurícula izquierda (volumen  $\geq 34$  mL/m<sup>2</sup>), índices de función diastólica (FD) alterada: 2) E/e' > 14, 3) e' septal < 7 o e' lateral < 10 o 4), velocidad del jet (chorro) de regurgitación tricuspídea > 2,8 m/s (como expresión de hipertensión pulmonar). Dos o más criterios se consideran diagnóstico de disfunción diastólica. (26) La HVI (masa > 95 g/m<sup>2</sup> en la mujer y > 115 g/m<sup>2</sup> en el hombre) o la presencia de FA también pueden ayudar a establecer el diagnóstico.

El **eco-estrés** con dobutamina ha demostrado ser útil para la evaluación de isquemia o viabilidad miocárdica o de ambas y para determinar la reserva contráctil. (27-29) La evaluación ecocardiográfica con **Doppler tisular** es de utilidad en el ajuste de la TRC y, en algunos casos, como complemento de la evaluación de la FS y FD. (30) Las técnicas que miden la función de fibra (strain y strain rate) pueden servir para la evaluación de la función ventricular y TRC.

La **ecografía transesofágica** tiene su indicación primaria cuando la ventana torácica es deficiente, se requiere mayor definición en el estudio de disfunciones valvulares (en especial las protésicas) o se evalúa la presencia de trombos auriculares.

El **ecocardiograma tridimensional** ha demostrado ser más preciso en la determinación de volúmenes ventriculares y FE que las técnicas ecográficas biplanares. Asimismo, en presencia de cardiopatías complejas (valvulares o congénitas) aporta información diagnóstica adicional. (31)

### **- Resonancia magnética cardíaca (RM)**

La RM cardíaca es una técnica tomográfica versátil que permite evaluar con la mayor exactitud y reproducibilidad los volúmenes, masa, función global y regional en ambos ventrículos. (32) La utilización de técnicas con gadolinio permite diferenciar las miocardiopatías de origen isquémico y no isquémico, evaluar la presencia de daño miocárdico por necrosis, fibrosis, inflamación o infiltración. (33) Asimismo es conveniente para evaluar isquemia y viabilidad miocárdica.

Recientemente, se ha demostrado su utilidad para el diagnóstico no invasivo de miocarditis y otras miocardiopatías específicas, como amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Chagas, hemocromatosis, miocardio no compactado o enfermedad de Fabry. La presencia de realce tardío se asocia con pronóstico adverso. (34) Además permite evaluar enfermedades valvulares, pericárdicas, cardiopatías congénitas complejas y tumores cardíacos.

Comparada con la ecocardiografía tiene algunas limitaciones clínicas derivadas de su baja disponibilidad y alto costo, no puede utilizarse en pacientes con claustrofobia, cuando hay implantados prótesis o dispositivos metálicos y ofrece dificultades para las mediciones en presencia de taquicardia. La utilización de contraste con gadolinio está contraindicada en insuficiencia renal severa.

### **- Tomografía computarizada multicorte**

La TCMC es una técnica no invasiva para evaluar la presencia de enfermedad coronaria y guiar en la necesidad de realizar una angiografía invasiva. (33) Puede considerarse en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria intermedio o bajo. La identificación de enfermedad coronaria por TCMC no significa que el paciente tenga isquemia, pero su extensión y gravedad indica un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de la presencia de isquemia en los estudios de perfusión. (35)

#### **Técnicas radioisotópicas**

La tomografía computarizada de emisión monofotónica o **SPECT** permite la identificación de alteraciones regionales de la motilidad y de la perfusión miocárdica que pueden sugerir la presencia de enfermedad coronaria. Es útil para el estudio de isquemia y viabilidad miocárdica, para cuantificar los volúmenes ventriculares y la FS ventricular a través del cálculo de la FE. (36) Pueden realizarse estudios en reposo, esfuerzo o mediante estrés farmacológico.

En la búsqueda de viabilidad miocárdica, las imágenes metabólicas con tomografía por emisión de positrones o **PET** representan un avance tecnológico sobre todas las técnicas radioisotópicas y agregarían mayor especificidad a los hallazgos. (37)

### **- Monitorización electrocardiográfica ambulatoria continua (holter)**

La mayor utilidad del Holter reside en la detección de taquiarritmias paroxísticas supraventriculares o ventriculares o de ambas o la presencia de bradiarritmias intermitentes que con frecuencia son causales o agravantes de los síntomas de IC. La detección de arritmias ventriculares repetitivas o complejas tiene un valor pronóstico de mayor mortalidad general y de muerte súbita, aunque su importancia clínica reside en su alto valor predictivo negativo. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC) es un marcador de desequilibrio autonómico y se ha demostrado que su alteración también es pronóstica.

## **Estudios invasivos en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca**

### **- Cateterismo derecho**

El cateterismo cardíaco con monitorización hemodinámica de las presiones pulmonares por lo general no se requiere para el diagnóstico de IC crónica, pero puede ser útil en la determinación etiológica, pronóstica o como guía del tratamiento en presencia de IC descompensada de difícil diagnóstico y/o manejo. En el marco de la IC crónica emplear monitorización hemodinámica puede ser necesario en:

- candidatos a trasplante cardíaco (TxC);
- candidatos a dispositivos de asistencia mecánica (ACM);
- pacientes con hipertensión pulmonar severa en quienes se desea evaluar la reversibilidad antes de la corrección de enfermedad valvular o cardiopatía congénita;
- en pacientes con dificultades para determinar su grado de congestión y en aquellos refractarios a la terapéutica inicial (pacientes hipotensos o con empeoramiento de la función renal), para realizar una terapia ajustada. Sin embargo, esta indicación no ha mostrado beneficios en términos de mortalidad o días de hospitalización. (38)

### **- Arteriografía coronaria**

Se encuentra indicada en pacientes con IC angina o evidencias de isquemia miocárdica o ambas entidades, o con historia de paro cardiorrespiratorio, cuando es posible considerar la revascularización miocárdica como opción terapéutica.

En los casos en que no existe angina, la detección de isquemia o viabilidad por estudios no invasivos y la evaluación clínica determinarán la elección de continuar el procedimiento diagnóstico hacia la arteriografía coronaria. Su utilización sistemática tiene aplicación en la evaluación previa al trasplante cardíaco o en pacientes valvulares con IC que van a corrección quirúrgica. También tiene indicación en el contexto de un síndrome coronario agudo (SCA) que cursa con IC.

### - **Biopsia endomiocárdica**

Más allá de su utilización en pacientes receptores de trasplante cardíaco para la evaluación de rechazo miocárdico, la biopsia hasta el momento no ha demostrado valor clínico considerable en el paciente con IC crónica; su indicación es optativa (si un diagnóstico específico puede influir en la terapéutica) en situaciones como en IC de reciente comienzo o rápidamente evolutiva o en ambos casos, cuya etiología sea indeterminada o hubiese fuerte sospecha de miocarditis (particularmente de células gigantes, de mal pronóstico, generalmente refractaria a tratamiento y rápida progresión).(39) Puede tener relativa utilidad en la determinación de toxicidad miocárdica luego de quimioterapia con adriamicina o drogas similares o en la determinación de compromiso miocárdico en enfermedades sistémicas (hemocromatosis, sarcoidosis, amiloidosis, endomiocardiofibrosis, u otras).

### - **Estudio electrofisiológico**

El estudio de bradiarritmias o trastornos de conducción o ambos puede resultar de utilidad en la indicación de un marcapaso definitivo. En el caso de las arritmias ventriculares, los principales objetivos del estudio son confirmar el diagnóstico de taquicardia ventricular, definir el mecanismo, localizar el sitio de origen. Está indicado en caso de realizar un procedimiento de ablación.

Las recomendaciones para el diagnóstico y la evaluación de la IC se detallan en la **Tabla 2f**.

**Tabla 2f.** Recomendaciones para la evaluación diagnóstica de la insuficiencia cardíaca crónica

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
<b>Anamnesis y examen físico</b>	I	C
<b>Evaluación clínica</b> del estado de congestión en cada consulta que incluye la ortopnea, la variación en el peso, la ingurgitación yugular y el R3	I	C
<b>Electrocardiograma</b>	I	C
<b>Radiografía del tórax</b>	I	C
<b>Exámenes de laboratorio básicos:</b> hemograma, ferritina, saturación de transferrina, glucemia, hemoglobina glicosilada, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, uremia, creatinina, ionograma, hepatograma, TSH y orina completa	I	C
<b>Serología para Chagas:</b> en pacientes provenientes de medio endémico o con BCRD	I	C
<b>Creatinina y ionograma:</b> periódicos ante los ajustes de los medicamentos (especialmente IECA, ARA, INRA y AA)	I	C
<b>Biomarcadores (BNP o NT-proBNP):</b> en la evaluación de pacientes con dudas acerca del diagnóstico, severidad y pronóstico de IC	Ila	B
<b>Ecocardiograma-Doppler cardíaco:</b> en la evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardíaca	I	B
<b>Ecocardiograma-Doppler cardíaco:</b> reevaluación en aquellos pacientes que cambien la condición clínica o que presenten descompensación, para evaluación del tratamiento, que requieran colocación de un dispositivo (CDI, TRC) o que han sido expuestos a quimioterapia u otros tratamientos que puedan afectar la función ventricular	I	B
<b>Resonancia magnética cardíaca:</b> para evaluar estructura y función cardíaca en pacientes con ventana acústica deficiente en estudios ecocardiográficos, en cardiopatías congénitas complejas o para determinar etiología de miocardiopatías (isquémica o no isquémica, miocarditis, amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, no compactada, etc.)	Ila	B
<b>Prueba funcional evocadora de isquemia miocárdica (PEG, SPECT, PET, Eco-estrés o RM):</b> con el fin de descartar enfermedad coronaria o evaluar isquemia y/o viabilidad en pacientes pasibles de ser revascularizados	Ila	B
<b>Coronariografía:</b> en pacientes con angina de pecho y/o evidencias de territorios extensos con isquemia y/o viabilidad miocárdica, candidatos a revascularización	I	B
<b>Coronariografía:</b> en pacientes sin angina de pecho, pero con antecedentes o sospecha de enfermedad coronaria o con riesgo intermedio en prueba evocadora de isquemia, potencialmente candidatos a revascularización	Ila	C
<b>Coronariografía:</b> en pacientes con IC de etiología desconocida que potencialmente puedan beneficiarse con la revascularización miocárdica	Ilb	C
<b>Cateterismo derecho:</b> en pacientes candidatos a trasplante cardíaco o a dispositivos de asistencia mecánica	I	C
<b>Cateterismo derecho:</b> en pacientes con hipertensión pulmonar severa en quienes se desea evaluar la reversibilidad antes de la corrección de enfermedad valvular o cardiopatía congénita	Ila	C
<b>Cateterismo derecho:</b> en pacientes con IC avanzada, refractarios al tratamiento, en quienes se intenta terapia ajustada	Ilb	C
<b>Biopsia endomiocárdica:</b> en la búsqueda de un diagnóstico específico que pueda influir en la terapéutica o en pacientes con IC rápidamente progresiva a pesar del adecuado tratamiento	Ilb	C

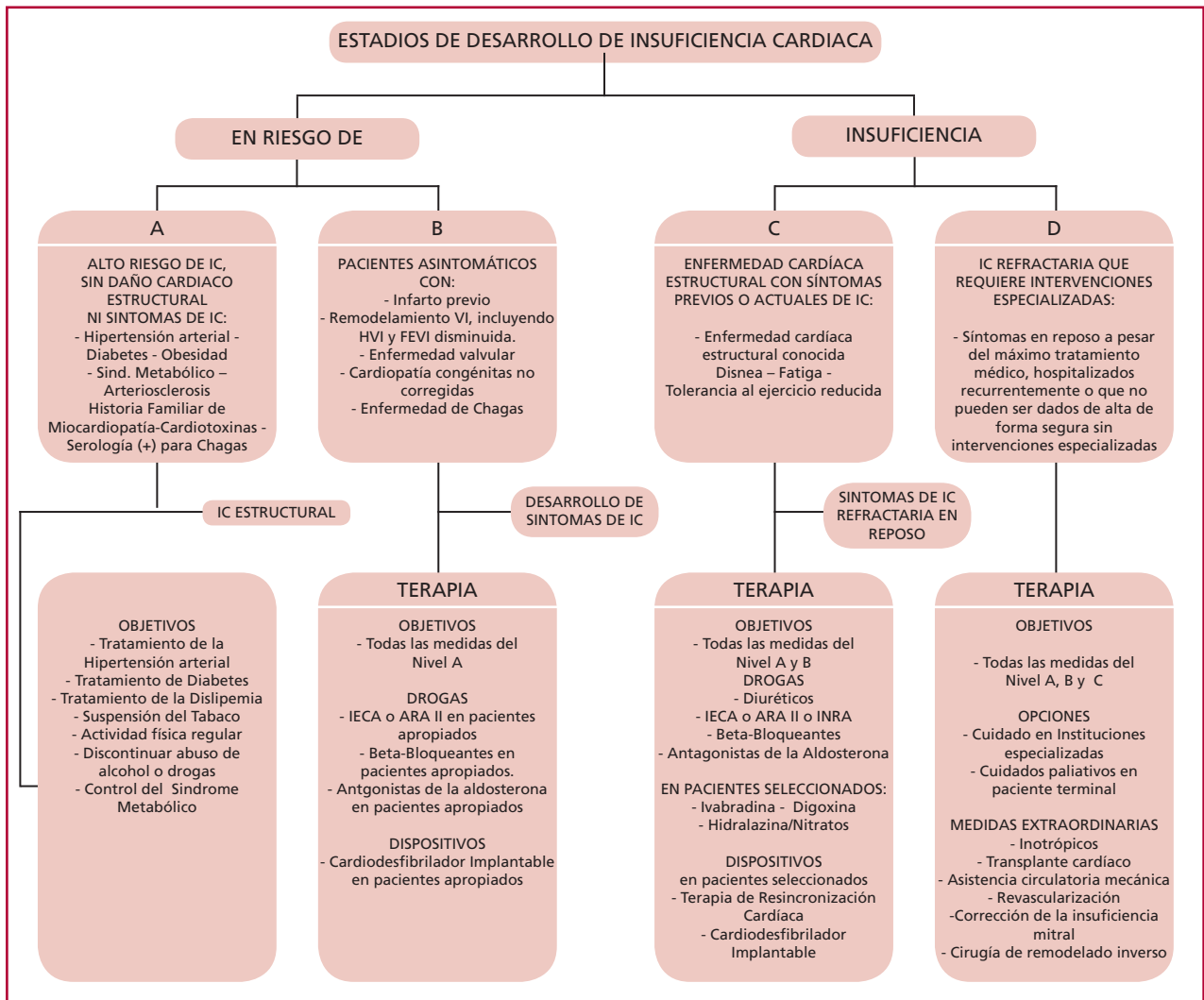
BCRD: bloqueo de rama derecha; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; INRA: antagonistas de la neprilisina y los receptores de la angiotensina; AA: antagonistas de aldosterona; BNP: péptido natriurético cerebral; NT-proBNP: pro-BNP terminal; CDI: cardiodesfibrilador implantable; TRC: terapia de resincronización cardíaca; PEG: prueba de ejercicio; SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética cardíaca.

**TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA**

El tratamiento de la IC se asienta en bases fisiopatológicas y en los resultados provenientes de los grandes ensayos clínicos realizados en los últimos 25 años, que fijaron la evidencia más clara del tratamiento farmacológico tendiente a bloquear la activación neurohormonal, tanto a nivel del sistema nervioso autónomo como del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), con eficacia irrefutable sobre la morbimortalidad. Desde entonces, las pautas del tratamiento de la IC crónica fueron progresivamente incorporándose a la práctica clínica, pero sin embargo se objetivó una diferencia entre los resultados esperables surgidos de estos estudios y los obtenidos de registros poblacionales. Este hecho, junto a la incorporación de nuevos recursos diagnósticos y terapéuticos, motivó la necesidad de actualizar las guías respecto de las precedentes. (1, 2)

La **clasificación del ACC/AHA** permite diferenciar estadios en riesgo para desarrollar IC y estadios de IC propiamente dicha, y establecer su correspondiente tratamiento. Los dos primeros estadios de esta clasificación corresponden a pacientes asintomáticos: **estadio A**, pacientes con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad (HTA, diabetes, tabaquismo, antecedentes heredo-familiares, obesidad, síndrome metabólico, fármacos cardiotoxicos, infección chagásica) donde está indicada la prevención primaria, y **estadio B**, pacientes que presentan daño estructural miocárdico pero que aún no desarrollaron síntomas de IC, donde se impone la prevención secundaria. Los **estadios C y D** son pacientes con IC clínica que evolutivamente han presentado deterioro de la función ventricular (sintomática). El estadio D corresponde a los pacientes en etapa final con síntomas refractarios al tratamiento óptimo disponible, que requieren estrategias de soporte especiales. La **Figura 1** sintetiza esos estadios de desarrollo de la IC y las terapias recomendadas para cada uno.(7-10)

**Fig. 1.** Estadios de desarrollo de la insuficiencia cardíaca y terapia recomendada\*



\*Modificado de ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Circulation 2005;112:e154-e235.



Los **objetivos** del tratamiento de la IC crónica son:

- pronóstico: reducir la mortalidad
  - morbilidad: aliviar los síntomas y signos, eliminar el edema y la retención de líquidos, aumentar la capacidad de ejercicio, reducir la fatiga, disminuir las internaciones, proveer una mejor calidad de vida
  - prevención: eventos isquémico-necróticos, remodelado y apoptosis
- Para lograr estos objetivos son necesarios las medidas generales y el tratamiento farmacológico.

### Medidas generales

Las medidas generales, no farmacológicas, tienen tanta importancia como las farmacológicas y de su cumplimiento dependerá en gran parte el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida del paciente (**Tabla 3a**).

#### - Adherencia al tratamiento:

Solo el 20-60% de los pacientes con IC adhiere al tratamiento y esto constituye un verdadero problema. Se debe priorizar la educación e informar al paciente y a su familia acerca de la enfermedad, sus síntomas, los controles y los signos de descompensación estimulando el autocuidado, la consulta temprana y el cumplimiento de las medidas generales y el tratamiento farmacológico. La educación es un proceso continuo y no de una única consulta.

#### - Cuidado del peso:

Debe instruirse a los pacientes con signos congestivos para que controlen su peso diario. Los que aumenten más de 2 kg en 3 días deben ser instruidos para que adhieran estrictamente a la dieta, aumenten la dosis de diuréticos y consulten tempranamente.

En pacientes con sobrepeso u obesos se recomienda la reducción de peso. Sin embargo, en aquellos con IC moderada-severa, no es conveniente indicar en forma rutinaria el descenso de peso.

#### - Ingesta de sodio:

Los pacientes con IC deben restringir la ingesta de sodio en la dieta. Sobre la base de la opinión de expertos, los pacientes con IC sintomática deberían restringir la ingesta de sodio < 3 g/día y en aquellos con IC avanzada (estadio D) debería restringirse ≤ 2 g/día, particularmente si se encuentran con dosis elevadas de diuréticos e hiponatremia.

#### - Ingesta de líquidos:

La restricción rutinaria de líquidos en pacientes estables, con síntomas leves o moderados, no parece brindar un beneficio clínico. En pacientes con IC avanzada se recomienda restringirlos, no superando 1,5 a 2 litros/día (incluidos los líquidos contenidos en los alimentos), especialmente cuando existe hiponatremia.

#### - Alcohol:

Los pacientes con IC debido a miocardiopatía alcohólica deben mantener una abstinencia absoluta de alcohol. A los pacientes con IC de otras causas se les puede permitir un consumo aproximado de 20 g/día (equivalen a 300 mL de vino, 500 mL de cerveza o 1 medida de bebida blanca) medida que se reduce a la mitad en mujeres o pacientes delgados.

#### - Tabaquismo:

Se debe recomendar el cese del tabaquismo a todos los pacientes con IC. Los servicios de supresión del tabaquismo pueden ser de ayuda en estos pacientes y se debe considerar su derivación. Los suplementos de nicotina y los fármacos no nicotínicos se pueden utilizar para mejorar la adherencia al abandono del tabaco.

#### - Vacunación:

Los pacientes con IC deberían recibir las vacunas antineumocócica y antigripal. La vacunación contra influenza debe repetirse anualmente, mientras que la vacuna antineumocócica solo debe repetirse en pacientes mayores de 65 años vacunados antes de esa edad, si transcurrió un intervalo de 5 años o más desde la primera dosis.(40) La inmunización con vacuna de 13 y de 23 serotipos puede otorgar una mayor protección. Los pacientes que deben ser sometidos a procedimientos invasivos y cirugías deberían recibir inmunización contra hepatitis B.

#### - Actividad física:

A todos los pacientes con IC clínicamente estable, sin síntomas en reposo y sin contraindicaciones se les debe indicar actividad física aeróbica regular. (41) Los ejercicios programados o los programas de rehabilitación cardiovascular pueden ser eficaces para mejorar el cuadro clínico, la tolerancia al esfuerzo y la evolución de los pacientes con IC estable. (42,43)

#### - Actividad sexual:

No es conveniente restringir la actividad sexual a los pacientes con IC estable. Los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo y similares) en ningún caso deben utilizarse en combinación con nitratos. Se debe tener especial precaución en cuanto a su empleo en pacientes con hipotensión arterial, internaciones frecuentes o que se encuentren en período de titulación de fármacos para el tratamiento de IC. (44)

#### - Trastornos del sueño:

Los pacientes con IC frecuentemente pueden tener apnea durante el sueño. En ellos se recomienda el descenso de peso si son obesos, la cesación tabáquica y la abstinencia de alcohol. En pacientes con apnea obstruc-

tiva del sueño, el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (C-PAP) ha demostrado mejorar la función ventricular, pero los informes son de pocos pacientes. (45)

La apnea central del sueño, cuya forma más común es la respiración de Cheyne Stokes, se asocia con peor pronóstico y elevada mortalidad en pacientes con IC. El estudio SERVE-HF demostró que, en los pacientes con IC-FER y apnea central del sueño, el uso de servoventilación adaptativa no solo no logra efectos beneficiosos sino que podría aumentar la mortalidad cardiovascular, por lo que no se recomienda su utilización. (46)

**- Viajes:**

Los pacientes con IC avanzada no deben evitar viajar a lugares con gran altitud o climas extremos.

**- Depresión:**

En pacientes con IC ha sido comunicada una prevalencia de depresión clínicamente significativa del 20%. Por ese motivo se recomienda la pesquisa y eventual tratamiento adecuado con intervenciones psicológicas y farmacológicas de la depresión. (47) Debe ponerse especial cuidado en las interacciones farmacológicas y los efectos adversos posibles con los fármacos antidepressivos.

**- Programas de manejo de la IC:**

Los programas de manejo o de asistencia multidisciplinaria de la IC tienen como objetivo optimizar la calidad de la atención y la adhesión a las medidas de tratamiento, para mejorar la calidad de vida, la evolución clínica y el pronóstico, y reducir las hospitalizaciones y el costo sanitario. Consisten en la educación del paciente y su familia, junto con la vigilancia y el seguimiento frecuente, para mejorar la adhesión al régimen hiposódico, el tratamiento farmacológico, las medidas de autocuidado y el estímulo a la actividad física y de recreo. Se pueden detectar así los primeros signos de descompensación y promover una consulta temprana con la finalidad de disminuir las hospitalizaciones. Esta estrategia puede implementarse y ser eficaz mediante equipos multidisciplinarios, clínicas ambulatorias específicas, o más simplemente por programas estructurados por vía telefónica con enfermeras especializadas. (48,49) Los pacientes con IC-FER en estadios avanzados son quienes más se benefician de estos programas y deberían ser evaluados y seguidos por centros o cardiólogos especializados, con experiencia en el cuidado de esos enfermos. Se recomienda que los pacientes con IC sean incorporados a programas de asistencia multidisciplinario debido a que esto ha demostrado reducir el riesgo de hospitalización. (50,51)

**-Interacciones y contraindicaciones farmacológicas:**

Debe tenerse especial cuidado en el manejo de las medicaciones que el paciente puede tomar por otros motivos. Las tiazolidinas o glitazonas, los antiinflamatorios no esteroides o inhibidores de la COX-2, así como diltiazem, verapamilo, flecainida y propafenona, pueden incrementar el riesgo de descompensación de la IC-FER y aumentar las hospitalizaciones.

En la **Tabla 3a** se resumen las recomendaciones de medidas generales no farmacológicas en la IC crónica.

**Tabla 3a.** Medidas generales, no farmacológicas, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Educación del paciente. Adherencia al tratamiento	I	C
Control del peso en pacientes con signos congestivos	I	C
Reducción de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad	IIa	C
Dieta hiposódica	IIa	C
Restricción de ingesta hídrica en IC avanzada	IIa	C
Moderación de ingesta de alcohol	IIa	C
Abstinencia alcohólica en miocardiopatía etílica	I	C
Cesación tabáquica	I	C
Vacunación antineumocócica y antigripal	IIa	C
Actividad física aeróbica regular en pacientes estables	I	A
Rehabilitación cardiovascular	IIa	B
Programas de manejo de IC	IIa	A
No se recomienda el uso de servoventilación adaptativa en pacientes con IC-FER y apnea central del sueño	III	B
No se recomienda el uso de: tiazolidinas, AINE, aliskiren, diltiazem, verapamilo, flecainida, propafenona, en pacientes con IC-FER	III	B

### Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la IC-FEr crónica, el grado de consenso y su nivel de evidencia se encuentran resumidos en la **Tabla 3b**.

#### - Diuréticos

Los efectos sobre la morbimortalidad de los diuréticos del asa y tiazidas no han sido analizados en ECR. Sin embargo, todos los ensayos clínicos de IC que evaluaron otras drogas los han incluido como parte del tratamiento. (52–54) Son los fármacos que más rápidamente impactan en el estado clínico de los pacientes con IC, ya que producen mejoría sintomática a corto plazo, mejoran la capacidad de ejercicio y reducen el riesgo de hospitalización por IC.

- Se recomienda el uso de diuréticos en pacientes con IC y síntomas y signos de retención hidrosalina con el objetivo de mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio y de reducir las hospitalizaciones por IC. (52)

#### Dosis y titulación

Inicialmente deben indicarse en dosis bajas e incrementarlas de acuerdo con los signos de retención hidrosalina (incremento del peso y/o signos congestivos al examen físico) buscando la menor dosis efectiva necesaria para cada paciente. (55) La titulación de dosis debe ser individualizada (CF y comorbilidades) para lograr un adecuado peso corporal (peso seco). En pacientes euvolémicos, asintomáticos, el fármaco podría ser temporariamente discontinuado y el paciente puede ser entrenado para ajustar su dosis según control de peso diario y monitorización de signos y síntomas de congestión (autocuidado y automonitorización).

Los diuréticos de asa generalmente son los agentes de primera línea en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con IC. Sin embargo, los tiazídicos pueden preferirse en pacientes hipertensos con ligera retención hidrosalina que tengan buena función renal, ya que presentan un efecto antihipertensivo más duradero. El agregado de AA, como la espirolactona, a los diuréticos de asa, además de potenciar su efecto diurético, contribuye a prevenir la hipopotasemia que producen estos fármacos.

Ante la falta de respuesta al tratamiento con diuréticos deben descartarse algunos factores como la falta de adherencia y la ingesta de sodio. Además, deben tenerse en cuenta otras estrategias que contribuyen a la eliminación hidrosalina como la combinación de diuréticos. Esto consiste en asociar diuréticos tiazídicos a los de asa, con el fin de bloquear la reabsorción distal de sodio, lo que puede resultar de particular utilidad en pacientes con IC avanzada.

Por último, en pacientes con importante congestión, puede ser útil administrar diuréticos de asa por vía intravenosa, ya sea en bolos intermitentes o en infusión continua. Esto ocurre especialmente en pacientes con IC aguda o con reagudización de los síntomas de un cuadro crónico previo.

#### Efectos adversos

- Depleción de volumen
- Hipotensión arterial
- Deshidratación
- Insuficiencia renal
- Hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia

#### Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

La evidencia derivada de estudios aleatorizados sobre los IECA en el tratamiento de la IC-FEr indica que fueron los primeros en demostrar que el bloqueo de la actividad neurohormonal se traduce en mejoría de la sobrevida y reducción de las hospitalizaciones. De ahí se desprenden sus indicaciones:

- Pacientes con IC-FEr leve a grave (CF I-IV), a menos que existan contraindicaciones o no sean tolerados. (56–64)
- Pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática con historia de infarto, a fin de disminuir el riesgo de desarrollo de síntomas, hospitalizaciones y muerte. (58, 62)
- Pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, sin historia de infarto, a fin de disminuir o retrasar el riesgo de desarrollo de IC. (58)

#### Dosis y titulación

Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un análisis de función renal y electrolitos y volver a controlarlo dentro de 1-2 semanas. La titulación de los fármacos se realiza luego de 2-4 semanas. Se deben controlar con parámetros de laboratorio luego del incremento de la dosis. Si no existen efectos adversos, se debe procurar llegar a la dosis objetivo (Tabla 3c). En la práctica, los pacientes se encuentran muchas veces tratados con dosis subóptimas. Se recomienda su titulación hasta la máxima dosis tolerada ya que su eficacia fue demostrada en esas dosis. Se debe volver a evaluar la función renal y los electrolitos 1, 3 y 6 meses luego de alcanzar una dosis de mantenimiento y después cada 6 meses.

#### Contraindicaciones

- Antecedentes de angioedema
- Estenosis de arterial renal bilateral

**Tabla 3b.** Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la Insuficiencia Cardíaca crónica con fracción de eyección reducida

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Diuréticos: pacientes con síntomas y signos de retención hidrosalina	I	B
IECA: pacientes con IC-Fer leve a grave (CF I-IV)	I	A
IECA: pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática con historia de infarto	I	A
IECA: pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática sin historia de infarto	I	B
ARA II: pacientes con IC-Fer leve a grave (CF I-IV) con intolerancia a los IECA	I	B
ARA II + IECA: pacientes con IC-Fer que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento con dosis óptima de IECA y BB, a menos que estén tratados con AA	I <b>b</b>	B
AA: pacientes con FE $\leq$ 35% que persisten con síntomas (CF II-IV) a pesar del tratamiento con IECA (o ARA II) y BB	I	A
AA: pacientes que hayan sufrido un infarto (día 3 a 14), con FE < 40 % y con síntomas de IC o diabetes	I	B
AA + IECA + ARA II: no se recomienda su uso conjunto	III	B
INRA (Sacubitrilo/valsartán): en reemplazo de un IECA o ARAII, en pacientes con IC-Fer que siguen sintomáticos (CF II-III) bajo tratamiento óptimo con IECA, BB y AA	I	B
INRA + IECA: su utilización conjunta se encuentra contraindicada	III	B
BB: pacientes con IC-Fer leve a grave (CF I-IV)	I	A
BB: pacientes con disfunción ventricular asintomática y antecedentes de infarto	I	B
BB: pacientes con disfunción ventricular asintomática y miocardiopatía no isquémica	I <b>a</b>	B
Ivabradina: pacientes con RS que persisten con FC > 70 lpm en reposo bajo tratamiento con dosis máximas toleradas de BB, además de IECA (o ARA II) y AA	I <b>a</b>	B
Ivabradina: pacientes con RS con FC >70 lpm en reposo, con contraindicaciones absolutas para tratamiento con BB	I <b>a</b>	C
Digoxina: pacientes con FA con FC elevada a pesar del tratamiento con BB, o cuando estos no son tolerados	I <b>a</b>	B
Digoxina: pacientes con RS sintomáticos a pesar de tratamiento óptimo	I <b>a</b>	B
HDZN+DNI: pacientes con contraindicación para IECA, ARA II e INRA	I <b>a</b>	B
Estatinas: pacientes con IC causada por enfermedad coronaria	I <b>a</b>	B
Estatinas: no están indicadas en pacientes con IC de etiología no isquémica	III	B
Ácidos grasos Omega 3	I <b>b</b>	B
ACO: pacientes con FA paroxística, permanente o persistente	I	A
ACO: la selección de AVK o NOAC para pacientes con FA debe ser individualizada	I	C
ACO: pacientes con embolia sistémica	I	C
ACO: no se recomienda en pacientes sin FA, evento tromboembólico previo, o evidencia de una fuente cardioembólica	III	B
AAS y otros antiagregantes: no están indicados en pacientes sin enfermedad arterial	III	B

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IC-Fer: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; CF: clase funcional; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; AA: antagonistas de aldosterona; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; INRA: antagonistas de la neprilisina y los receptores de la angiotensina; BB: beta-bloqueantes; RS: ritmo sinusal; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; FA: fibrilación auricular; HDZN: hidralazina; DNI: dinitrato de isosorbide; ACO: anticoagulación oral; AVK: anti-vitamina K; NOAC: anticoagulantes orales no anti-vitamina K; AAS: aspirina.

- Potasio sérico > 5 mEq/L
- Creatinina sérica > 2,5 mg/dL

#### Efectos adversos

- Deterioro de la función renal: es aceptable un aumento del 50% con respecto a los valores basales o de hasta 3 mg/dL de creatinina.
- Hiperpotasemia: si el potasio es > 5,5 mEq/L, la dosis debe reducirse a la mitad, y si es > 6 mEq/L, debe suspenderse.
- Hipotensión sintomática: debe considerarse todo el tratamiento concomitante. Si es asintomática no debe tratarse.
- Tos: en este caso es conveniente considerar el cambio del tratamiento del IECA por un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II).

### - Antagonistas del receptor de angiotensina II

La indicación varía según cuál sea el objetivo del beneficio perseguido, sea la reducción de las internaciones o el riesgo de muerte cardiovascular. Las indicaciones de utilización de ARA II en IC-FEr son las siguientes:

- Pacientes con IC-FEr leve a grave (CF I-IV) con intolerancia a los IECA.(65)
- La indicación de su uso conjuntamente con IECA, en pacientes con IC-FEr que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento con dosis óptima de IECA y BB para reducir las hospitalizaciones, es controvertida y poco utilizada. En estos casos nunca se debe asociar a antagonistas de la aldosterona (AA). (66–69)

Dosis y titulación

Véase **Tabla 3c**.

Contraindicaciones

- Estenosis de arterial renal bilateral
- Potasio sérico > 5 mEq/L
- Creatinina sérica > 2,5 mg/dL
- Pacientes tratados con IECA y AA

Efectos adversos

- Deterioro de la función renal
- Hiperpotasemia
- Hipotensión sintomática

### - Antagonistas de la aldosterona

La aldosterona es un modulador neurohormonal que desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de IC. Está demostrado que la dosis recomendada de los IECA no logra una supresión completa de la producción de aldosterona. Cuando la actividad de la ECA es inhibida y la producción de angiotensina II reducida, puede generarse un “fenómeno de escape de aldosterona”, la cual mediante sus efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular favorece la progresión de la enfermedad y aumenta la mortalidad en esta población. De esta manera, la combinación de un IECA (o un ARA II) y un AA logran una inhibición más completa del SRAA produciendo beneficios clínicos adicionales en los pacientes con IC-FEr.

El estudio RALES incluyó pacientes graves, en CF III-IV, en los cuales demostró claros beneficios respecto de la sobrevida y hospitalizaciones. (70) Los pacientes con IC leve (CF II) incluidos en el estudio EMPHASIS (71) debían además presentar criterios de mayor gravedad, como historia de hospitalización cardiovascular en los últimos 6 meses o niveles de PN aumentados, y, si la FE se encontraba entre 30-35%, el QRS debía ser superior a 130 ms como expresión de mayor daño miocárdico. En estos pacientes, el tratamiento con AA reduce la mortalidad total, la muerte cardiovascular (incluida la muerte súbita y por progresión de IC) y las internaciones por IC cuando se agrega a la terapia existente, incluyendo un IECA o ARA II (pero no ambos) y un BB.

Las **indicaciones** de los AA en la IC-FEr son las siguientes:

- Pacientes con FE ≤ 35% que persisten con síntomas (CF II-IV) a pesar del tratamiento con IECA (o ARA II) y BB, a menos que existan contraindicaciones o no sean tolerados.(9,10,71)
- Pacientes que hayan sufrido un IAM (día 3 a 14), con FE < 40% y con síntomas de IC o diabetes. (72)

Dosis, titulación y monitorización

Se utilizan espironolactona o eplerenona (véase **Tabla 3c**).

- No hay estudios clínicos que comparen estas dos drogas “cabeza a cabeza”.
- No se ha demostrado si ambas pueden ser intercambiables.
- La práctica de medicina basada en la evidencia requiere que los fármacos sean utilizados en las poblaciones seleccionadas de acuerdo con los ensayos clínicos publicados.
- De esta manera parece razonable usar la espironolactona en pacientes con IC-FEr severa y la eplerenona en pacientes con síntomas leves y/o en pacientes pos-IAM.
- Si el paciente en tratamiento con espironolactona desarrolla ginecomastia, impotencia sexual o algún otro efecto adverso, debería sustituirse por eplerenona. De la misma manera, si el paciente tratado con eplerenona por cuestión de costo debe suspenderla o si presenta interacciones clínicas medicamentosas, es razonable sustituirla por espironolactona. (73)

Debe realizarse una cuidadosa monitorización del potasio sérico y de la función renal para minimizar los riesgos del tratamiento:

- Luego de las 72 horas y dentro de la semana del inicio del tratamiento.
- Al mes de haber iniciado los AA y una vez por mes dentro de los tres primeros meses.
- Cada 3 a 4 meses en forma rutinaria.
- Dentro de las 72 horas luego de cualquier ajuste de la dosis del AA o cambio en el estado clínico del paciente o empeoramiento de la función renal, o si se adjunta o se titula otro fármaco que pueda producir riesgo de hiperpotasemia o deterioro de la función renal.

**Tabla 3c.** Dosis de las drogas de uso común en la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida

DROGA	DOSIS COMIENZO (mg)	DOSIS OBJETIVO (mg)
<b>IECA</b>		
CAPTAPRIL	6.25 t.i.d.	50 – 100 t.i.d.
ENALAPRIL	2.5 b.i.d.	10 – 20 b.i.d.
LISINOPRIL	2.5 – 5 o.d.	20 – 35 o.d.
RAMIPRIL	2.5 o.d.	5 o.d.
TRANDOLAPRIL	0.5 o.d.	4 o.d.
PERINDOPRIL	2.5 o.d.	10 o.d.
<b>ARA II</b>		
LOSARTAN	25 b.i.d.	100 b.i.d.
CANDESARTAN	4 – 8 o.d.	32 o.d.
VALSARTAN	40 o.d.	160 o.d.
<b>AA</b>		
ESPIRONOLACTONA	25 o.d.	25 - 50 o.d.
EPLERENONA	25 o.d.	50 o.d.
<b>INRA</b>		
SACUBITRILLO/VALSARTAN	50 – 100 b.i.d.	200 b.i.d.
<b>BETA BLOQUEANTES</b>		
BISOPROLOL	1.25 o.d.	10 o.d.
CARVEDILOL	3.125 b.i.d.	25 – 50 b.i.d.
METOPROLOL	12.5 / 25 o.d.	200 o.d.
NEBIVOLOL	1.25 o.d.	10 o.d.
<b>IVABRADINA</b>	5 b.i.d.	7,5 b.i.d.

o.d.: una vez al día; b.i.d.: dos veces por día; t.i.d.: tres veces al día;

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina;

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; AA: antagonistas de aldosterona;

INRA: inhibidores de la neprilisina y de los receptores de angiotensina.

### Contraindicaciones

- Potasio sérico > 5 mEq/L
- Creatinina sérica > 2,5 mg/dL o filtrado glomerular ≤ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Tratamiento concomitante con diuréticos que aumentan el potasio o suplementos de potasio

### Efectos adversos

- Hiperpotasemia: si el nivel de potasio es mayor de 5,5 mEq/L, debe disminuirse la dosis a la mitad. Si aumenta por encima de 6 mEq/L, debe suspenderse y realizarse el tratamiento específico de la hiperpotasemia. Reiniciar el tratamiento con AA o aumentar a la dosis previa cuando en nivel de potasio sea < 5 mEq/L.
- Deterioro de la función renal: si los niveles de creatinina sérica aumentan hasta 2,5-3,0 mg/dL o hasta un 50% del valor basal, debe reducirse la dosis del AA a la mitad y evaluar los niveles de creatinina dentro de las 2 semanas. Si el incremento es superior a 3,5 mg/dL o aumenta un 100% del valor basal o la TFG disminuye a < 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, debe suspenderse y realizarse el tratamiento específico de la insuficiencia renal.
- Ginecomastia: en este caso se recomienda el reemplazo de espironolactona por eplerenona.

### - Inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina

El sistema de PN contrarresta los efectos deletéreos de la angiotensina II y de la aldosterona al promover natriuresis y diuresis, inducir vasodilatación, inhibir la hipertrofia celular y la fibrosis miocárdica, entre otros efectos benéficos. A medida que la enfermedad avanza, si bien los niveles de PN aumentan, los efectos favorables de estas hormonas quedan neutralizados en parte por una regulación en menos de sus receptores pero sobre todo por la degradación de dichos factores por una enzima denominada neprilisina o endopeptidasa neutra (NEP). Esto explica el estado de resistencia relativa al BNP en ese contexto. Esto último asociado a una mayor activación del SRAA favorece el desequilibrio neurohormonal y de esta manera la progresión de la enfermedad.

La NEP degrada además numerosos péptidos endógenos activos, así su inhibición no solo aumenta los niveles del BNP sino también los de sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina. De esta manera, el efecto favorable de la inhibición de la NEP se ve neutralizado por el aumento de sustancias que producen acciones

maladaptativas. (74)

Se necesita por ende una inhibición dual, tanto de la NEP como de la angiotensina II, para modificar la evolución de la enfermedad y esto se logró con el compuesto LCZ696 que contiene sacubitrilo y valsartán. El sacubitrilo, por medio de su metabolito activo LBQ657, inhibe la NEP aumentando los niveles del BNP y el valsartán bloquea el receptor AT1 de la angiotensina antagonizando los efectos del SRAA.

El estudio PARADIGM-HF investigó los efectos a largo plazo del sacubitrilo/valsartán comparado con enalapril en pacientes sintomáticos con IC-FEr. La población incluida debía además presentar niveles de PN aumentados ( $\text{BNP} \geq 150 \text{ pg/mL}$  y/o  $\text{NT-proBNP} \geq 600 \text{ pg/mL}$ ) o, en caso de haber tenido una internación previa en el último año,  $\text{BNP} \geq 100 \text{ pg/mL}$  y/o  $\text{NT-proBNP} \geq 400 \text{ pg/mL}$ . Además debían tener una tasa de filtrado glomerular  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  de superficie corporal y tolerar enalapril  $10 \text{ mg}$  2 veces por día, y sacubitrilo/valsartán  $200 \text{ mg}$  dos veces por día, durante el período de preinclusión (run in). (75)

Este estudio demostró que la inhibición combinada de la NEP y del receptor de la angiotensina II es superior a la inhibición aislada del SRAA al producir mayor reducción de muerte cardiovascular, incluida la muerte súbita (MS) y por progresión de IC, hospitalización por IC y mortalidad total, y al mejorar la calidad de vida de pacientes con IC-FEr, cuando se adjunta a la terapia existente incluyendo BB (betabloqueantes) y AA.

Un subestudio demostró que la eficacia del sacubitrilo/valsartán se mantiene por sobre el enalapril aun con dosis menores que la dosis objetivo de esta droga. (76)

Indicaciones

- El sacubitrilo/valsartán se recomienda en pacientes ambulatorios con IC-FEr que se encuentren sintomáticos (CF II-III) bajo tratamiento óptimo con IECA (o ARA II), BB y AA, en reemplazo de un IECA o ARA II, a menos que existan contraindicaciones o que no sea tolerado. (11,75–77)

Contraindicaciones

- Historia de angioedema
- Insuficiencia renal grave, definida como  $\text{TFG} \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
- Uso concomitante con IECA o ARA II
- Presión arterial sistólica  $< 100 \text{ mm Hg}$
- Potasio sérico  $> 5,0 \text{ mEq/L}$

Dosis y titulación

Véanse **Tabla 3c** y **Tabla 3d**.

- Se debe dejar transcurrir un período de lavado de 36 horas entre la interrupción del IECA y el inicio de sacubitrilo/valsartán a fin de minimizar el riesgo de angioedema. Está contraindicado el tratamiento de IECA adicionado a sacubitrilo/valsartán.
- Como recomendación general y debido a que se trata de una nueva droga, sugerimos comenzar en la mayoría de los pacientes con la dosis de  $50 \text{ mg}$  dos veces al día prestando especial atención en aquellos pacientes más graves y con tendencia a la hipotensión. En etapas sucesivas de 2 a 4 semanas debe incrementarse la dosis a  $100 \text{ mg c/12 horas}$  y luego a  $200 \text{ mg c/12 horas}$  de acuerdo con la tolerancia, presión arterial y función renal, entre otros parámetros.

Efectos adversos

- Angioedema: debe discontinuarse la droga inmediatamente y no administrarse nuevamente.
- Hipotensión arterial sintomática: debe tenerse especial cuidado, ya que este fármaco demostró ser más hipotensor que el enalapril. En caso de hipotensión sintomática, deberá reducirse la dosis del fármaco o de ser necesario interrumpirse temporariamente dependiendo del estatus clínico del paciente.(75)
- Cabe destacar que no existen evidencias de beneficio de esta droga en pacientes en CF IV.
- Deterioro de la función renal: se deben monitorizar los niveles de creatinina y respetar las mismas directrices descriptas para los inhibidores del SRAA (IECA, ARA II o AA).
- Hiperpotasemia: se deberá monitorizar el potasio sérico periódicamente y, frente a su aumento, se deben seguir las mismas indicaciones que para los inhibidores del SRAA.
- No se han demostrado efectos adversos por disminución de la degradación de péptidos betaamiloides a nivel cerebral ni ha sido informado déficit cognitivo alguno como efecto adverso; no obstante se aguardan resultados de estudios específicos sobre el tema.

#### - Betabloqueantes

Los BB demostraron disminuir la mortalidad, tanto por muerte súbita como por progresión de la IC, reducen las hospitalizaciones, mejoran la función ventricular y la capacidad de ejercicio en pacientes sintomáticos con IC-FEr.

Deben recibir BB:

- Pacientes con IC-FEr leve a grave (CF I-IV), a menos que existan contraindicaciones o no sean tolerados. (78–87).

**Tabla 3d.** Presentaciones y equivalencias del Sacubitrilo/valsartán

Dosis	Sacubitrilo/valsartán presentacion comercial	Equivalencia a Valsartán monoterapia	Equivalencia a Enalapril monoterapia
24.3 mg sacubitrilo/25.7 mg valsartán	50 mg	40 mg	2.5 mg
48.6 mg sacubitrilo/51.4 mg valsartán	100 mg	80 mg	5 mg
97.2 mg sacubitrilo/102.8 mg valsartán	200 mg	160 mg	10 mg

- Pacientes con disfunción ventricular asintomática y antecedentes de infarto de miocardio, para evitar o retrasar la aparición de IC o prolongar la vida.
- Pacientes con disfunción ventricular asintomática secundaria a miocardiopatía no isquémica, aunque en estos casos la evidencia es menor.

#### Dosis y titulación

En los pacientes que se internan debido a un empeoramiento de la IC puede ser necesaria una reducción en la dosis de BB. En situaciones graves puede considerarse la interrupción temporal. Tan pronto como el paciente esté clínicamente estable se comenzará nuevamente con la terapia en bajas dosis y luego titularse. Si es posible, esto debe efectuarse antes del egreso hospitalario del paciente.

Los BB son complementarios a los IECA. Su inicio puede ser conjunto, posterior o previo a ellos. Deben titularse intentando llegar a las dosis objetivo que demostraron sus efectos beneficiosos en los estudios aleatorizados. Los BB indicados para el tratamiento de la IC son: carvedilol, bisoprolol, metoprolol (de acción prolongada) y nebivolol (véase **Tabla 3c**). (88–90)

#### Contraindicaciones

- Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: es una contraindicación relativa. Debe evaluarse la reactividad bronquial y elegirse fármacos selectivos. (78)
- Bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de segundo o tercer grado
- Enfermedad del nódulo sinusal
- Bradicardia sinusal (FC < 50 lpm)

#### Efectos adversos

- Empeoramiento de los síntomas de IC: en este caso debe considerarse el aumento de la dosis de diuréticos y tratar de continuar el tratamiento con BB. En algunos casos puede ser necesario disminuir la dosis.
- Bradicardia extrema: realizar un ECG para excluir trastornos en la conducción aurículo-ventricular. Considerar también la suspensión de digoxina u otros fármacos que provoquen bradicardia (calcioantagonistas no dihidropiridínicos, antiarrítmicos entre ellos la amiodarona) si el paciente los estuviese recibiendo.
- Hipotensión sintomática: considerar el ajuste de todo el tratamiento concomitante. Si es asintomática no debe tratarse.

#### Betabloqueantes en pacientes con fibrilación auricular

Los BB constituyen uno de los pilares del tratamiento estándar en pacientes con IC-FER, previenen nuevos episodios de FA o su recurrencia en pacientes con IC luego de IAM. Las guías de FA los recomiendan para el control de FC a fin de reducir síntomas relacionados con la arritmia, sin mejorar el pronóstico.

El bloqueo beta es recomendación clase I para pacientes con IC-FER. Sin embargo, en la mayoría de los trabajos, el beneficio se ha observado principalmente en pacientes con ritmo sinusal. Varios metaanálisis intentaron responder a la pregunta si los BB en IC-FER y FA son igualmente eficaces que con ritmo sinusal. El metaanálisis de Rienstra analizó el efecto de los BB en pacientes con IC y FA. De los 8680 pacientes analizados, el 19% tenían FA (1677 p). Se concluye que el efecto del bloqueo beta, sobre la mortalidad y las hospitalizaciones, en pacientes con IC y FA es menor que en aquellos con ritmo sinusal. La limitación surge del número de pacientes incluidos con FA, el que resulta pequeño para un análisis de sobrevida. (91)

Por otro lado, el Grupo colaborativo de BB en IC publicó un metaanálisis de los principales ensayos aleatorizados de IC, que incluyó 18.254 pacientes, de los cuales el 17% (3066) presentaban FA. Pudo observarse un beneficio consistente en el grupo BB vs. placebo para la mortalidad total y readmisiones en pacientes con ritmo sinusal, pero estas diferencias no fueron significativas en el grupo con FA. (92) A partir de lo anterior puede decirse que los pacientes con IC y FA son más graves, tienen más admisiones hospitalarias, mayor duración de la estancia y tasas de mortalidad superiores en comparación con los de ritmo sinusal. Los pacientes con IC-FER y ritmo sinusal obtienen claros beneficios asociados al tratamiento con BB. A diferencia de estos, los pacientes con FA no mostraron un impacto significativo sobre mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones de causa cardiovascular o por IC.

Los resultados de estos dos metaanálisis cuestionan el uso preferencial de los BB para el control de la FC en pacientes con FA. Sin embargo, el número de pacientes incluidos con FA, solamente evaluada por ECG de ingreso,



no alcanza para sacar conclusiones que puedan generalizarse a toda la población de pacientes con FA e IC. Al no aumentar el riesgo en este subgrupo, los BB se recomiendan para control de la frecuencia en pacientes con disfunción ventricular izquierda y FA.

#### - Ivabradina

La ivabradina es un inhibidor de los canales If del nódulo sinusal que reduce la frecuencia cardíaca, sin acompañarse de otros efectos hemodinámicos. Por lo tanto, solo se debe utilizar en pacientes con ritmo sinusal (RS). En el estudio SHIFT, la ivabradina redujo el punto final combinado de mortalidad y la hospitalización por IC en los pacientes con IC y FE  $\leq$  35%, en RS y con una FC  $\geq$  70 latidos por minuto (lpm) que habían sido hospitalizados por IC en los 12 meses previos y que recibían tratamiento con la dosis máxima tolerada de BB, IECA (o ARA II) y AA. (93)

Se encuentra indicada en pacientes con IC-FEr y RS:

- que persisten con FC  $\geq$  70 lpm en reposo bajo tratamiento con dosis máximas toleradas de BB, además de IECA o ARA II y AA (93,94)
- con FC  $\geq$  70 lpm en reposo, con contraindicaciones absoluta para tratamiento con BB.(93,94)

Dosis y titulación

Las dosis deben ser de 5 a 7,5 mg dos veces por día (véase **Tabla 3c**).

Efectos adversos

- Gastrointestinales: náuseas, vómitos
- Alteraciones visuales: visión borrosa, fosfenos
- Trastornos psiquiátricos
- Bradicardia
- Aumento de la incidencia de fibrilación auricular (debe suspenderse si desarrolla arritmia)

#### - Digoxina

Varios estudios recientes sugieren un mayor riesgo potencial de eventos (hospitalizaciones y mortalidad) en pacientes con FA que reciben digoxina; sin embargo, este punto sigue siendo controvertido. En un metaanálisis, la digoxina no presenta efectos deletéreos sobre la mortalidad, en pacientes con FA e IC-FEr. En cuanto al control de la FC en pacientes con FA, se estima que es recomendable una frecuencia ventricular de 70 a 90 lpm. No hay evidencia de que disminuya la mortalidad aunque sí las hospitalizaciones por IC o por cualquier causa. (95–97)

Se recomienda el uso de Digoxina en IC-FEr:

- Pacientes con FA y FC elevada a pesar del tratamiento con BB, o cuando estos no son tolerados.(98)
- Pacientes con ritmo sinusal que persisten con síntomas a pesar de tratamiento con IECA (o ARA II), BB y AA a fin de reducir las internaciones por IC. (98)

Dosis y titulación

La dosis habitual de digoxina oral es de 0,125 a 0,25 mg/día con función renal normal. En gerontes debe ajustarse según la clearance (depuración) de creatinina y puede variar entre 0,0625 y 0,125 mg/día. De ser posible, debe tenerse estricto control con la digoxinemia, ya que valores mayores de 1 ng/mL sobre todo en gerontes, mujeres, pacientes con menor masa muscular y alteración de la función renal aumentan el riesgo de mortalidad. Debe mantenerse un rango entre 0,5-0,9 ng/mL.

Contraindicaciones

- BAV de 2.º o 3.er grado, sin marcapasos permanente
- Síndrome de preexcitación
- Evidencia previa de intolerancia a la digoxina

Efectos adversos

- Bloqueo sinoauricular y BAV
- Arritmias auriculares y ventriculares, especialmente en presencia de hipopotasemia
- Signos de toxicidad: confusión mental, náuseas, anorexia y disturbios visuales

#### - Hidralazina y dinitrato de isosorbide

La evidencia de los beneficios de HDZN+DNI en la IC-FEr es superior en pacientes con ascendencia afroamericana. (99) Al haber sido superados por la aplicación de IECA y ARA II, su indicación en la IC se restringe a:

- Pacientes con contraindicaciones para IECA, ARA II o INRA (100)
- Pacientes que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento con dosis óptima de IECA (o ARA II), BB, AA, en especial si son de raza negra. (101)

Contraindicaciones

- Hipotensión sintomática
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad renal grave

Efectos adversos

- Artralgias y mialgias

- Hipotensión arterial sintomática: considerar el ajuste en las dosis de la medicación concomitante. Si es asintomática no requiere intervención
- Pleuritis, pericarditis
- Fiebre
- Exantema súbito
- Síndrome similar al lupus eritematoso sistémico

#### - *Estatinas*

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa, llamados comúnmente estatinas, tienen una indicación Clase I (nivel de evidencia A) en pacientes con SCA reciente, de acuerdo con lo indicado en las guías de SCA. (102) En la IC se indican habitualmente para pacientes con IC causada por enfermedad coronaria, donde no demostraron reducir la mortalidad pero sí las hospitalizaciones por causas cardiovasculares. Sin embargo, no están indicados en pacientes con IC de etiología no isquémica. (103–105)

#### - *Ácidos grasos omega 3*

Aunque su uso no se ha difundido, el estudio GISSI-HF Trial mostró los beneficios de la utilización de ácidos grasos omega 3 en dosis de 1 g/día en pacientes con IC-FEr leve a grave (CF II-IV). (106)

#### - *Amiodarona*

Su indicación en pacientes con IC-FEr quedaría reducida a aquellos con episodios de FA, para reducir su incidencia, inducir la reversión farmacológica y el mantenimiento del ritmo sinusal luego de una cardioversión. Esta droga también podría ser de utilidad para reducir el número de choques en pacientes con CDI.

#### - *Tratamiento antitrombótico*

La anticoagulación oral (ACO) puede realizarse con antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol, warfarina) o los nuevos anticoagulantes no antagonistas de vitamina K (NOAC) (dabigatrán, apixabán, o rivaroxabán). Los NOAC no deben usarse en pacientes con prótesis valvulares mecánicas o estenosis mitral. (107–110)

En pacientes con IC-FEr, se recomienda ACO en las siguientes situaciones:

- Pacientes con FA (paroxística, permanente, persistente). (111)
- La selección de un agente anticoagulante AVK o NOAC para pacientes con FA e IC-FEr debe ser individualizada sobre la base de factores de riesgo, edad, peso, función renal y otras condiciones clínicas, tolerabilidad, interacciones medicamentosas, costo, la preferencia del paciente, su lugar de residencia y acceso a controles hematológicos.
- Pacientes con embolia sistémica. (112,113)
- No se recomienda ACO en pacientes con IC-FEr crónica sin FA, evento tromboembólico previo o evidencia de una fuente cardioembólica. (114–116)

Con el uso rutinario de aspirina (AAS) existe un riesgo aumentado de descompensación, por lo que no debe indicarse en forma sistemática tratamiento antiagregante oral en pacientes con IC. La aspirina no debe suspenderse en los pacientes con enfermedad vascular. (116)

#### **Recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida**

En la **Tabla 3a** se resumen las recomendaciones de medidas generales no farmacológicas en la IC crónica. Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la IC-FEr, el grado de consenso y su nivel de evidencia se encuentran resumidas en la **Tabla 3b**. La mitad de estas son indicación Clase I, con alto grado de consenso, pero el nivel de evidencia A representa solo el 20% del total de las recomendaciones. Con respecto al resto de los fármacos, la evidencia todavía es inferior.

En resumen, todos los pacientes con IC-FEr en cualquiera de sus estadios deberían recibir un IECA (o en su defecto un ARA II) y un BB titulando las dosis hasta llegar a las dosis objetivo que demostraron sus beneficios en los ensayos clínicos controlados (**Tabla 3c**), a menos que no sean tolerados o existan contraindicaciones. En los pacientes sintomáticos o con signos de retención hidrosalina, están indicados, además de las medidas generales, los diuréticos. En aquellos que aún se encuentren sintomáticos (CF II-IV) a pesar de este tratamiento, se recomienda además un AA. . De persistir sintomáticos se recomienda un INRA en reemplazo de un IECA o ARAII, a menos que existan contraindicaciones o que no sea tolerados. Si la FC es igual a 70 lpm o mayor y el ritmo es sinusal, se recomienda incorporar ivabradina; si en cambio hay FA, se puede usar digoxina. Las demás medidas farmacológicas tienen indicaciones específicas.

## TRATAMIENTO ELÉCTRICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

### Cardiodesfibriladores implantables

Un porcentaje de las muertes en pacientes con insuficiencia cardíaca, en especial en aquellos menos sintomáticos, ocurre de forma súbita por arritmias ventriculares, bradiarritmias y asistolia y el cardiodesfibrilador implantable (CDI) es eficaz para tratar dichas anomalías. Su indicación en prevención primaria debe considerarse luego de 6 meses de tratamiento médico óptimo y con una reevaluación previa de fracción de eyección para determinar si hubo recuperación de la función ventricular. Es probable que el beneficio del CDI sea menor en pacientes mayores de 75 años y no se recomienda su indicación en pacientes con expectativa de vida inferior a 1 año.

Desde la publicación de los Consensos SAC de Insuficiencia cardíaca avanzada (2010) y Prevención primaria y secundaria de la muerte súbita (2012) no hubo ensayos aleatorizados ni evidencia nueva de estudios observacionales que justifique modificación importante de las recomendaciones entonces sostenidas para el implante de CDI en prevención secundaria y primaria de la MS. (3,117–128)

Si bien en ningún estudio individual se encontró una reducción significativa de la mortalidad total con el uso de CDI en pacientes de etiología no isquémica, un metaanálisis justificó su equiparación con la indicación en pacientes coronarios. (129) Sin embargo, recientemente se conocieron los resultados del estudio DANISH. (130) Pacientes con cardiopatía dilatada de etiología no isquémica (sin enfermedad coronaria significativa, o con enfermedad de hasta 2 vasos que no fuera considerada responsable de la disfunción ventricular), con FE  $\leq$  35%, en CF II-III (y IV si estaba planificado implantar un resincronizador) bajo tratamiento médico óptimo fueron asignados en forma aleatoria en relación 1:1 para que se les colocara o no un CDI. El enrolamiento se inició en 2008; fueron incluidos 1116 pacientes, con mediana de edad 63 años, un 53% en CF II, 45% en CF III y el resto en CF IV. La mediana de FE fue 25%. La mediana de duración del QRS fue 146 ms, y, de hecho, en el 58% de los casos se indicó también terapia de resincronización. En una mediana de seguimiento de 67,6 meses, la incidencia de muerte de todas las causas (el punto final primario) fue del 21,6% en la rama CDI y 23,4% en la rama sin dicha intervención (HR 0,87, IC 95% 0,67-1,12). No hubo tampoco diferencia significativa en la incidencia de muerte cardiovascular, pero sí en la de muerte súbita cardíaca (4,3% vs. 8,3%, HR 0,50, IC 95% 0,31-0,82). En el análisis de subgrupos se evidenció clara interacción con la edad: el uso de CDI generó una significativa disminución del 36% en la mortalidad total en los menores de 68 años. Hubo también tendencia ( $p=0,06$ ) a interacción con los niveles de NT-proBNP, con reducción significativa en aquellos con valores menores de 1177 pg/mL. El estudio DANISH incluyó una población particular, con alta indicación de resincronizador, y muy bien tratada (92% con betabloqueantes, 97% con inhibidores o antagonistas del sistema renina-angiotensina, casi 60% de antialdosterónicos). Sus resultados implican que el empleo universal de CDI en prevención primaria en pacientes de etiología no isquémica bajo tratamiento médico óptimo no mejora el pronóstico, pero al mismo tiempo apuntan a que, en pacientes más jóvenes y con menos compromiso (en los que el riesgo de muerte súbita como forma de muerte es proporcionalmente mayor), la indicación debe tenerse en cuenta.

El estudio MADIT RIT incluyó pacientes con indicación de prevención primaria con CDI solo o con resincronizador, y los distribuyó aleatoriamente en 3 grupos con diferentes algoritmos para corregir la arritmia (inicialmente marcapaseo antitaquicardia y, de no haber abortado la arritmia, choque): a) grupo convencional en el que la terapia se activaba tras 2,5 segundos (s) cuando la frecuencia ventricular se ubicaba entre 170 y 199 lpm, y luego de solo 1 s con frecuencia  $\geq$  200 lpm; b) grupo de alta frecuencia, en el que con una frecuencia entre 170 y 199 el dispositivo simplemente monitorizaba el ritmo, y con una frecuencia  $\geq$  200 lpm se activaba la terapia tras 2,5 s, y c) grupo de terapia demorada, en el que con una frecuencia entre 170 y 199 el dispositivo se activaba tras 60 s; con una frecuencia  $\geq$  200 lpm, tras 12 s, y con una frecuencia  $\geq$  250 lpm, tras 2,5 s. (131) Comparados con el grupo convencional, los grupos de alta frecuencia y terapia demorada mostraron en seguimiento medio a 1,4 años una reducción del 79% y 76%, respectivamente, en la incidencia de terapia inapropiada ( $p < 0,001$  en ambos casos). Hubo también reducción de la mortalidad del 55% en el grupo de alta frecuencia ( $p = 0,01$ ) y del 46% en el de terapia demorada ( $p = 0,06$ ). Además se vio en ambos grupos reducción significativa de la terapia apropiada, lo que sugiere que, en un esquema de tratamiento convencional, muchas veces es desencadenada por arritmias que revertirían espontáneamente.

En todos los casos de prevención primaria debe tenerse en cuenta que, si bien el criterio de selección es la FE deteriorada, otras condiciones pueden ayudar en la selección adecuada de los pacientes. Los autores del SCD-HeFT, en un análisis retrospectivo dividieron a los pacientes en quintiles de acuerdo con la mortalidad predicha por el score (puntaje) de Seattle. (132) Cada quintilo tenía casi 500 pacientes. El primero correspondió a los pacientes con la mortalidad predicha más baja, de hasta 3,58% anual; el quinto quintilo incluyó a aquellos con la mayor mortalidad predicha, de 11,14% anual. Para cada quintilo se definió sobre la base de los datos del estudio si el uso del CDI se había traducido en reducción de la mortalidad. Los pacientes del primero al quinto quintilo tuvieron mortalidad progresivamente mayor (del 2 al 19%), pero la tasa de muerte súbita fue progresivamente menor (del 52 al 24%). En el último quintilo, el CDI no disminuyó la mortalidad. Los pacientes del quinto quintilo eran los más añosos, en su mayoría en CF III, con baja tensión arterial sistólica (110 mm Hg), muy baja FE (21%), creatinina elevada (1,4 mg/dL), alta proporción de QRS mayor de 120 ms (50%) y una utilización elevada

de digoxina y baja de betabloqueantes. Ninguno de estos criterios citados es por sí solo definitorio, pero la presencia de varios de ellos en el mismo paciente, sobre todo cuando no son corregibles con ninguna intervención e implican una alta mortalidad al año, puede señalar que la colocación del CDI no rendirá los frutos esperados.

Los autores del MADIT II también intentaron categorizar el beneficio según subgrupos. Con los datos de los 467 pacientes de la rama tratamiento médico se generó un score con 5 predictores independientes de mortalidad: edad superior a 70 años, FA, nitrógeno ureico en sangre mayor de 26 mg/dL (lo cual implica una urea plasmática mayor de 55 mg/dL), CF mayor de II y QRS mayor de 120 ms. 133) Cada condición sumaba 1 punto. Entre aquellos con puntaje 0 (el 29% del total), la mortalidad a 2 años fue del 8% en la rama tratamiento médico y 9% en la rama CDI; es decir que en los pacientes de muy bajo riesgo, el CDI no disminuyó la mortalidad. Este dato es diferente del revelado por el análisis del SCD-HeFT, en el que –en pacientes con bajo riesgo– el CDI fue eficaz. En los pacientes con puntaje  $\geq 1$ , la mortalidad fue del 27% con tratamiento médico y 15% con CDI; en aquellos con puntaje 1 o 2 (un 52% del total), la reducción de la mortalidad fue de alrededor del 60%; en los pacientes con puntaje 3 o más (el 14% del total), la reducción de la mortalidad fue de un 20%. Ambos estudios coinciden en que los pacientes con muy alto riesgo de mortalidad no se benefician; el análisis del MADIT II extiende la observación a aquellos de riesgo muy bajo. Si nos atenemos a los datos del SCD-HeFT, hay un 20% de pacientes con riesgo tan alto que en ellos el CDI no impresiona como eficaz. Si consideramos el análisis del MADIT II, el beneficio se concentra en poco más del 50% de los pacientes con riesgo intermedio, y hay una tercera parte de los pacientes, en los que –por riesgo muy bajo o insuficiencia renal marcada– la colocación del CDI no está indicada. ¿Resuelven estos análisis el problema? No, porque son retrospectivos y deberían validarse prospectivamente. Por otra parte, se refieren a poblaciones y son ilustrativos, pero no aluden al paciente individual, en el que sin duda también se deben tener en cuenta otras características.

Las recomendaciones para la prevención primaria y secundaria de la MS en pacientes con IC-FEr, se detallan en la **Tabla 4a**.

### Terapia de resincronización cardíaca

Un subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente aquellos en ritmo sinusal con QRS  $\geq 150$  ms y BRI, pueden beneficiarse de la TRC mejorando el remodelado ventricular, disminuyendo la insuficiencia mitral y aumentando la contractilidad, la presión arterial y la fracción de eyección que deriva en menor morbimortalidad.

Tras la publicación del *Consenso de insuficiencia cardíaca avanzada* (SAC 2010) con las indicaciones basadas en los estudios publicados hasta entonces se conocieron algunos ensayos aleatorizados que motivan una actualización de las indicaciones de TRC en pacientes con IC. (3,18,117,128,134–136)

**Tabla 4a.** Recomendaciones para la prevención de muerte súbita mediante el implante de CDI en pacientes con IC-FEr

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
<b>Prevención secundaria:</b>		
Sobrevivientes de un paro cardíaco debido a FV o episodio documentado de TVS con inestabilidad hemodinámica o síncope de origen desconocido, habiendo descartado causas reversibles del evento en pacientes con expectativa de vida de al menos un año, con aceptable calidad de vida	I	A
<b>Prevención primaria:</b>		
Pacientes con IAM previo de al menos 40 días de evolución, FE $\leq 35\%$ , en CF II-III bajo tratamiento médico óptimo y con expectativa de vida de al menos un año con aceptable calidad de vida, cuidadosamente seleccionados	I	A
Pacientes con IC de etiología no isquémica, FE $\leq 35\%$ , en CF II-III bajo tratamiento médico óptimo y expectativa de vida de al menos un año con aceptable calidad de vida, cuidadosamente seleccionados	IIa	B
Pacientes con IAM previo de al menos 40 días de evolución, FE $\leq 30\%$ , asintomáticos (CF I) bajo tratamiento médico óptimo y con expectativa de vida de al menos un año con aceptable calidad de vida cuidadosamente seleccionados	I	B
Deben optimizarse los protocolos de choque para evitar descargas precoces o inapropiadas y mejorar el pronóstico	IIa	B
Un CDI tiene beneficio incierto en mejorar significativamente la sobrevida en pacientes con riesgo elevado de muerte no súbita como aquellos con múltiples internaciones, extrema fragilidad o comorbilidades severas	IIb	B
Pacientes con disfunción ventricular en la fase precoz de un IAM (antes de los 40 días de evolución)	III	A

CDI: cardiodesfibrilador implantable; IC-FEr: Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida; FV: fibrilación ventricular; TVS: taquicardia ventricular sostenida; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; CF: clase funcional; IAM: infarto agudo de miocardio.

El estudio RAFT seleccionó pacientes en CF II-III, con indicación de CDI para prevención primaria o secundaria, a pesar de tratamiento médico óptimo, con  $FE \leq 30\%$ ,  $QRS \geq 120$  ms con ritmo propio, o  $\geq 200$  ms si tenían colocado un marcapasos, de etiología isquémica o no isquémica, en RS o con aleteo o FA. (137) Se asignaron los pacientes en forma aleatoria a que recibieran solamente CDI o CDI más resincronizador. A partir de la publicación del estudio CARE-HF en 2005, se dejó de incluir a pacientes que se encontraran en CF III, y desde entonces y hasta la finalización del estudio fueron incluidos solamente pacientes en CF II. Fueron incorporados 1798 pacientes, el 80% en CF II, con FE promedio 22,6%. El punto final primario (muerte u hospitalización por IC) se dio en el 40,3% en la rama CDI y el 33,2% entre aquellos que recibieron CDI-TRC, con una reducción de riesgo del orden del 25%. Hubo una disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización por IC. En los pacientes en CF II se vio una reducción significativa de todos los puntos finales: primario y secundarios. Entre los pacientes en CF III se evidenció una disminución del punto final primario, pero no una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa, pese a un 6% de diferencia en términos absolutos con una reducción de riesgo del 21% ( $p = 0,14$ ). A 5 años hubo una reducción general de la mortalidad total, del 34,6% en la rama CDI vs. el 28,6% en la rama CDI-TRC: 6 muertos menos por cada 100 pacientes en el seguimiento a 5 años. Los efectos no fueron similares en todos los subgrupos. El resultado fue diferente según la duración del QRS: en los que tenían un QRS intrínseco menor de 150 ms no hubo diferencias entre CDI y la combinación CDI-TRC. Por el contrario, la terapia combinada y, específicamente, la TRC ejerció un efecto claro en los pacientes con  $QRS \geq 150$  ms. También fue mayor el beneficio en los pacientes con más baja FE y en los que tenían BRI, mientras que por el contrario en los pacientes con bloqueo de rama derecha o trastornos inespecíficos o QRS marcapaseado no hubo efecto claro. Se beneficiaron sobre todo los pacientes con RS o marcapaseo auricular respecto de aquellos que tenían FA o aleteo auricular.

En el contexto de pacientes con FE deprimida y QRS angosto se conocieron dos nuevos ensayos. El estudio LESSER EARTH evaluó el efecto de la TRC en pacientes con  $FE \leq 35\%$  y  $QRS < 120$  ms sobre el tiempo de ejercicio. (138) Con solo 85 pacientes incluidos fue suspendido por futilidad (no hubo mejoría en el punto final primario, ni en volúmenes ventriculares o FE) y por evidenciarse efectos adversos (ensanchamiento del QRS, disminución de la distancia recorrida en caminata de 6 minutos y tendencia a exceso de hospitalizaciones por IC) en la rama activa. El estudio ECHO CRT incorporó pacientes con  $FE \leq 35\%$  y  $QRS < 130$  m y su punto final primario fue muerte u hospitalización por IC. (139) Cuando se habían incorporado 809 pacientes, el estudio fue suspendido tras un seguimiento medio de 19 meses, por falta de diferencia en el punto final y evidencia de mayor mortalidad (11,1% vs. 6,4%,  $p = 0,02$ ).

En 2014 se conoció el seguimiento extendido de los pacientes del estudio MADIT CRT. (140) El estudio finalizó en junio de 2009; se decidió un seguimiento extendido de los 1691 sobrevivientes hasta septiembre de 2010 (fase 1), y luego prolongarlo aún más, tarea cumplida hasta septiembre de 2013 en 854 pacientes de los centros que consintieron participar (fase 2). El punto final primario fue muerte de cualquier causa y el secundario, un evento no mortal vinculado con IC, o el compuesto de muerte y evento no mortal. La mediana de seguimiento tras la finalización del estudio fue de 5,6 años. Al considerar el seguimiento desde la inclusión inicial (en los 1818 pacientes con ECG de ingreso disponible) hasta la finalización de la fase 2 en los 854 pacientes citados, surgió clara diferencia en la evolución de acuerdo con la presencia o no de BRI en seguimiento total a 7 años. Entre los 1281 pacientes con BRI a los 7 años, la mortalidad de cualquier causa fue del 18% en la rama CDI-TRC y del 29% en la rama CDI (HR ajustado 0,59, IC 95% 0,43-0,80;  $p < 0,001$ ). También hubo reducción de la incidencia de eventos no mortales, con un HR ajustado de 0,38 (IC 95% 0,30-0,48;  $p < 0,001$ ). Estos resultados se vieron independientemente de la etiología, el género y el ancho del QRS. En cambio, en los 537 pacientes sin BRI no hubo diferencia de mortalidad ni de eventos no mortales en el seguimiento a 7 años. Este estudio revela que en pacientes no tan enfermos era necesario el paso del tiempo para evidenciar beneficio en puntos finales duros. Los datos pueden contribuir a aumentar la fuerza de indicación en pacientes en CF II. La diferencia a favor de los pacientes con BRI confirmó lo ya descrito en otros estudios.

En conclusión, a) comparada con tratamiento médico, la TRC disminuye significativamente la mortalidad, un 27%. (141) Recordemos que estos estudios se llevaron a cabo predominantemente en pacientes en CF III-IV; b) la terapia combinada CDI-TRC respecto de CDI aislado se traduce en una reducción significativa de la mortalidad del orden del 17%. (141,142) En los pacientes en CF I-II, la reducción de mortalidad con la terapia combinada es significativa, del orden del 19 al 20%. Esa reducción es claramente significativa para los pacientes en CF II, de un 22%, pero no alcanza a haber significación estadística para el 15% de disminución en los pacientes en CF I. (143)

Diferentes criterios se emplean para decidir el implante del resincronizador. Un análisis del MADIT CRT generó un puntaje con 7 variables asociadas a mayor remodelado inverso e incremento de la FE con el implante: sexo femenino, etiología no coronaria, BRI,  $QRS \geq 150$  ms, hospitalización previa por IC, volumen de fin de diástole del VI  $\geq 125$  mL/m<sup>2</sup> y volumen de aurícula izquierda  $\leq 40$  mL/m<sup>2</sup>. (144) Se asignó un valor de 2 a cada una de las variables, excepto 1 a la hospitalización y 3 al volumen de aurícula izquierda, para un total de 14 puntos. Aquellos con puntaje entre 0 y 4 no tuvieron mejoría pronóstica, que en cambio fue progresivamente mayor con el aumento del puntaje.

Un metaanálisis de datos individuales de 3872 pacientes de los estudios MIRACLE, MIRACLE ICD, CARE HF, REVERSE y RAFT evidenció que el efecto de la TRC sobre mortalidad e internación por IC se hace claro a partir de una duración de QRS de 140 ms y que, tras ajustar por ella, el efecto de la terapia es independiente de edad, sexo, clase funcional, etiología o morfología del QRS, sugiriendo que la patente de BRI no implica *per se* mayor éxito del tratamiento. (145)

El BLOCK-HF fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que incluyó pacientes con indicación de marcapasos definitivo, evidencia de BAV de segundo o tercer grado, o un PR  $\geq$  300 ms a FC > 100 latidos/minuto, en los que se presumía, por lo tanto, que el ritmo predominante sería el de marcapasos. (146) Debían tener una FE  $\leq$  50% y CF I a III, y carecer de indicación estándar de TRC. Se les colocó marcapasos biventricular (con cardiodesfibrilador, si estaba indicado) y se los adjudicó aleatoriamente a estimulación biventricular o exclusiva en ventrículo derecho. El punto final primario del estudio fue muerte por cualquier causa, tratamiento de urgencia de IC con drogas intravenosas o un aumento del índice de volumen de fin de sístole  $\geq$  15%. Entre 2003 y 2011, el implante del dispositivo se intentó en 809 pacientes; resultó exitoso en 758 (93,7%), pero fueron efectivamente aleatorizados 691 pacientes. La FE media fue del 40%, y el 73% se encontraba en CF I-II. En seguimiento medio de 37 meses, considerando solamente a aquellos en los que se dispuso del dato de volumen de fin de sístole, el punto final primario ocurrió en un 45,8% con estimulación biventricular vs. 55,6% con estimulación ventricular derecha, una diferencia altamente significativa. También fue significativa la diferencia en un punto final secundario de muerte u hospitalización (32,9 vs. 37,7%). El estudio BLOCK-HF tiene trascendencia clínica, pues contesta una pregunta que hasta su publicación no tenía una respuesta clara en las guías de práctica. Confirma el efecto perjudicial que la estimulación ventricular derecha aislada tiene en los pacientes con baja FE y señala que, si el ritmo de marcapasos predomina, debe preferirse la estimulación biventricular.

La resincronización mediante el implante de un electrodo en el endocardio del VI por vía transeptal es una práctica que se realiza en Europa y Latinoamérica, especialmente ante el fallo o la no respuesta a la TRC convencional. Se logra una resincronización ventricular más homogénea imitando la despolarización normal de endocardio a epicardio y mayor mejoría en la función ventricular. (147) En el estudio ALSYNC, los pacientes estimulados de esta forma e incluidos por ser no respondedores a la TRC convencional mejoraron en un 48% la CF (NYHA) y un 53% FS del VI a los 6 meses de seguimiento. (148)

Las **indicaciones de la TRC** y el nivel de evidencia que las sustenta se describen en la **Tabla 4b**. Debe considerarse al momento de la indicación de TRC que la mayoría de estos pacientes tienen además indicación de CDI.

**Tabla 4b.** Recomendaciones para la indicación de terapia de resincronización cardíaca (TRC)

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Pacientes en CF II-IV bajo tratamiento médico óptimo, con FE $\leq$ 35%, RS y QRS $\geq$ 150 mseg, con morfología de BRI	I	A
Pacientes en CF II-IV bajo tratamiento médico óptimo, con FE $\leq$ 35%, RS y QRS 130-149 mseg, con morfología de BRI	IIa	B
Paciente con BAV de alto grado y FE reducida, en quien debe implantarse un marcapasos definitivo	IIa	B
Paciente con marcapaso o CDI en quien la estimulación ventricular permanente genera mayor disfunción ventricular o progresión de la IC.	IIa	C
Paciente en CF II-IV (al menos 6 meses de evolución) bajo tratamiento médico máximo, con FE $\leq$ 35%, RS y QRS $\geq$ 150 mseg, sin morfología de BRI	IIa	B
Pacientes en CF II-IV (al menos 6 meses de evolución) bajo tratamiento médico máximo, con FE $\leq$ 35%, RS y QRS 130-149 mseg, sin morfología de BRI	IIb	B
Paciente en CF III-IV (al menos 6 meses de evolución) bajo tratamiento médico máximo, con FE $\leq$ 35%, con FA y QRS $\geq$ 130 mseg. Es necesario generar un BAV farmacológico o por ablación del nódulo A-V para asegurarse que la mayoría de los latidos van a ser generados por el resincronizador	IIb	B
La TRC está contraindicada en pacientes con QRS < 130 mseg	III	B

TRC: terapia de resincronización Cardíaca; CF: clase funcional; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RS: ritmo sinusal; BRI: bloqueo de rama izquierda; BAV: bloqueo aurículo-ventricular; FA: fibrilación auricular; A-V: aurículo-ventricular.

**INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA**

La IC con función sistólica conservada o con FE preservada (IC-FE<sub>p</sub>) es una forma que, aunque frecuente, es de difícil interpretación y sobre la que la evidencia es más escasa y controvertida que las formas con deterioro de la FS del VI. (4)

**Epidemiología y definición**

Numerosos registros de pacientes con IC ambulatorios o internados revelan que aproximadamente la mitad de los casos presentan IC-FE<sub>p</sub>. (149) La prevalencia informada varía ampliamente en los estudios clínicos entre el 13 y el 74%. (150) Ello se debe a diferencias en las poblaciones consideradas en cuanto a edad, prevalencia de género femenino y fuente de las observaciones, así como a variación en los criterios diagnósticos, valor de corte considerado en la FE del VI para considerar disfunción sistólica y métodos empleados para valorar la función ventricular.

La prevalencia de IC-FE<sub>p</sub> ha aumentado en los últimos 15 a 20 años, mientras que la de IC sistólica o IC-FE<sub>r</sub> no se ha modificado. (151) Comparados con los pacientes con disfunción sistólica, los portadores de IC-FE<sub>p</sub> muestran edad más avanzada, mayor prevalencia de sexo femenino, HTA, diabetes, obesidad y otras comorbilidades. (152)

La IC puede estar asociada a un espectro amplio de patologías que afectan el VI, desde pacientes con una cavidad ventricular de tamaño y función normales hasta pacientes con dilatación ventricular y deterioro de la FS. Incluso, en la mayoría de los casos, la disfunción sistólica y la diastólica coexisten en un mismo paciente y, como la disfunción diastólica casi siempre está presente en pacientes con deterioro de la FS, se prefiere utilizar el término IC-FE<sub>p</sub>. En la **Tabla 5a** se resumen los escenarios clínicos de acuerdo con la FS. (12)

No hay acuerdo en cómo diagnosticar la enfermedad. Se discute si se debe hablar de IC-FE<sub>p</sub> o IC diastólica. Existen diferentes puntos de corte de la FE (ADHERE 40%, consenso europeo 50%, guía SAC 2010 45%) y formas de medirla. Además, los estudios han incluido variadas cohortes de pacientes (edad, género, internados/ambulatorios). Se carece aún de un test único y no invasivo de diagnóstico y estos criterios han sido definidos en reposo, pero los síntomas se presentan en el esfuerzo. (4,11,153)

El diagnóstico de IC-FE<sub>p</sub> supera el hallazgo de la presencia de disnea y la FE normal, pero deben sumarse otras herramientas para arribar a él. Como se evidencia en la **Tabla 5b**, la suma de distintos criterios diagnósticos aumenta la posibilidad de establecer con mayor precisión la presencia de esta entidad. En los casos de duda sobre los signos y síntomas clínicos, el empleo de los PN resulta de mucha utilidad, en especial para descartar insuficiencia cardíaca en caso de que estos se encuentren por debajo del punto de corte debido a su excelente valor predictivo negativo, aun cuando en nuestro medio por ahora no forman parte de la rutina habitual. La presencia de daño estructural expresado por dilatación de la aurícula izquierda o HVI o alteraciones funcionales que reflejan aumento de la presión de fin de diástole del VI medidas por Doppler cardíaco (patrón de llenado y Doppler tisular) se suma a los criterios que posibilitan el diagnóstico de esta población. (26) Sin

**Tabla 5a.** Definiciones de la Insuficiencia Cardíaca según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo\*

Clasificación	FE	Descripción
IC-FE <sub>r</sub>	≤ 40%	En ella se centra la mayoría de la evidencia para el tratamiento
IC-FE <sub>p</sub>	≥ 50%	La evidencia es escasa. El tratamiento se centra en los síntomas y las comorbilidades
IC-FE <sub>rm</sub> o limítrofe	41–49%	Es una zona gris. El tratamiento se define según criterios clínicos
IC- FE mejorada	≥ 40%	Pacientes que iniciaron con FE < 40% y mejoraron**. El tratamiento es el de IC-FE <sub>r</sub> , aunque prácticamente no hay evidencia

\*Modificado de (11,12)\*\*en general se requiere una elevación de 5-10 unidades de la FE  
 FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FE<sub>r</sub>: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IC-FE<sub>p</sub>: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IC-FE<sub>rm</sub>: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio.

embargo, cuesta conciliar el hecho de que una patología tan prevalente requiera criterios diagnósticos tan sofisticados y eso se explica por la diversidad, heterogeneidad, falta de respuesta terapéutica de esta entidad y deja un interrogante sobre dónde posicionarnos frente al paciente real, en especial ante el frecuente escenario donde la duda diagnóstica esté presente.

**Pronóstico**

A lo largo del tiempo, ha mejorado el pronóstico de los pacientes con IC-FE<sub>r</sub> (IECA, BB, AA y ARNI), mientras que no ha variado en la IC-FE<sub>p</sub> donde aún no se han logrado tratamientos que mejoren el curso de la enfermedad. En el registro ADHERE, la mortalidad hospitalaria de estos pacientes fue similar a la IC-FE<sub>r</sub>. (153)

**Tabla 5b.** Criterios diagnósticos de IC-FEp

Variable
• Signos y síntomas de IC
• FE > 50%
• Criterios de daño cardíaco estructural: HVI, dilatación de aurícula izquierda
• Considerar parámetros ecocardiográficos de disfunción diastólica
• En casos dudosos pueden utilizarse PN BNP > 100 pg/mL o NT-proBNP > 300 pg/mL)

En el año 2012 se publicó el metaanálisis MAGGIC que incluyó 10.300 pacientes con IC-FEp y se observó que la mortalidad anual era del 12,1% versus 14,1 en la IC-FEr. (154)

El viejo paradigma de que la IC-FEp conlleva un mejor pronóstico que la IC-FEr parece haberse modificado. Esto podría estar vinculado a la ausencia de tratamientos eficaces que disminuyan la mortalidad en este grupo.

### Tratamiento

La prevención de la IC-FEp mediante el tratamiento de los factores de riesgo es eficaz. Sin embargo, una vez que la IC se hace presente, no hay tratamientos específicos para este síndrome. Los fármacos utilizados con buenos resultados para el tratamiento de la IC-FEr no han demostrado similares beneficios en IC-FEp. Las guías norteamericanas editadas por la ACC-AHA (12) establecieron algunas premisas generales en el tratamiento con las que coincidimos. La evidencia de tratamientos farmacológicos eficaces es pobre en estos pacientes, pero en general es aceptado el uso de diuréticos en los pacientes con síntomas y signos congestivos, el control de la HTA, de la FA y de la isquemia (**Tabla 5c**). Varios estudios han evaluado el papel de los IECA, de los BB y de los ARA II en pacientes con IC-FEp (PEP-HF, CHARM-preserved, I-Preserve), no encontrándose diferencias significativas ni en la mortalidad por todas las causas ni en internaciones por IC. Solo se observó una discreta reducción en la tasa de internaciones por IC con el uso de candesartán (CHARM-preserved). (155) En cuanto a los BB, su uso está indicado para el tratamiento de la HTA, la isquemia miocárdica o el control de la FC en pacientes con FA. Para el manejo de esta última, otras opciones son la digital y los bloqueantes cálcicos. Un subestudio del DIG, mostró una reducción de las internaciones por IC, sin impacto en la mortalidad, no habiendo otros estudios con resultados similares. (156) Últimamente han aparecido varios metaanálisis que cuestionan la seguridad (aumento de la mortalidad) de la digital tanto en insuficiencia cardíaca como en fibrilación auricular; sin embargo, el tema no ha sido del todo zanjado y no hay estudios aleatorizados actuales que disipen la duda.

No existe una única explicación para los resultados negativos de los ensayos clínicos de IC-FEp. Entre los posibles motivos se destacan la falta de conocimiento de la fisiopatología, poblaciones estudiadas sin verdaderos criterios de IC o en estadios iniciales de la enfermedad, inadecuado poder estadístico de los estudios y gran he-

**Tabla 5c.** Recomendaciones en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Diuréticos para control de los síntomas de congestión	I	C
Control de la HTA de acuerdo a las guías	I	A-B
Manejo de la FA de acuerdo a las guías para mejorar los síntomas de IC	IIa	C
Revascularización coronaria en pacientes que presenten angina o isquemia a pesar del tratamiento médico	IIa	C
Ejercicio físico en pacientes estables	IIa	B
Control glucémico en diabéticos	IIa	C
Descenso de peso en obesos	IIa	C
ARA II para reducir hospitalizaciones	IIb	B
No se recomienda el uso de suplementos nutricionales	III	C

ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina; BB: bloqueantes beta; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.



terogeneidad de los pacientes. Esta última, sin duda, probablemente es la más relevante. Se necesita investigar nuevas estrategias para el tratamiento de la IC-FEp que se aboquen mejor al fenotipo del paciente para dirigir el tratamiento. Se propone focalizar la terapéutica de acuerdo con los distintos fenotipos descriptos. (157)

**- Retención hidrosalina:**

La presencia de presiones de llenado elevadas es la anormalidad primaria en los pacientes con IC-FEp, aunque los signos y síntomas de retención puedan estar ausentes en muchos de ellos. El aumento de la presión en la aurícula izquierda lleva a remodelado, fibrosis y FA (común en esta población). La disfunción auricular sumada al pobre llenado diastólico contribuye significativamente con los síntomas durante el ejercicio. Generalmente se recomienda la terapia con diuréticos pero no es suficiente para el control de los síntomas y se asocia a activación del sistema neurohormonal. Se están investigando nuevas terapias que modulan los fluidos y la función renal, y los PN como blanco terapéutico. El estudio PARAMOUNT evaluó una molécula dual (INRA) que combinó un inhibidor de la neprilisina, el sacubitrilo, con un ARA II, valsartán, y demostró incrementar los niveles del PN atrial, reducir los niveles de NT-proBNP y los volúmenes de la aurícula izquierda cuando se lo comparó con el valsartán solo. (158) A raíz de estos resultados, se está llevando a cabo el estudio PARAGON-HF para evaluar los efectos del sacubitrilo/valsartán en la IC-FEp en puntos finales clínicos.

**- Modulación de la fibrosis miocárdica:**

Desde los estadios iniciales de la IC-FEp hay presencia de fibrosis en el VI y en el sistema vascular. La fibrosis es mediada por la alteración del monto y de la composición del colágeno y de la matriz extracelular. La síntesis de colágeno está elevada en el escenario de la sobrecarga o ante la activación del SRAA. En los pacientes con IC-FEp existe una *down regulation* de las enzimas que degradan el colágeno. No obstante, el aumento del colágeno miocárdico no se encuentra en todos los pacientes con IC-FEp. Recientemente se ha sugerido la galectina 3 como un biomarcador con potencial utilidad para identificar a los subgrupos de pacientes que podrían responder específicamente a la terapia antifibrótica. Los antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides han sido investigados en esta enfermedad. El ensayo ALDO HF (159) demostró una mejoría en los índices de disfunción diastólica (reducción la relación E/e' y de los niveles de NT-proBNP) con la terapia con espironolactona, sugiriendo un efecto antirremodelado. A partir de estos resultados se llevó a cabo el ensayo TOPCAT (160) con la misma droga evidenciándose que la espironolactona no redujo la muerte cardiovascular, el paro reanimado ni las internaciones por IC como punto final combinado, aunque hubo un 17% de reducción de internaciones por insuficiencia cardíaca. Actualmente se están evaluando nuevas terapias antifibróticas con menos efectos adversos colaterales, las cuales pueden representar un paso importante en subgrupos seleccionados.

**- Tratamiento de la hipertensión pulmonar:**

La hipertensión pulmonar (HP) es una consecuencia hemodinámica de la IC-FEp con una prevalencia del 53 al 83% en diferentes cohortes epidemiológicas y se asocia con mayor morbimortalidad. Es un factor fisiopatológico activo en la progresión de la IC-FEp más que un componente pasivo al aumento pasivo de las presiones de llenado izquierdas. El lecho vascular pulmonar, incluida su disfunción endotelial, representa un nuevo blanco terapéutico en la IC-FEp. A propósito de estos hallazgos, se generó la hipótesis de que el tratamiento de la HP sería eficaz en la IC-FEp. Sin embargo, el ensayo RELAX no pudo demostrar beneficios con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil) en pacientes con disfunción diastólica con HP en el eco-Doppler (161), aunque vale aclarar que este ensayo no tuvo como blanco el fenotipo de pacientes con HP. Actualmente se están investigando otros grupos de fármacos en pacientes con HP asociada a disfunción diastólica. Un estimulante de la guanilatociclasa (riociguat) se evalúa en el estudio DILATE-1. (162)

**- Obesidad, diabetes y descondicionamiento periférico:**

La diabetes es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de IC-FEp. Como mecanismos implicados se postulan la lipotoxicidad, la lipoapoptosis, la oxidación de ácidos grasos libres, el aumento del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, entre otros. En el estudio CHARM, la diabetes fue un predictor independiente de internación y muerte tanto con IC-FEp como con IC-FEr. (163)

La obesidad puede llevar al desarrollo de IC-FEp a través de diferentes mecanismos que incluyen la inflamación y los efectos endocrinos del tejido graso. En relación con el descondicionamiento periférico, como consecuencia de la edad y de la presencia de factores de riesgo, se produce un aumento de la rigidez vascular con deterioro de la función diastólica, aumento de las presiones de llenado y agravamiento de los síntomas de IC durante el ejercicio.

La recomendación, en estos pacientes, es el control glucémico, el descenso de peso y la realización de actividad física. En relación con este último punto, hay evidencia que muestra efectos favorables con un programa de entrenamiento físico. (164)

**Conclusiones**

Se han realizado progresos significativos en el conocimiento de la fisiopatología de la IC-FEp con la identificación de diferentes fenotipos que podrían convertirse en blancos terapéuticos. Esto podría modificar la morbimortalidad de los pacientes y reemplazar el modelo de tratamiento tradicional, uniforme, de todos ellos hasta ahora no exitoso en los ensayos clínicos de IC-FEp. En la **Tabla 5c** se resumen las recomendaciones generales para los pacientes con IC-FEp.

### INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA

Se define como IC avanzada el cuadro clínico caracterizado por la persistencia de síntomas en CF III-IV (NYHA) a pesar del tratamiento médico completo y optimizado (diuréticos, BB, INRA o IECA o ARA II y AA), incluida la TRC cuando esta se halla indicada, en un paciente con deterioro grave de la función ventricular. Se trata de pacientes en estadio D de la IC, con elevada mortalidad (mayor de 35% al año) y alta tasa de reinternaciones (más del 60% al año). Esto, junto a la discapacidad física y los altos costos que genera el estadio, configura un panorama realmente crítico. (3)

La terapia médica óptima se aplica a todas aquellas opciones terapéuticas definidas para los estadios A, B y C. La refractariedad a estas medidas implica incorporar intervenciones especiales: inotrópicos EV, asistencia circulatoria mecánica (ACM), trasplante cardíaco (TxC) u otras opciones quirúrgicas. El paso del estadio C al D muchas veces es difícil de definir, lo cual frecuentemente retrasa la aplicación de terapias más específicas y la derivación del paciente a centros con mayor complejidad o experiencia antes de que la situación sea irreversible. Cuando no es posible ofrecer al paciente con IC terminal un tratamiento que cambie el rumbo de la enfermedad hacia el deterioro progresivo y la muerte, deben priorizarse las medidas paliativas tendientes a lograr el confort y alivio de los síntomas.

### Tratamiento médico y cuidados paliativos

- Siempre que sea posible, los pacientes deben derivarse a centros con experiencia en manejo de IC avanzada. (11,12)
- Es recomendable la implementación de programas de manejo de IC en pacientes con IC avanzada, con el objetivo de optimizar la calidad de la atención y la adhesión a las medidas de tratamiento que permitan mejorar su evolución clínica y pronóstico, reducir las hospitalizaciones y el costo sanitario. (48,49)
- Se debe restringir la ingesta de sodio a  $\leq 2$  g/día, particularmente si se encuentran con dosis elevadas de diuréticos e hiponatremia, y se recomienda la restricción de líquidos sin superar 1,5 a 2 litros/día (incluidos los líquidos contenidos en los alimentos), especialmente cuando existe hiponatremia dilucional.
- El tratamiento farmacológico recomendado en los pacientes en estadio C (diuréticos, antagonistas neurohormonales) está también indicado en la IC-FEr avanzada. Muchas veces, la hipotensión y la disfunción renal limitan su aplicación.
- La digoxina está indicada en pacientes con FA con FC elevada, mientras que en pacientes con RS pero que persisten con síntomas a pesar del tratamiento óptimo posible puede ser útil para reducir las internaciones. (98)
- No se recomienda la infusión continua o intermitente de inotrópicos EV como tratamiento de rutina en los pacientes con IC avanzada, porque aumenta la mortalidad. Sin embargo, el sostén con agentes inotrópicos debe ser considerado en shock cardiogénico o como un puente a otros tratamientos que beneficiarán al paciente: ACM, TxC, angioplastia coronaria (ATC), cirugía de revascularización miocárdica (CRM), entre otros, o puede considerarse para paliar los síntomas en los pacientes con IC refractaria terminal sin otras opciones.
- En pacientes refractarios al tratamiento diurético se puede utilizar la ultrafiltración o la diálisis para aliviar la sobrecarga de volumen.
- En todos los casos de IC grave refractaria terminal pese a la aplicación de todas las terapias recomendadas, se deben analizar opciones paliativas con el paciente y su familia. (3) Se recomienda la utilización de medidas para reducir el sufrimiento de los enfermos con IC terminal, incluidos los opiáceos, inotrópicos o diuréticos EV a fin de paliar los síntomas.
- Los procedimientos invasivos en los últimos días de vida (entre ellos intubación e implantación de CDI) en pacientes en CF IV, en quienes no se espera mejoría con los tratamientos disponibles, no son apropiados. En los pacientes con IC refractaria terminal con un CDI, sin otras alternativas terapéuticas, se debería considerar y consensuar la posibilidad de inactivar el dispositivo.

Las recomendaciones para el tratamiento médico de los pacientes con IC-FEr avanzada se resumen en la **Tabla 6a**.

### Trasplante cardíaco

La IC avanzada se caracteriza por una imposibilidad o incapacidad del tratamiento médico para brindar un beneficio objetivo al paciente. Frente a esta situación se establecieron los programas de trasplante cardíaco (TxC) como una alternativa viable y eficaz. Aunque nunca se han llevado a cabo ensayos controlados, existe consenso en que el trasplante, siempre que se cumpla con los criterios adecuados de selección, aumenta significativamente la supervivencia, la capacidad de ejercicio, calidad de vida y el retorno a la actividad laboral en comparación con el tratamiento convencional de los pacientes con cardiopatías avanzadas sin posibilidad de respuesta a otros tratamientos. (11) El TxC es una opción terapéutica limitada para los pacientes con IC crónica terminal. El número cada vez mayor de pacientes con refractariedad en la IC crónica y la escasez de donantes constituyen un problema en nuestro país y en el resto del mundo, que se traducen en largas listas de espera. En la Argentina, en el año 2015 se realizaron 106 TxC, la mitad de ellos en Buenos Aires, con una tasa de tan solo 2,64 por millón de

habitantes. (165) Aproximadamente un 60% de los pacientes se trasplantan en estado de urgencia o emergencia o en combinación de ambas situaciones, dejando pocas posibilidades a los pacientes electivos que están en lista de espera. La tasa de mortalidad en lista de espera es superior al 20%. (166)

**Tabla 6a.** Recomendaciones de tratamientos en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
<b>Tratamiento médico</b>		
El mismo tratamiento médico recomendado para el estadio C	I	A-B
Inotrópicos EV en shock cardiogénico pendiente de terapia definitiva, de recuperación o como puente al TxC	I	C
Restricción de ingesta de sodio y de líquidos	Ila	C
Ultrafiltración o la diálisis para aliviar la sobrecarga de volumen en pacientes con resistencia a los diuréticos	Ila	B
Programas de manejo de IC	Ila	B
Cuidados paliativos para reducir el sufrimiento de los enfermos con IC terminal sin otras posibilidades de tratamiento, incluidos los opiáceos, inotrópicos o diuréticos EV	Ila	C
Los procedimientos invasivos (incluso intubación o implantación de CDI) en pacientes con IC terminal, en CF IV y en quienes no se espera mejoría con los tratamientos disponibles no son apropiados	III	C
No se recomienda infusión EV continua o intermitente de inotrópicos como tratamiento de rutina	III	B
<b>Asistencia circulatoria mecánica</b>		
ACM a corto plazo en pacientes en shock cardiogénico refractario con posibilidades de recuperación o tratamiento definitivo	Ila	C
AVI en pacientes con IC-FEr avanzada en fase terminal a pesar del tratamiento médico que son elegibles para TxC (puente al trasplante)	Ila	B
AVI en pacientes con IC-FEr avanzada en fase terminal a pesar del tratamiento médico y que no son elegibles para TxC (terapia de destino)	Ila	C
<b>Trasplante cardíaco</b>		
Pacientes seleccionados con IC avanzada terminal, con síntomas graves a pesar del cumplimiento de tratamiento optimizado de la IC, con mal pronóstico y sin otras opciones de tratamientos alternativos	I	C
Pacientes con contraindicaciones para TxC (véase Tabla VI.2)	III	C
<b>Tratamientos quirúrgicos</b>		
CRM o ATC en pacientes con IC-FEr que tengan lesión significativa del tronco de la coronaria izquierda o su equivalente, o de múltiples vasos o que comprometa la DA proximal, con presencia de viabilidad miocárdica	I	C
CRM en pacientes con deterioro de la función ventricular que tengan masa miocárdica viable significativa, no contráctil, sin las características coronarias antes descritas	Ila	B
CRM o ATC en pacientes con IC aguda y enfermedad coronaria conocida o sospechada. La CCG y posterior revascularización son razonable indicación para la supervivencia del paciente	Ila	C
Aneurismectomía ventricular en pacientes con IC sintomática o con arritmias ventriculares que no responden al tratamiento, provocada por aneurisma de VI técnicamente factible de resección	Ila	C
La reparación transcatóter o quirúrgica o el RVM con preservación del aparato subvalvular puede ser considerada para pacientes con IM crónica grave secundaria (funcional) con deterioro grave de la función del VI (FE < 0,30) en CF III-IV a pesar del tratamiento óptimo de la IC	Ila	B
Las técnicas de reconstrucción ventricular (remodelado ventricular inverso) podrían ser utilizadas, en combinación con CRM y/o corrección de la IM, en pacientes seleccionados con IC avanzada, dilatación ventricular y extensas zonas de necrosis, con dificultades para realizar TC	Ilb	B
La eficacia de la plástica mitral o RVM en la IM secundaria (funcional) grave con serio deterioro de la función ventricular izquierda e IC refractaria terminal no está bien establecida	Ilb	C
No debe realizarse CRM en pacientes con deterioro de la función ventricular sin ángor ni evidencia de isquemia o masa miocárdica viable técnicamente revascularizable	III	B

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II;INRA: antagonistas de la neprilisina y los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueantes; AA: antagonistas de aldosterona; EV: endovenosos; TxC: trasplante cardíaco; IC: insuficiencia cardíaca; CDI: cardiodesfibrilador implantable; CF: clase funcional; ACM: asistencia circulatoria mecánica; AVI: asistencia ventricular izquierda; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; ATC: angioplastia coronaria; CCG: coronariografía; RVM: reemplazo valvular mitral; IM: insuficiencia mitral; VI: ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Además de la escasez de donantes, los principales desafíos en el TxC son las consecuencias de las complicaciones de la terapia inmunosupresora en el largo plazo: el rechazo mediado por anticuerpos, las infecciones, la hipertensión, la insuficiencia renal, los tumores malignos y la vasculopatía coronaria.

El TxC está indicado en pacientes con IC avanzada con mal pronóstico, con síntomas graves a pesar del cumplimiento de tratamiento optimizado de la IC, con mal pronóstico y sin otras opciones de tratamientos alternativos. El paciente debe estar motivado, bien informado y ser emocionalmente estable y capaz de cumplir con el tratamiento intensivo requerido después de la operación. Las indicaciones y contraindicaciones para el TxC se han actualizado recientemente y se resumen en la **Tabla 6b**. (167–171)

Se debe tener en cuenta que algunas contraindicaciones son transitorias y tratables. Si bien una infección activa sigue siendo una contraindicación relativa para el trasplante, los pacientes con VIH, hepatitis y tuberculosis pueden ser considerados como candidatos adecuados si proporcionan ciertos requisitos adecuados a cada equipo de trasplante. (172) En los pacientes con cáncer que necesitan un trasplante, se requiere una estrecha colaboración con especialistas en oncología para estratificar a cada uno en cuanto a su riesgo de recurrencia tumoral. El uso de ACM, particularmente AVI, se debe considerar como puente al TxC, para los pacientes con comorbilidades potencialmente reversibles o tratables, como el cáncer, la obesidad o la insuficiencia renal. (173)

### Asistencia circulatoria mecánica

El grupo de pacientes con IC refractaria, ya sea crónica o aguda, que no pueden ser estabilizados con el tratamiento médico ya instaurado, puede llegar a beneficiarse de los sistemas de ACM, los cuales pueden ser em-

**Tabla 6b.** Indicaciones y contraindicaciones para Trasplante Cardíaco

Indicaciones
- IC avanzada terminal con síntomas severos a pesar del cumplimiento de tratamiento optimizado de la IC, con mal pronóstico y sin otras opciones de tratamientos alternativos.
Contraindicaciones
- Infección activa.
- Enfermedad arterial periférica grave o enfermedad cerebrovascular.
- Hipertensión pulmonar irreversible (considerar AVI con una posterior re-evaluación).
- Cáncer (definir y estratificar recurrencia con el oncólogo)
- Disfunción renal irreversible (clearance de creatinina <30 ml / min).
- Enfermedad sistémica con afectación multiorgánica.
- Otras comorbilidad con un mal pronóstico.
- Obesidad (se debe lograr un IMC <35 kg / m <sup>2</sup> ).
- Etilismo o abuso de drogas.
- Apoyo social insuficiente para lograr el cumplimiento de los cuidados estrictos del paciente trasplantado.

pleados para descargar el ventrículo insuficiente y mantener adecuada perfusión tisular. Los pacientes en shock cardiogénico agudo se tratan inicialmente con asistencia a corto plazo utilizando la vía extracorpórea, es decir, sistemas de soporte no duraderos hasta que la terapia definitiva pueda ser aplicada; se utilizan, pues, como puente hacia la recuperación o el trasplante. Los pacientes con enfermedades crónicas, IC refractaria a pesar de la terapia médica, con contraindicación para TxC, pueden ser tratados con asistencia ventricular izquierda implantable (AVI) permanente.

Dado que el pronóstico de los candidatos a TxC puede verse limitado por el tiempo en espera del órgano o sufrir inconvenientes transitorios o definitivos (fallo de otro órgano, inestabilidad hemodinámica incoercible o refractaria al apoyo inotrópico máximo), se plantea la necesidad de emplear dispositivos de ACM, recurso terapéutico cada vez más extendido y frecuente en todo el mundo. (172)

Cuando en un grupo o equipo de TxC se plantea la posibilidad de utilizar ACM en un paciente determinado, se debe responder a dos preguntas fundamentales:

- ¿En qué momento?

La clasificación actual de los pacientes con síntomas en CF IV (NYHA) no ofrece una descripción adecuada para permitir la selección del momento óptimo en el que estos sean pasibles de recibir ACM, lo que motivó la incorporación de conceptos derivados del registro INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*). Es el registro nacional de los Estados Unidos para los pacientes que recibieron terapia con un dispositivo de soporte circulatorio mecánico persistente para tratar la IC avanzada. Este registro se concibió como un esfuerzo conjunto del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI), los Centros de

Servicios de Medicare y Medicaid (CMS), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), los médicos, científicos y representantes de la industria. El INTERMACS dio origen a una escala que permite la estratificación de los pacientes con IC avanzada en siete niveles en función de su perfil hemodinámico y el grado de daño de órganos diana. Esta escala permite no solo evidenciar la gravedad del paciente, sino también establecer temporalmente la urgencia para el uso de la ACM (**Tabla 6c**). (173–175)

•¿Con que objetivo?

Los pacientes que requieren soporte circulatorio, por lo general están dentro de 4 categorías: shock cardiogénico pos-IAM, disfunción miocárdica posquirúrgica, IC aguda por miocarditis e IC crónica descompensada. (176)

El objetivo de asistir mecánicamente a estos pacientes es el de poder estabilizarlos y acercarlos al TxC de

**Tabla 6c.** Clasificación INTERMACS\*

Nivel	Descripción	Hemodinamia	Tiempo al implante
1	Shock cardiogénico crítico	Hipotensión arterial a pesar de aumento de inotrópicos, bajo gasto con hipoperfusión crítica de los órganos	Horas
2	Deterioro progresivo crítico bajo soporte inotrópico	Soporte inotrópico con TAS aceptable pero disfunción progresiva de la función renal, retención de líquidos o desnutrición	Días
3	Estable, pero con dependencia inotrópica	Estable con inotrópicos pero falla del destete por hipotensión, empeoramiento de los síntomas y/o disfunción renal.	Electivo, semanas a meses
4	Síntomas en reposo	Internaciones frecuentes generalmente por retención hidrosalina	Electivo, semanas a meses
5	Intolerante al ejercicio	Tolerancia muy limitada a la actividad, confortable en reposo, sobrecarga de volumen leve	Variable, depende nutrición y función de los órganos
6	Limitación al ejercicio	Limitación a la actividad menos severa con fatiga fácil	Variable, depende nutrición y función de los órganos
7	CF III avanzada	CF III sin inestabilidad reciente del balance de fluidos	No indicado

\* Modificado de Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

la mejor manera posible, con mejor función hepática y renal, mejor estado nutricional, etc., o de sostenerlos hemodinámicamente hasta que recuperen su autonomía. Para poder alcanzar los objetivos se desarrollaron las que se conocen como estrategias de uso de ACM: Puente al trasplante: se utiliza la ACM hasta que el paciente accede al TxC (45% de los casos de ACM).

- **Puente a la decisión:** se asiste al paciente hasta que el equipo terapéutico decide si es candidato a TxC o a otra estrategia de tratamiento (41,9% de los casos).
- **Terapia de destino:** son aquellos pacientes con contraindicación formal de recibir TxC (9,2% de los casos).
- **Puente a la recuperación:** se los asiste hasta que se recupera la función ventricular; por lo general, son pacientes posmiocarditis o disfunciones ventriculares transitorias como en los posoperatorios de cardiocirugía (2,3% de los casos).(172,177)
- La mayoría de los dispositivos se indican en pacientes nivel INTERMACS 1, aunque no existen estudios controlados que comparen en ellos el tratamiento médico frente a los dispositivos de ACM. Para el tratamiento de pacientes con IC aguda o shock cardiogénico se utilizan sistemas de soporte mecánico a corto plazo, entre ellos los dispositivos percutáneos cardíacos de apoyo, el balón intraaórtico de contrapulsación (BIAC), el soporte vital extracorpóreo (ECLS) y la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) para apoyar el fallo izquierdo o biventricular hasta que la función cardíaca y la de otros órganos afectados se hayan recuperado. Normalmente, el uso de tales dispositivos se limita a días o semanas. Estos sistemas de ACM a corto plazo se pueden utilizar como un *puente a la decisión* en pacientes con deterioro agudo y rápido de la IC o con shock cardiogénico. Se indican básicamente para estabilizar al paciente y permitir una evaluación clínica completa y definir ya sea la alternativa de TxC o un dispositivo de AVI prolongada.

En los pacientes con IC crónica avanzada en INTERMACS 2-3, los dispositivos de AVI con flujo continuo pueden otorgar una mejor supervivencia en la lista de espera para TxC. Actualmente están siendo utilizados durante meses o años en estos pacientes como *puente al trasplante* o como *terapia de destino* en los países desarrollados. En nuestro país, aunque están autorizados por ANMAT, pocos centros disponen de ellos. (177,178)

Las limitaciones siguen siendo las complicaciones de la AVI prolongada: hemorragias, tromboembolismo, trombosis de la bomba, infecciones y fallo del dispositivo. Estos dispositivos solo deben ser implantados en centros médicos altamente especializados y entrenados. (178,179)

En pacientes con una causa aguda grave pero reversible de IC (miocarditis, miocardiopatía periparto, IAM), el VI puede revertir la remodelación y mejorar su función durante la ACM, lo que permitiría retirar el dispositivo (*punteo hacia la recuperación*). Otras veces, la recuperación de los órganos afectados por la disfunción miocárdica y la mejoría de la función del VD y de la hipertensión pulmonar permiten que pacientes inicialmente descartados para TxC puedan acceder a esa posibilidad (*punteo a la candidatura a trasplante*).

### **Recomendaciones para la ACM en pacientes con IC refractaria (véase Tabla 6a):**

El alto costo actual de estos dispositivos limita su utilización en nuestro medio, por lo cual las recomendaciones para su indicación solo se efectúan para ser aplicadas en centros de alta complejidad que dispongan de los equipos y de personal entrenado para su manejo.

- La ACM a corto plazo está indicada en pacientes en shock cardiogénico refractario, dependiendo de la edad, comorbilidades y posibilidades de recuperación o tratamiento definitivo (*punteo a la recuperación, punteo a la decisión o punteo al trasplante*, posibilidad de tratamiento percutáneo o quirúrgico).
- La AVI de largo plazo debe ser considerada en pacientes que tienen IC-FEr avanzada en fase terminal a pesar del tratamiento médico y que son elegibles para TxC (*punteo al trasplante*).
- La AVI de largo plazo puede indicarse en pacientes que tienen IC-FEr avanzada en fase terminal a pesar del tratamiento médico y que no son elegibles para TxC (*terapia de destino*).
- La utilización de ECMO, aunque no se trate de un método ideal, aparece como la más factible en nuestro medio como asistencia previa al TxC.

### **Tratamientos quirúrgicos**

Los tratamientos quirúrgicos más difundidos en pacientes con IC-FEr son: la cirugía de revascularización miocárdica (CRM), la corrección quirúrgica de la IM funcional y las técnicas de reconstrucción ventricular o remodelamiento ventricular reverso.

#### **- Cirugía de revascularización miocárdica**

Varios estudios inicialmente observacionales demostraron que algunos pacientes con disfunción VI por isquemia presentaban mejoría de la función global y regional del VI luego de la revascularización coronaria. Desde entonces, muchos estudios han confirmado que la disfunción miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria no es necesariamente un proceso irreversible. No obstante, la mejora porcentual de la función contráctil después de la revascularización varía mucho entre los distintos estudios: se describen mejorías que van del 24 al 82% de todos los segmentos disfuncionales. (180) El análisis adicional de estos pacientes mostró que los segmentos miocárdicos cuya contractilidad mejoraba luego de la revascularización contenían miocitos cardíacos que seguían siendo viables. O sea, presentaban integridad de la membrana plasmática y de su función mitocondrial, pero con incapacidad para cumplir con una función contráctil normal debido a la isquemia presente.

La isquemia miocárdica puede producir deterioro de la función miocárdica por varios mecanismos. Cuando es prolongada e intensa, con frecuencia lleva a la necrosis de los miocitos cardíacos, y a su reemplazo fibrótico se lo denomina tejido cicatricial. Sin embargo, cuando la isquemia no es prolongada o no es intensa, puede dar origen a una pérdida de la función contráctil denominada disfunción miocárdica. Dependiendo de cómo se instale el proceso fisiopatológico, esta disfunción miocárdica se denominará *atontamiento o hibernación*.

El concepto de lo que hoy entendemos como disfunción miocárdica por isquemia transitoria fue introducido por primera vez por Heyndrick y cols. en 1975, definido como miocardio viable que exhibe una prolongada disfunción ventricular izquierda, luego de la resolución de un discreto y transitorio episodio de isquemia, sin evidencias de necrosis. (181) Este atontamiento o disfunción miocárdica posisquémica transitoria, con perfusión normal, dependiendo de la gravedad y duración de la isquemia, puede persistir durante varias horas o incluso días después del episodio isquémico. La perfusión miocárdica y el consumo de oxígeno son normales, por lo tanto no está indicada la revascularización. (182,183)

Al contrario del atontamiento, que es un proceso a corto plazo, la hibernación miocárdica es un proceso crónico con deterioro de la función contráctil del miocardio producido por una reducción persistente (la cual puede ser relativa) del flujo sanguíneo coronario. El término **hibernación miocárdica** alude a la disfunción del VI en reposo debido a la reducción del flujo sanguíneo coronario, que puede ser parcial o totalmente revertido por la revascularización miocárdica o mediante la reducción de la demanda miocárdica de oxígeno, o por ambas. Y es entonces cuando la correcta identificación de este proceso fisiopatológico puede implicar un beneficio para el paciente, mediante la revascularización del tejido considerado hibernado. (184)

Es también ahora cuando cobra importancia el poder discernir correctamente entre dos conceptos: *miocardio viable* y *miocardio hibernado*. La viabilidad es una definición prospectiva, que no implica evidencia de recuperación funcional después de la revascularización. La viabilidad se busca y define por métodos complementarios que tratan de identificar miocardio hibernado. La hibernación es una definición retrospectiva basada sobre la evidencia de recuperación funcional luego de la revascularización. (183)

Como la revascularización coronaria de territorios isquémicos ofrece la posibilidad de mejorar la función del VI y la sobrevida, se la debe considerar en todos los pacientes con IC. Sin embargo, la revascularización se aso-

cia a una mortalidad y morbilidad no despreciables, especialmente en pacientes con deterioro de la función del VI. Por lo tanto, adquiere gran importancia el poder seleccionar de manera adecuada a aquellos pacientes que tienen mayor probabilidad de beneficiarse para así poder justificar el riesgo de la intervención.

El estudio STICH fue diseñado para definir el papel de la cirugía cardíaca en el tratamiento de pacientes con IC y enfermedad coronaria. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, no ciego, llevado a cabo en 127 centros en 26 países. Los criterios de inclusión fueron: FEVI  $\leq$  35% y enfermedad coronaria elegible para CRM. El complejo diseño del ensayo STICH dio lugar a dos hipótesis de estudio. La denominada Hipótesis 1 fue pensada para probar que la CRM más tratamiento médico (basado en las guías) podrían reducir la mortalidad en comparación con el tratamiento médico aislado. (185) Pero el punto final primario de mortalidad de todas las causas a casi 6 años no fue alcanzado. Con respecto a los puntos secundarios de mortalidad cardiovascular y el combinado de muerte por causa cardíaca y hospitalizaciones por causas cardiovasculares, mostraron beneficios significativos a favor de la revascularización. Pero luego, al realizar el análisis por intención de tratar, no se observó beneficio significativo.

Los resultados a 9,8 años de seguimiento se presentaron en el estudio STICHES y demostraron una reducción significativa de la variable principal de la mortalidad por todas las causas entre los pacientes asignados al azar a CRM. Este estudio de seguimiento a largo plazo nos dice que los pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda sí muestran un beneficio con la revascularización. (186) En presencia de miocardiopatía dilatada isquémico-necrótica, con evidencias de viabilidad miocárdica o sin ellas, la CRM parecería ser beneficiosa si se respetan las condiciones impuestas en el estudio STICH (centros quirúrgicos con experiencia en pacientes con deterioro moderado-severo de la FE y baja mortalidad). Cuando hay deterioro severo de la función ventricular y masa miocárdica viable significativa ( $> 20\%$ ), la CRM puede ser una alternativa de tratamiento válida si la anatomía coronaria es técnicamente apta para cirugía de by-pass. (185,186)

La CRM puede ser realizada, en algunos casos, sin la utilización de circulación extracorpórea o con el apoyo de BIAC, lo que disminuye el riesgo de complicaciones. Siempre se debe preferir la utilización de puente arterial a DA e intervenir a los pacientes con disfunción severa de la FVI (FE  $\leq$  35%) en centros con equipos quirúrgicos entrenados, con mortalidad  $\leq$  5%. (185–187) Si es factible, puede preferirse la realización de angioplastia coronaria percutánea con menor riesgo para el paciente.

Las recomendaciones para la revascularización de pacientes con IC-FEr debido a miocardiopatía isquémica se resumen en la **Tabla 6a**.

#### - Corrección de la insuficiencia mitral

Si se trata de insuficiencia mitral (IM) primaria (orgánica) grave, la reparación de la válvula mitral debe recomendarse en pacientes sintomáticos con evidencia de disfunción ventricular sistólica (FE  $< 0,60$  o diámetro de fin de sístole  $> 45$  mm, o ambos). La determinación de los candidatos sintomáticos con IM y deterioro grave de la función del VI (FE  $< 0,30$  o diámetro de fin de sístole  $> 55$  mm o ambos) es motivo de discusión. Si el éxito de una reparación plástica resulta altamente probable es preferible intervenir. El reemplazo de la válvula mitral (RVM) con preservación del aparato subvalvular es razonable para pacientes con IM primaria (orgánica) grave y sintomática que se presenten con deterioro grave de la función del VI y en quienes no es posible realizar plástica valvular.

Muchas veces es difícil distinguir entre miocardiopatía primaria con IM secundaria (funcional) y IIM primaria (orgánica) en estado miocardiopático. (188) Más allá de la discusión etiológica, si la plástica valvular es factible debe ser contemplada. La plástica mitral o RVM puede mejorar el pronóstico a pesar del riesgo quirúrgico elevado, pero su eficacia no está bien establecida en casos de deterioro grave de la función ventricular izquierda e IC refractaria terminal. La reparación de la válvula, cuando puede ser realizada, se recomienda por sobre el RVM protésico en todos los pacientes con IM severa que requieran cirugía. (189) En caso de elección quirúrgica de RVM, se debe tener en cuenta la conservación de la arquitectura ventricular con preservación del aparato subvalvular y, sobre él, el implante protésico. La reparación percutánea de la válvula mitral insuficiente es otra técnica que se encuentra en desarrollo y puede ocupar un lugar entre los pacientes con IM funcional. (190,191)

Las recomendaciones para la corrección de la IM funcional en pacientes con IC-FEr se resumen en la **Tabla 6a**.

#### - Técnicas de reconstrucción ventricular

El objetivo de estos procedimientos es la reducción de los volúmenes ventriculares y la restauración de la geometría ventricular excluyendo sectores aquinéticos de la pared. Esto proporciona una disminución de la tensión parietal y del consumo miocárdico de O<sub>2</sub>. La primera y más difundida de estas técnicas es la aneurismectomía ventricular. La ventriculectomía izquierda parcial (procedimiento de Batista) se consideró en un principio una terapéutica promisoriosa para el tratamiento de la IC avanzada, pero fracasó en proporcionar mejoría clínica y se asoció con una alta mortalidad posoperatoria, por lo que hoy no se recomienda en pacientes con miocardiopatía dilatada e IC. Otras técnicas de reconstrucción ventricular, como la operación de D'Or, el remodelado ventricular reverso, están más difundidas y tienen más aplicación en combinación con procedimientos de revascularización o plástica mitral o ambos. (192,193)

El estudio STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*), en su Hipótesis 2, enroló a pacientes con enfermedad coronaria e IC con el objetivo de determinar el beneficio de la CRM y la reconstrucción ventricular por sobre la CRM aislada o la terapéutica médica. En la primera de sus controvertidas conclusiones no pudo demostrarse mejoría clínica de la técnica combinada respecto de la revascularización aislada. (194)

Las recomendaciones para la reconstrucción ventricular en pacientes con IC-FER se resumen en la **Tabla 6a**.

### COMORBILIDADES

La IC en la mayor parte de los casos no es una patología aislada. Cursa paralelamente a otras, que influyen en su evolución, pronóstico y tratamiento. La prevalencia de comorbilidades es alta (195) y determina el consumo de una verdadera polifarmacia, incrementando el riesgo de eventos adversos. La depresión (entre el 11% y el 35% de los casos), las alteraciones visuales (90% de los mayores de 70 años) y auditivas (un tercio de los pacientes) condicionan disminución en la capacidad de autocuidado y menor *compliance* con las indicaciones y la medicación. El deterioro cognitivo desempeña un papel fundamental, con prevalencia que aumenta según la edad e influye sobre el tratamiento y el cumplimiento de las prescripciones.

### Disfunción renal

La IC y la insuficiencia renal crónica (IRC) frecuentemente coexisten, ya que comparten factores de riesgo como el envejecimiento, la HTA, la diabetes y la enfermedad vascular que pueden llevar a una u otra. En la IC la hipoperfusión renal y la congestión son los mecanismos básicos que generan deterioro de la función renal. Existe fuerte relación entre la elevación de las presiones de llenado de las cavidades derechas y la caída del filtrado glomerular(196,197). A ello se suman la activación del sistema nervioso simpático y del SRAA y la influencia de fármacos como los IECA y los diuréticos que también pueden empeorar la función renal. A su vez, la disfunción renal genera IC (198), a través de mecanismos como la HTA, y anemia que promueven HVI, fundamentalmente excéntrica. El reconocimiento de esta fuerte relación fisiopatológica se expresa en el reconocimiento de una entidad, el síndrome cardiorrenal (199).

El término empeoramiento de la función renal (EFR) se utiliza para indicar un aumento en la creatinina sérica (por lo general 0,3 mg/dL y/o un incremento del 25%) o una caída del 20% en la TFG. Estos cambios aparentemente pequeños son frecuentes, implican desarrollo y progresión de IRC y pueden empeorar el pronóstico de la IC. El aumento de la creatinina durante la internación por IC aguda no siempre es clínicamente relevante, en especial cuando está acompañado por adecuada descongestión, diuresis y hemoconcentración. (200)

El tratamiento farmacológico habitual en la IC está influido por la función renal (201). Es primordial conocer el valor de la *clearance* (depuración en general se usa *clearance*) de creatinina debido a que esta, en pacientes añosos (la mitad de los casos mujeres) revela muy mal el monto de disfunción renal. Cifras de creatinina que parecen inocentes pueden enmascarar una caída significativa de la TFG. Si bien la disfunción renal leve tiene alguna implicación pronóstica, el punto de corte más adecuado es 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. (198)

El empleo excesivo de diuréticos lleva a mayor disfunción renal. Los diuréticos preferidos son los de asa. Las tiazidas generan mayor nefrotoxicidad y tienen poco efecto en pacientes con una *clearance* por debajo de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. (202)

La dosis de digoxina debe ajustarse al *clearance* de creatinina. Con *clearance* por encima de 50 mL/min se puede emplear una dosis de 0,25 mg diarios; entre 25 y 50 mL/min la mitad de la dosis, y por debajo de 25 mL/min es necesario ser sumamente cuidadosos, en cuyo caso se pueden utilizar 0,125 mg día por medio.

La espirolactona puede generar disfunción renal e hiperpotasemia. La edad avanzada, el sexo femenino y la diabetes son fuertes predictores de la aparición de ambas. Es menester conocer la función renal basal y en el seguimiento, ajustando la dosis según *clearance* de creatinina. (203)

Los IECA pueden generar incremento de la creatinina cuando comienzan a utilizarse, y un aumento de hasta el 30% es aceptable. Posteriormente suele retornar a valores basales, y ese incremento se asocia a mejor evolución.(204) Cuando el aumento es superior a un 30% de las condiciones basales, debería disminuirse la dosis o incluso suspenderse la medicación.

Los IECA y los ARA II pueden generar hiperpotasemia. Debe evaluarse la utilización de suplementos de potasio. Los antiinflamatorios no esteroideos son claros generadores de mayor disfunción renal y disminuyen la síntesis de prostaglandinas renales. Por ello se debe ser sumamente cuidadoso con la asociación de IECA o ARA II, suplementos de potasio, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos. No existe un consenso claro sobre el valor de creatinina por encima del cual no se deberían emplear inhibidores. Se debe ser cauteloso cuando la *clearance* está entre 30 y 60 mL/min y probablemente no utilizarlos si es < 30 mL/min.

En el caso de los BB no hay hasta el momento ninguna demostración de que la disfunción renal interfiera con su efecto beneficioso.

Los pacientes con disfunción renal grave, *clearance* de creatinina < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, han sido en general sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos aleatorizados y, por lo tanto, no existe evidencia que soporte



específicamente el tratamiento en este grupo. Cuando la creatinina se incrementa en forma desproporcionada deben descartarse estenosis de la arteria renal, hipovolemia o hipovolemia, y evaluar la medicación concomitante.

La obstrucción prostática debe ser descartada en hombres con IC y EFR. Los bloqueantes de los alfa-adrenorreceptores generan hipotensión y retención hidrosalina, por lo que no se recomiendan en pacientes con IC-FER (205); se prefieren los inhibidores de la 5-alfa-reductasa.

### Anemia

La anemia, definida por un valor de hemoglobina inferior a 13 g/dL en el hombre y a 12 g/dL en la mujer, es común en la IC principalmente en pacientes hospitalizados.

Son responsables de su aparición en la IC el déficit de hierro; la malabsorción; las pérdidas gastrointestinales, fundamentalmente por consumo de AAS; la hemodilución y el tratamiento con IECA y ARA II. El mecanismo más frecuente es el que tiene que ver con la anemia de enfermedades crónicas, con activación de la cascada inflamatoria, disminución de la eritropoyesis y la formación de células progenitoras, así como la disminución de la absorción y movilización de hierro. (206,207)

La anemia, a su vez, genera IC por hemodilución y sobrecarga de volumen que causan HVI excéntrica y dilatación y favorecen la aparición de isquemia miocárdica. En la internación, la anemia se asocia a mayor edad, sexo femenino, peor función renal, presencia de enfermedad coronaria, diabetes, HTA, más comorbilidades y BNP elevado. (208) En la evolución, cuanto más baja la hemoglobina, mayor la duración de la internación, la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y la readmisión por IC.

Varias publicaciones recientes señalan el valor del déficit de hierro, más allá de la presencia de anemia. El hierro es esencial para la eritropoyesis e interviene en la formación de la mioglobina y es cofactor fundamental de enzimas involucradas en la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial y la fosforilación oxidativa con formación de ATP. Su falta afecta el metabolismo oxidativo y la energética celular. (209)

La medición de la ferremia no es buena expresión del hierro corporal total, y la ferritina puede estar aumentada como marcador de mayor actividad inflamatoria. La mejor manera de diagnosticar el déficit de hierro es con una saturación de transferrina < 20%. La prevalencia de ferropenia en pacientes con IC ronda el 40% (aproximadamente un 60% en pacientes anémicos y un 30% en no anémicos) y tiene valor pronóstico. En pacientes con IC avanzada, más allá de la disminución de la saturación de transferrina hay déficit de hierro miocárdico, con disminución de los receptores de transferrina en parte debida a la acción de catecolaminas y aldosterona. (210)

La utilización de hierro intravenoso se ha testeado en estudios pequeños con diferentes esquemas de administración, que han sugerido mejoría en la FE y en la caminata de 6 minutos. Un metaanálisis demuestra mejoría de la calidad de vida, capacidad de esfuerzo y menor hospitalización por IC, sin efecto sobre la mortalidad. (211) Un estudio reciente demostró en pacientes con IC, FE  $\leq$  45%, con anemia y sin ella pero con déficit de hierro que recibieron carboximaltosa férrica intravenosa, mejoría de la caminata de 6 minutos y reducción significativa de la internación por IC. (212)

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis, por ejemplo la eritropoyetina o la darbepoyetina, no mejoraron los eventos en pacientes con IC-FER con anemia leve a moderada e incrementaron los eventos tromboembólicos, por lo cual no están recomendados. (213)

Si bien la anemia se vincula a pacientes más graves, con peor capacidad de esfuerzo, peor clase funcional y peor calidad de vida, hasta ahora no hay evidencia de que su corrección sistemática se traduzca en la mejoría esperada.

### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) entre los pacientes con insuficiencia cardíaca es mayor que en la población general. En una persona con EPOC, el riesgo de desarrollar IC es 4 veces mayor y el riesgo de internarse por IC, 5 veces mayor. Aproximadamente 30% de los pacientes con IC tienen EPOC y un 30% de los pacientes con EPOC tienen IC. (214) Numerosos estudios poblacionales coinciden en que la EPOC empeora el pronóstico de los pacientes con IC, con un incremento de mortalidad de entre el 12 y el 15%. (215)

El tratamiento de la IC en pacientes que tienen EPOC merece ciertas consideraciones. (216) Altas dosis de diuréticos pueden generar alcalosis metabólica y por lo tanto interferir con la regulación de la ventilación. Se postula que la espirolactona tendría efecto beneficioso ya que, por su acción antiinflamatoria, podría favorecer la difusión gaseosa. Se desaconseja en general el uso de digoxina por la capacidad de generar vasoconstricción pulmonar y arritmia ventricular en el contexto de hipoxemia. Es común que muchos clínicos prefieran desaconsejar los IECA en los pacientes con EPOC por el riesgo de broncoespasmo y la exacerbación de la tos. Sin embargo, varios estudios recientes parecen desmentirlo. Por otra parte, se postula que en realidad los IECA y los ARA II tienen efecto protector en los pacientes con EPOC, ya que la angiotensina II genera broncoconstricción y, por lo tanto, estas drogas actuarían como broncodilatadoras. (217)

El caso más problemático es el de los BB. (218) Están relativamente contraindicados en el asma pero no en la EPOC, que a pesar de esto es una de las causas más frecuentes de subutilización de BB en los pacientes con IC. En el pacientes asmático pueden emplearse bajas dosis de BB cardioselectivos bajo una monitorización clínica estricta. En pacientes con IC-FER y EPOC, el tratamiento BB ha demostrado mejorar en forma notable el pronóstico de la primera. En los pacientes con EPOC sin evidencia de hiperreactividad bronquial se pueden usar BB cardioselectivos o bloqueantes alfa-beta como el carvedilol. En pacientes con hiperreactividad bronquial deben preferirse los cardioselectivos. La presencia de hiperreactividad bronquial significativa es una contraindicación, para la utilización de BB. La evidencia observacional señala que, entre los pacientes con EPOC, el pronóstico fue mejor en aquellos que recibían BB, pero eso puede deberse a que los así tratados presentaban formas menos graves. Cuando no pueden usarse BB, si la FC persiste alta, una alternativa válida es el uso de ivabradina.

La afinidad de los receptores beta 2 por los antagonistas también disminuye cuando han sido marcadamente estimulados con betaagonistas. Eso explica la mayor tolerancia a los BB en los pacientes con EPOC que inhalan diariamente broncodilatadores simpaticomiméticos. El uso de agonistas beta 2 inhalatorios puede generar hipotensión, taquicardia, prolongación del QT, y se asocian a un riesgo hasta tres veces mayor de descompensación de insuficiencia cardíaca e incluso de mayor mortalidad. (218) El uso de corticoides orales genera retención hidrosalina con empeoramiento de la IC, pero no parece haber problema con los corticoides inhalados. (216)

### Diabetes

La incidencia de IC es mayor en los pacientes diabéticos y la incidencia de diabetes en pacientes con IC en diferentes estudios es de aproximadamente un 2% por año. (219)

Los pacientes con IC, cuando son diabéticos, presentan mayor compromiso funcional. En ellos, las pruebas de esfuerzo ofrecen peores resultados; la distancia caminada en la de seis minutos es menor. La tasa de internación por IC es mayor que en los no diabéticos y tienen mayor mortalidad. (220,221). En un metaanálisis de 7 estudios clínicos y 10 estudios observacionales, aproximadamente el 24% eran diabéticos. La diabetes aumentó el riesgo de muerte o internación entre un 25 y un 35%. (222) El peor pronóstico parece estar relacionado con mayor prevalencia de factores de riesgo, de HVI, coronariopatía más extensa e intensa y la presencia de una miocardiopatía específica. Suelen estar peor tratados que los no diabéticos y este subtratamiento se traduce en mayor mortalidad. (223)

En cuanto al tratamiento de la IC en los pacientes diabéticos, los diuréticos tiazídicos generan hiperglucemia. Por ello deben hacerse controles metabólicos más frecuentes cuando son empleados.

Los AA, en los estudios RALES, EPHEsus y EMPHASIS, no demostraron diferencias en lo que hace a reducción de mortalidad entre diabéticos y no diabéticos. La diabetes cursa con hiporreninemia con disminución de la kaliuresis, por lo tanto el riesgo de generar hiperpotasemia es mayor en los diabéticos con los AA. (224)

Los IECA y los ARA II generan igual reducción de mortalidad, del orden del 15 al 16% en diabéticos y no diabéticos cuando se emplean en IC-FER. Tanto los IECA como los antagonistas disminuyen la incidencia de diabetes. (225-227)

Respecto de los BB, un metaanálisis ha demostrado que la disminución de la mortalidad en los pacientes no diabéticos con IC es del orden del 28% pero es del 16% en los diabéticos. (228) El carvedilol, por su acción bloqueante alfa, disminuye la resistencia a la insulina. Los bloqueantes beta 1 selectivos, en cambio, reducen la captación periférica de glucosa y aumentan la insulinemia. En el estudio COMET, el carvedilol comparado con metoprolol demostró reducir la incidencia de diabetes un 22%. (229) Una de las razones por las que no se usan adecuadamente los BB en los diabéticos es el temor a la hipoglucemia. Debemos recordar que es un efecto adverso poco común, más frecuente en los diabéticos tipo 1 y fundamentalmente cuando son lábiles.

Con respecto al tratamiento de la diabetes en pacientes con IC, la insulina, en varios metaanálisis, parece estar asociada a mayor riesgo de mortalidad, un 25% de exceso respecto de aquellos no tratados con insulina. Una de las razones puede ser que los pacientes tratados con insulina sean más graves.

Se ha mencionado una serie de riesgos cardiovasculares asociados al uso de sulfonilureas: aumento de tamaño del infarto, disminución de preacondicionamiento, efecto proarrítmico; todos estos efectos adversos se deben fundamentalmente a las sulfonilureas de primera generación. Los fármacos más modernos, como por ejemplo la glimepirida, parecen no actuar en los canales cardíacos, razón por la cual el riesgo cardiovascular podría ser menor. Pero debemos aclarar que no se trata de estudios aleatorizados. (230)

La metformina, (231) respecto de insulina o de sulfonilureas, se asocia a menor mortalidad: al año un 24% en los pacientes tratados con metformina versus un 36% en aquellos que recibían otras intervenciones. Pese a algunos efectos adversos, gastrointestinales fundamentalmente, es un fármaco seguro y toda la evidencia observacional sugiere, no solamente su seguridad, sino también su ventaja respecto de otras intervenciones hipoglucemiantes.

Las tiazolidindionas, como la pioglitazona y la rosiglitazona incrementan la incidencia de IC. (232) No deterioran la función ventricular pero sí incrementan la volemia y los niveles de BNP, fundamentalmente por retención de sodio. Pueden generar edema por aumento de la permeabilidad vascular y existe cierto incremento del peso debido en parte a que disminuyen los niveles de leptina.

Varios estudios recientes han demostrado incremento en el riesgo de IAM e incluso de mortalidad. (233) Pese a que hay quienes sostienen que es factible usar pioglitazona en pacientes con IC en CFI-II, ha habido recomendación estricta de no emplearla en IC en todo paciente CF II a IV. (234)

La relación del uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 con mayor incidencia de IC es controvertida. Un metaanálisis reciente señala un exceso de riesgo del orden del 16%. (235)

La empaglifozina es un fármaco que pertenece a la familia de los inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa. Inhibe la reabsorción renal de glucosa y baja los valores de HbA1c, pero además genera reducción de peso y de la tensión arterial y disminuye la albuminuria, los niveles de ácido úrico, la rigidez y resistencia vascular. Puede producir aumento de los valores de colesterol LDL y HDL. El estudio EMPA-REG (aleatorizado, multicéntrico, doble ciego) evaluó la capacidad de la droga para mejorar el pronóstico de pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, con TFG  $\geq 30$  mL/min/1,73/m<sup>2</sup>. Hubo una reducción significativa de la internación por IC (tal vez por efecto diurético osmótico) y de la mortalidad. (236)

### Patología tiroidea

La disfunción tiroidea puede llevar a la insuficiencia cardíaca tanto en el caso del hipertiroidismo como del hipotiroidismo. (237) La FA se presenta en un 5 a 15% de los casos de hipertiroidismo clínicamente manifiesto y hasta en un 20% de los casos de hipertiroidismo subclínico. En general, la IC resulta de taquicardia sinusal o de FA de alta respuesta persistente, fundamentalmente, en pacientes ancianos con cardiopatía hipertensiva o isquémica, debida al incremento de la demanda metabólica planteada por el hipertiroidismo. El hipotiroidismo tiene manifestaciones opuestas: bradicardia, hipertensión leve, aumento de la resistencia periférica y manifestaciones subclínicas de bajo gasto. A ello podemos sumar dislipidemia, derrame pericárdico o mixedema. Por estas condiciones es más frecuente la enfermedad coronaria. La insuficiencia cardíaca manifiesta, sin embargo, es infrecuente porque, como están disminuidas las demandas metabólicas periféricas, el gasto cardíaco suele ser suficiente. Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo y de la IC son muchas veces indistinguibles. Se dan en pacientes de edad, más frecuentemente mujeres, obesas, con disnea, fatiga, intolerancia al esfuerzo y edema periférico.

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en diversas series es variable, entre el 1% y hasta el 17%. (238) Se asocia a mayor riesgo de presentar deterioro de la función ventricular y de la capacidad de esfuerzo, y a mayor tasa de eventos cardiovasculares.

La IC genera a su vez alteraciones de la función tiroidea: el estado de T3 baja (239) y los fenómenos vinculados al uso de amiodarona. La prevalencia de T3 baja oscila alrededor del 30% en el caso de los pacientes más comprometidos; es menor en clase funcional I-II y se duplica en los tratados con amiodarona. La congestión hepática contribuye fuertemente a la disminución de la conversión de T4 en T3 y a ello debemos sumar la disminución en los niveles de ARN mensajero en los receptores de hormona tiroidea a nivel del miocito. Los pacientes con T3 baja tienen más compromiso hemodinámico y en varios estudios pequeños, no todos aleatorizados, la administración de hormona tiroidea intravenosa en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada se tradujo en mejoría de parámetros hemodinámicos, pero todavía no hay evidencia de mejoría en puntos finales clínicos.

La amiodarona (240) inhibe la conversión periférica de T4 en T3 y la síntesis de hormona tiroidea. Por eso, un 5 a 25% de los pacientes tratados presenta hipotiroidismo y un 2 a 10% presenta hipertiroidismo. Si la administración de amiodarona es fundamental, se tratará el hipotiroidismo con hormona tiroidea; el hipotiroidismo no debe indicar por sí solo la suspensión del fármaco. En el caso del hipertiroidismo, se debe suspender la droga y, de acuerdo con el mecanismo responsable del cuadro (sobrecarga de yodo o mecanismo inmunitario) recurrir a fármacos antitiroideos o corticoides. Se debe considerar también el uso de betabloqueantes como el propranolol.

### Caquexia y sarcopenia

La caquexia es un proceso generalizado que afecta todos los compartimentos del cuerpo, el tejido magro (músculo esquelético), el tejido graso (reservas de energía) y el tejido óseo (osteoporosis)]. Se define caquexia cardíaca como la pérdida de peso involuntaria no edematosa  $\geq 6\%$  del peso corporal total en los últimos 6-12 meses, de causa cardíaca, luego de excluir otra causa de pérdida de peso (241) El paciente presenta alteraciones en el laboratorio sugestivas de inflamación: aumento de PCR, anemia o hipoalbuminemia. Puede ocurrir en 5-15% de pacientes con IC, especialmente en aquellos con IC con FE reducida, y en estadios más avanzados de la enfermedad. (242)

Las causas son diversas: activación de la cascada inflamatoria con predominio de fenómenos catabólicos, alteraciones neurohormonales, mala nutrición y mala absorción, reducción en la ingesta de calorías y proteínas, resistencia a las hormonas anabólicas e inmovilización prolongada. (243)

Esta complicación se asocia con síntomas más graves, menor capacidad funcional, hospitalizaciones más frecuentes y disminución de la sobrevida. La pérdida involuntaria de peso es un fuerte marcador pronóstico, asociado a una mortalidad del 50% anual.

Es un proceso irreversible, sin tratamiento curativo, a diferencia de la desnutrición, que es un cuadro rever-

sible. El tratamiento con IECA, BB o digoxina se asocia a una disminución de su incidencia.

La pérdida de masa muscular, si bien normalmente asociada al envejecimiento, en la IC está acelerada y se relaciona con menor velocidad de la marcha e incremento de caídas y fracturas. Cuando la disminución de la masa muscular se acompaña de reducción de la velocidad o de la fuerza muscular o de ambas se denomina sarcopenia. Este proceso ocurre en el 30-50% de los pacientes con IC-FEr. (244) La detección temprana de la disminución de la masa muscular es sumamente importante, ya que su tratamiento podría retrasar el desarrollo de la dependencia funcional y mortalidad, ofreciendo una mejor calidad de vida.

Los tratamientos pueden incluir estimulantes del apetito, el entrenamiento físico y agentes anabólicos, incluida la testosterona, en combinación con suplementos nutricionales e intervenciones anticatabólicas, aunque ninguno ha probado ser benéfico y su seguridad es desconocida. Se debe ser cuidadoso al indicar control de peso diario para evitar retención hidrosalina, ya que en ocasiones los pacientes limitan la ingesta para no aumentar de peso. (245)

### Obesidad

La obesidad, definida por un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, es un factor de riesgo para la IC (246) y complica su diagnóstico, porque puede causar disnea, intolerancia al ejercicio, inmovilización, edema en miembros inferiores y mala ventana ecocardiográfica. Favorece el desarrollo de HVI y el remodelado concéntrico. En el estudio Framingham, el riesgo de desarrollar IC aumentó un 5% en los hombres y un 7% en las mujeres por cada incremento de 1 en el IMC.

En el paciente con IC, la obesidad se asocia en estudios observacionales con menor mortalidad, en lo que se llama la paradoja de la obesidad, también vista en otras enfermedades crónicas. (247) El mejor pronóstico tal vez se asocie a una mayor reserva cardiocirculatoria, que permite por ejemplo que el paciente sea mejor medicado con dosis adecuadas de IECA.

Los individuos obesos tienen niveles más bajos de BNP. Una hipótesis es que en el tejido adiposo existen receptores para la *clearance* del BNP; mayor masa grasa implica mayor *clearance* de BNP y valores de BNP más bajos (247,248) Puede ocurrir además que el fenómeno se deba a que se trata de pacientes menos enfermos (mayor presión arterial, mayor colesterol).

La obesidad puede ser manejada como recomiendan en las guías de prevención de enfermedades cardiovasculares, si el objetivo es prevenir el desarrollo de IC; sin embargo, las guías no se refieren a la IC con IMC elevado. En pacientes con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, la pérdida de peso debe considerarse y complementarse con actividad física para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio. Si bien se recomienda descenso de peso para mejorar los síntomas y control de los factores de riesgo, la pérdida de peso como una intervención nunca ha demostrado de forma prospectiva ser beneficiosa o segura en IC-FEr.

### Trastornos cognitivos y depresión

El deterioro cognitivo es un grave problema, reconocido como una clara consecuencia de la IC. Entre el 30 y el 80% de estos pacientes presentan algún grado de deterioro cognitivo, asociado fundamentalmente con la edad. Aunque el exacto mecanismo por el cual se produce todavía no resulta claro, ciertas alteraciones tales como la microembolia cerebral crónica, la hipoperfusión o la vasoreactividad cerebral alterada, llevan inexorablemente a la hipoxia y al daño isquémico cerebral. (249-251) Este déficit es amplio pues afecta la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y la habilidad psicomotora, lo que se traduce en dificultades en la capacidad de tomar decisiones, en las relaciones sociales, y como consecuencia impacta en el cuidado personal y en la adherencia al tratamiento. Está asociado con un incremento de la mortalidad y de las tasas de rehospitalización.

Los tests para evaluar la presencia de deterioro cognitivo, tales como el *Minimental* test o la Valuación cognitiva de Montreal, son comúnmente descriptos en los distintos estudios. Sin embargo, en la práctica clínica por lo general no se utilizan. (252,253) No hay un tratamiento específico para esta patología, pero el apoyo psicológico, los programas de rehabilitación, incluido el ejercicio físico, colaboran en el cuidado de los pacientes. (254)

La depresión es otro cuadro íntimamente relacionado a la IC, es común en esta población y una consecuencia, en muchos casos, del deterioro cognitivo. La depresión aísla, deteriora la calidad de vida y consiguientemente genera graves problemas en la percepción por parte de los pacientes de su sintomatología, incrementando o confundiendo síntomas tales como fatiga o disnea(255-257) Está asociada con peor evolución clínica e incremento de la mortalidad.

Para recocer este cuadro se hace necesario un alto índice de sospecha. La utilización rutinaria de distintos tests, tales como el Inventario de depresión de Beck o la Escala de depresión cardíaca, permitiría llegar más rápido al diagnóstico y de este modo implementar distintas medidas terapéuticas. (258,259)

Las distintas intervenciones, psicológicas y farmacológicas, hasta el momento no han demostrado eficacia en eventos cardiovasculares o en la mejoría de síntomas depresivos. De cualquier modo, la utilización de sertralina o escitalopram ha demostrado ser segura en esta población y podrían ser recomendados. No es el caso de los antidepresivos tricíclicos, que tienen posibilidad de generar hipotensión, arritmias o empeoramiento de la IC. (260-262)

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Oliveri R, Pomés Iparraguirre H, Barisani JL, Nul D, Doval H, Grancelli H y cols. Consenso de Insuficiencia Cardíaca – SAC 2000. *Rev Argent Cardiol* 2000;68 (supl III):1-64.
2. Barisani JL, Fernández A, Fairman E, Diez M, Thierer J, Nul D y cols. Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica – SAC 2010. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:166-81.
3. Barisani JL, Fernández A, Fairman E, Diez M, Thierer J, Christen A y cols. Consenso de Insuficiencia Cardíaca Aguda y Avanzada – SAC 2010. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:264-81.
4. Barisani JL, Fernández A, Thierer J, Avellana P, Belziti C, Cagide A y cols. Consenso de Insuficiencia Cardíaca con Función Sistólica Preservada – SAC 2010. *Rev Argent Cardiol* 2010; 78:367-74.
5. Poole-Wilson P. Definition and classification of heart failure. En: *Heart Failure*. Churchill. New York. 1997. pp. 269-77.
6. Stevenson WG, Stevenson LW. Prevention of sudden death in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:112-4.
7. 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:e1-82.
8. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12:10-38.
9. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
10. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
11. 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. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-52.
13. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-220.
14. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P. The Reality of Heart Failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:949-58.
15. Perna ER, Coronel ML, Cimbaro, Canella JP ED. Revisión de insuficiencia cardíaca en Argentina. Avances y retrocesos luego de dos décadas de registros y más de 19000 pacientes incluidos. *Insuf Card* 2015;10:2-10.
16. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.
17. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a Novel Symptom of Advanced Heart Failure: Bendopnea. *JACC Hear Fail*. 2014;2:24-31.
18. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
19. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-67.
20. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J* 2014;35:16-24
21. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007;9:776-86.
22. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26.
23. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
24. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJS, Conraads V, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2014;16:929-41.
25. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in Heart Failure: Applications, Utility, and New Horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381-96.
26. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
27. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG, American Society of Echocardiography W, et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1021-41.
28. Pagano D, Bonser RS, Townend JN, Ordoubadi F, Lorenzoni R, Camici PG. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischemic heart failure. *Heart* 1998;79:281-8.
29. Singh BK, Chaudhry FA, Hammermeister K, De Rouen T, Dodge H, Rahimtoola S, et al. Echocardiographic assessment of viable myocardium. *Prog Cardiovasc Dis* 1979;43:351-61.
30. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:191-213.
31. Hung J, Lang R, Flachskampf F, Shernan SK, McCulloch ML, Adams DB, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:213-33.
32. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6:727-65.
33. Hendel RC, Budoff MJ, Cardella JF, Chambers CE, Dent JM, Fitzgerald DM, et al. ACC/AHA/ACR/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SIR 2008 Key Data Elements and Definitions for Cardiac Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:91-124.
34. Wu KC, Weiss RG, Thieman DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2414-21.
35. van Werkhoven JM, Schuijff JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, et al. Prognostic Value of Multislice Computed Tomography and Gated Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:623-32.
36. Corbett JR, Akinboboye OO, Bacharach SL, Borer JS, Botvinick EH, DePuey EG, et al. Equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol* 2006;13:e56-79.

37. Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody F V, Brunken RC, et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994;73:527-33.
38. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294:1664-70.
39. Cooper LT, Baughman KL, Feldman a. M, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076-93.
40. Colonna P, Sorino M, D'Agostino C, Bovenzi F, De Luca L, Arrigo F, et al. Nonpharmacologic care of heart failure: counseling, dietary restriction, rehabilitation, treatment of sleep apnea, and ultrafiltration. *Am J Cardiol* 2003;91:41-50.
41. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical Outcomes and Cardiovascular Responses to Different Exercise Training Intensities in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Hear Fail* 2013;1:514-22.
42. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009 ;301:1451-9.
43. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009 ;301:1439-50.
44. Mandras SA, Uber PA, Mehra MR, DeBusk R, Hellerstein H, Friedman E, et al. Sexual Activity and Chronic Heart Failure. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1203-10.
45. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
46. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 373:1095-105.
47. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in Heart Failure: A Meta-Analytic Review of Prevalence, Intervention Effects, and Associations With Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527-37.
48. GESICA Investigators. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ* 2005;331:425.
49. Grancelli HO. Disease management programs in heart failure. Findings of the DIAL study. *Rev española Cardiol* 2007;60 Suppl 3:15-22.
50. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramée A, McMurray JJ V, Naylor MD, et al. What works in chronic care management: the case of heart failure. *Health Aff (Millwood)* 2009;28:179-89
51. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis.. *Ann Inter Med* 2014;160:774-84
52. Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB, Goldberg S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* 1981;70:234-39
53. Parker JO. The effects of oral ibopamine in patients with mild heart failure--a double blind placebo controlled comparison to furosemide. The Ibopamine Study Group. *Int J Cardiol* 1993;40:221-7
54. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987;2:709-11.
55. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-58
56. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.
57. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
58. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
59. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-18.
60. The SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
61. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
62. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
63. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
64. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI, investigators TS, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-48.
65. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
66. Krum H, Carson P, Farsang C, Maggioni AP, Glazer RD, Aknay N, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur J Heart Fail* 2004;6:937-45.
67. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71
68. White HD. Mortality and Morbidity Remain High Despite Captopril and/or Valsartan Therapy in Elderly Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction, Heart Failure, or Both After Acute Myocardial Infarction: Results From the Valsartan in Acute Myocardial Infarct. *Circulation* 2005;112:3391-9.
69. Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752-60.
70. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients

with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–17

71. Zannad F, McMurray J, Krum H, van Veldhuisen D, Swedberg K et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11–21.
72. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21.
73. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariti M, Greco C, et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol* 2015;200:25–29.
74. Braunwald E. The Path to an Angiotensin Receptor Antagonist-Nepriylsin Inhibitor in the Treatment of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1029–41.
75. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004
76. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2016 Jun 10. doi: 10.1002/ehf.580.
77. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail*. 2016;22:659–69
78. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic Update: Non-Selective Beta- and Alpha-Adrenergic Blockade in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:497–502.
79. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–55.
80. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765–73.
81. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I, Group. TM in DC (MDC) TS, Group. A and NZHFRC, et al. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
82. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
83. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–302.
84. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659–67.
85. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–90.
86. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25
87. Doval HC, Tajer FD. Evidencias en Cardiología IV. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. Buenos Aires: Ediciones GEDIC, 2005. Pp.788
88. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, Thygesen K, Bobbio M, Hildebrandt P, et al. Tolerability of carvedilol and ACE-Inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF Evaluation). *Eur J Heart Fail* 2004;6:467–75.
89. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426–35.
90. Coletta AP, Clark AL, Seymour AML, Cleland JGF. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: COMET, COMPANION, Tezosentan and SHAPE. *Eur J Heart Fail* 2003;5:545–8.
91. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JVV, Van Veldhuisen DJ, et al. Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *JACC Hear Fail* 2013;1:21–8.
92. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–43.
93. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
94. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators C, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–16.
95. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901–16.
96. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831–8.
97. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
98. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–33.
99. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–57.
100. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547–52.
101. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–10.
102. Navarro Estrada JL, Constantín I, González N, Bazzino O, Charask A, Duronto E, y cols. Consenso para el manejo de pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Supradesnivel del Segmento ST (Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin elevación del ST) Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2014;82(Supl.1):1-44.
103. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–61.
104. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–9.
105. Rogers JK, Jhund PS, Perez A-C, Böhm M, Cleland JG, Gullestad L, et al. Effect of Rosuvastatin on Repeat Heart Failure Hospitalizations: The CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Hear Fail* 2014;2:289–97.
106. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–30.

107. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
108. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
109. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–6.
110. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
111. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
112. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Collins JF, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Card Fail* 2004;10:101–12.
113. Cleland JGF, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157–64.
114. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:251–7.
115. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JGF, Ezekowitz M, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009;119:1616–24.
116. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366:1859–69.
117. Retyk E, Bochoeyer A, Sampó E, Cuesta A, Abello M, Cáceres Monié César, y cols. Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de Muerte Súbita. Sociedad Argentina de Cardiología - Sociedad Uruguaya de Cardiología – CONAREC. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:165–84.
118. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576–83.
119. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–302.
120. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–54.
121. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–40.
122. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569–75.
123. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882–90.
124. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83.
125. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151–8.
126. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–8.
127. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37.
128. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874–79.
129. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275–83.
130. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbaek L, Korup E, et al. Desfibrillation Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016 [Epub ahead of print]
131. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, Poole JE, Mozaffarian D, Linker DT, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation* 2009;120:835–42
132. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk Stratification for Primary Implantation of a Cardioverter Defibrillator in Patients With Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:288–96.
133. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–50
134. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461–71.
135. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St. John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–43.
136. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–38.
137. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–95
138. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex. *Circulation* 2013;127:873–81.
139. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395–405
140. Goldenberg I, Kutiyifa V, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy. *N Engl J Med* 2014;371:477–8.
141. Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2011;183:421–9.
142. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, Ziegelmann PK, Beck-da-Silva L, Rohde LE, et al. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail* 2011;17:860–6.



143. Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Minimal Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:935–41.
144. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;124:1527–36.
145. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547–56.
146. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. *N Engl J Med* 2013;368:1585–93.
147. Elenecwajg B, López Cabanillas N, Cardinali EL, Barisani JL, Trainini J, Fischer A, Worley S. The Jurdham procedure: endocardial left ventricular lead insertion via a femoral transeptal sheath for cardiac resynchronization therapy pectoral device implantation. *Heart Rhythm* 2012;9:1798–804.
148. Morgan JM, Biffi M, Gellér L, Leclercq C, Ruffa F, Tung S, et al. ALternate Site Cardiac ResYNchronization (ALSYNCRON): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2016;37:2118–27.
149. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol* 2001;87:413–19.
150. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565–74.
151. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–9.
152. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:217–23.
153. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function: A Report From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76–84.
154. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750–7.
155. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81.
156. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
157. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;35:2797–815.
158. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387–95.
159. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:781–91.
160. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–92.
161. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.
162. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, et al. Acute Hemodynamic Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Diastolic Heart Failure (DILATE-1): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose Study. *Chest* 2014;146:1274–85.
163. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377–85.
164. Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM, Davis R, Doherty P, Cooper C, et al. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Cardiol* 2012;162:6–13.
165. Inccuai. Ministerio de Salud de la Nación. Procuración y trasplante de órganos en Argentina. Memoria 2015. Disponible en: [http://www.inccuai.gov.ar/files/docs-inccuai/Materiales/informes-estadisticos/19-memoria\\_2015.pdf](http://www.inccuai.gov.ar/files/docs-inccuai/Materiales/informes-estadisticos/19-memoria_2015.pdf).
166. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2013;1-158. Disponible en: [www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org)
167. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520–7.
168. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–42.
169. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1–23.
170. Porcile R, Trainini J, Barisani JL, Cabrera Fisher E, de Paz J, Griotti J, et al. Consenso de Asistencia Circulatoria Mecánica. *Rev Argent Cardiol* 2003;72:37–51.
171. Auger S, Barisani JL, Bustamante Labarta G, Castagnino H, Grilli J, Luluaga I, et al. Consenso de enfermedad de Chagas. Miocardiopatía chagásica crónica. *Rev Argent Cardiol* 2002;70:67–87.
172. The International Society for Heart & Lung Transplantation: Recommendations for Guidelines Production. A document writing Group Members Responsible for the Production of ISHLT Guidelines 2009. Disponible en: [http://www.isHLT.org/ContentDocuments/ISHLT\\_Guide\\_to\\_Guidelines\\_Development.pdf](http://www.isHLT.org/ContentDocuments/ISHLT_Guide_to_Guidelines_Development.pdf).
173. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535–41.
174. Holman WL, Pae WE, Teutenberg JJ, Acker MA, Naftel DC, Sun BC, et al. INTERMACS: Interval Analysis of Registry Data. *J Am Coll Surg* 2009;208:755–61.
175. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* 2012;125:1304–15.
176. Delgado DH, Rao V, Ross HJ, Verma S, Smedira NG. Mechanical circulatory assistance: state of art. *Circulation* 2002;106:2046–50.
177. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH, Rose EA, et al. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechani-

- cal assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:827-33.
178. Trivedi JR, Cheng A, Singh R, Williams ML, Slaughter MS, Members WG, et al. Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. *Ann Thorac Surg* 2014;98:830-34.
179. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
180. Chatterjee K, Swan HJ, Parmley WW, Sustaita H, Marcus HS, Matloff J, et al. Influence of direct myocardial revascularization on left ventricular asynergy and function in patients with coronary heart disease. With and without previous myocardial infarction. *Circulation* 1973;47:276-86.
181. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of Currently Available Techniques for Prediction of Functional Recovery After Revascularization in Patients With Left Ventricular Dysfunction Due to Chronic Coronary Artery Disease: Comparison of Pooled Data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-60.
182. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56:978-85.
183. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-9.
184. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-21.
185. Velázquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
186. Velázquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-20.
187. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft S. *Circulation* 2004;110:e340-437.
188. Barisani JL, Thierer J. ¿Está indicada la corrección de la insuficiencia mitral funcional en las miocardiopatías dilatadas? Controversia. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:366-73.
189. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381-7.
190. Feldman T, Foster E, Glower DD, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395-406.
191. Chan KMJ, Punjabi PP, Flather M, Wage R, Symmonds K, Roussin I, et al. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation* 2012;126:2502-10.
192. McKneally MF. A bypass for the Institutional Review Board: Reflections on the Cleveland Clinic study of the Batista operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:837-39.
193. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AWH, Siler W, Dor V, Di Donato M, et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1439-45.
194. Jones RH, Velázquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009;360:1705-17.
195. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:309-16.
196. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582-8.
197. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-96.
198. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
199. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
200. Damman K, Testani J. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015; 36:1437-44.
201. Acquarone N, Castello C, Antonucci G, Lione S, Bellotti P. Pharmacologic therapy in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: a complex issue. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:13-21.
202. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:798-805.
203. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:845-9.
204. Berger AK, Duval S, Manske C, Vazquez G, Barber C, Miller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007;153:1064-73.
205. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone. ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967-75.
206. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:501-11.
207. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004;10:S5-9.
208. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223-30.
209. Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, Filippatos G, Ponikowski P, Silverberg D, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012;14:882-6.
210. Okonko DO, Mandal AK, Missouri CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241-51.
211. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:423-9.
212. 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.
213. 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.
214. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Heart failure and COPD: partners in crime? *Respirology* 2010;15:895-901.
215. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068-75.
216. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171-80.
216. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and

overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail* 2007;13:797-804.

217. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, Jhund PS, Fabbri LM, Wikstrand J, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2127-38.
218. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Freimark D, Boyko V, et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med* 2003;114:271-5.
219. De Groot P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:656-62.
220. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:421-8.
221. Kamalesh M, Cleophas TJ. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39.505 subjects. *J Card Fail* 2009;15:305-9.
222. Fonarow GC. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* 2004;116 (Suppl 5A):76S-88S.
223. MacDonald MR, Petrie MC, Fisher M, McMurray JJ. Pharmacologic management of patients with both heart failure and diabetes. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:126-32.
224. 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.
225. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbittel BH, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882-5.
226. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005;112:48-53.
227. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848-53.
228. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
229. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497.
230. Eurich DT, Tsuyuki RT, Majumdar SR, McAlister FA, Lewanczuk R, Shibata MC, et al. Metformin treatment in diabetes and heart failure: when academic equipoise meets clinical reality. *Trials* 2009;10:12.
231. Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Review article: Thiazolidinediones and heart failure. *Diab Vasc Dis Res* 2009;6:146-52.
232. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011;342:d1309.
233. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012.
234. Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovascular Therapeutics* 2014;32:147-58.
235. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
236. Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev* 2010;15:155-69.
237. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008;125:41-8.
238. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708-13.
239. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 2012;35:340-8.
240. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227-52.
241. Evans WJ, Morley JE, Argile's J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27: 793-9.
242. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526-34.
243. Fulster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013;34:512-9.
244. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *J Am Med* 2014;15:866-72.
245. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
246. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-32.
247. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP level in obesity. *Heart Fail Rev* 2012;17:81-96.
248. Bennett S, Sauve M. Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 2003;18:219-42.
249. Vogels R, Scheltens P, Schroeder-Tanka J, Weinstein H. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Failure* 2007;9:440-9.
250. Dardiotis E, Giamouzis G, Mastrogiannis D, Vogiatzi C, Skoularigis J, Triposkiadis F, et al. Cognitive Impairment in Heart Failure. *Cardiol Res Pract* 2012;2012: 595821.
251. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr R* 1975;12:189-98.
252. Nasreddine ZS, Phillips NA, Veridian B. The Montreal Cognitive Assessment; MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9.
253. Cannon JA, Mc Murray JJ, Quin TJ. Heart and minds: association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:22.
254. Newhouse A, Jiang W. Heart Failure and depression. *Heart Fail Clin* 2014;10:295-304.
255. Fan H, YU W, Zhang Q. Depression after Heart failure and risk of cardiovascular and all cause of mortality: a meta-analysis. *Prev Med* 2014;63:36-42.

256. Diez-Quevedo C, Lupon J, Gonzalez B. Depression, antidepressants and long term mortality in heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:1217-25.
257. Lahlou-Laforet K, Ledru F, Niarra R. Validity of Beck depression inventory for the assesment of depressive mood in chronic heart failure patients. *J Affect Disord* 2015;184:225-60.
258. Ski CF, Thompson DR, Hare DL. Cardiac depression scaling in Heart failure patients. *Health Qual life outcomes* 2012;10:141.
259. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelman F, Wachter R, et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2683-93
260. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibaptatia M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, et al. Safety and Efficacy of sertralina for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:692-9.
261. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, et al. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: The HF-Action randomized trial. *JAMA* 2012;308:465-74.

**ENTRESTO™ ES EL PRIMER TRATAMIENTO EN SU CLASE  
PARA LA IC CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA  
QUE MEJORA EL PRONÓSTICO VS UN IECA<sup>1</sup>**

**ENTRESTO™ utiliza un abordaje único por múltiples vías:  
AUMENTA los péptidos natriuréticos (PN) e INHIBE  
al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>2</sup>**

**ENTRESTO™ reemplaza a un IECA o un ARA.<sup>3</sup>  
Es tan fácil de utilizar como cualquiera de ellos**



**Entresto™**  
sacubitrilo/valsartan



En el estudio Paradigm-HF  
**ENTRESTO™ demostró vs enalapril<sup>1,3</sup>**

**20%**

de **reducción  
del riesgo  
de muerte CV**

**20%**

de **reducción  
del riesgo  
de muerte súbita**

**21%**

de **reducción del  
riesgo de la primera  
hospitalización por IC**

IC Fey reducida= Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida.

Referencias: 1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al; for PARADIGM-HF Committees Investigators. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2014;16(7):817-825. 2. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Head Fail.* 2014;2(6):663-670. 3. Último prospecto aprobado por ANMAT.

 **NOVARTIS**

Novartis Argentina S.A. Ramallo 1851 - C1429DUC  
Buenos Aires - Argentina - Tel. +54 (11) 4703 7000

Para acceder a la información del producto  
escanee el código QR o solicítelo al 0800-777-1111



**ENTRESTO™ ES EL PRIMER TRATAMIENTO EN SU CLASE  
PARA LA IC CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA  
QUE MEJORA EL PRONÓSTICO VS UN IECA<sup>1</sup>**

**ENTRESTO™ utiliza un abordaje único por múltiples vías:  
AUMENTA los péptidos natriuréticos (PN) e INHIBE  
al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>2</sup>**

**ENTRESTO™ reemplaza a un IECA o un ARA.<sup>3</sup>  
Es tan fácil de utilizar como cualquiera de ellos**



# Entresto™

## sacubitrilo/valsartan



Referencias: 1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al; for PARADIGM-HF Committees Investigators. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2014;16(7):817-825. 2. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Head Fail.* 2014;2(6):663-670. 3. Último prospecto aprobado por ANMAT.

 **NOVARTIS**

Novartis Argentina S.A. Ramallo 1851 - C1429DUC  
Buenos Aires - Argentina - Tel. +54 (11) 4703 7000

Para acceder a la información del producto  
escanee el código QR o solicítelo al 0800-777-1111

