



# **TRABAJO FIN DE GRADO GRADO EN MEDICINA**

---

## **PROTOCOLO SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA**

---



DEPARTAMENT DE SALUT DE **LA PLANA**

**Autor:** Cristina Sánchez Cerezuela  
**Dirección:** Manuel Ricardo Bañó Aracil

**DEPARTAMENTO DE SALUD DE LA PLANA  
UNIVERSIDAD JAUME I**

ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN 3 ABRIL 2019

**Autor:**

- Cristina Sánchez Cerezuela. Estudiante de 6º curso del Grado en Medicina, Universidad Jaume I.

**Dirección:**

- Manuel Ricardo Bañó Aracil. Exjefe de Sección de Medicina Interna del Hospital De La Plana. Departamento de Salud de La Plana.

**Colaboración:**

- Jorge Gallego Peris. Médico adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital De La Plana. Departamento de Salud de La Plana.

**TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) – MEDICINA**

---

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa. Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas).

**TÍTULO del TFG:** PROTOCOLO SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA.

**ALUMNO/A:** CRISTINA SÁNCHEZ CEREZUELA

**DNI:** 20490056-T

**PROFESOR/A TUTOR/A:** MANUEL RICARDO BAÑÓ ARACIL

Fdo (Tutor/a):



**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**

Fdo (CoTutor/a interno): .....

**PROTOCOLO SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA  
INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA**

**Manuel Ricardo Bañó Aracil, Cristina Sánchez Cerezuela**

---

**RESUMEN:**

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que desencadenan una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas. Todo ello conduce frecuentemente a la hospitalización, la mala calidad de vida y una menor supervivencia. Se estima una prevalencia del 1-2% que se incrementa con la edad, siendo la patología cardíaca más frecuentemente diagnosticada y que más ingresos hospitalarios origina. El presente TFG ha consistido en la realización de un protocolo asistencial para el Servicio de Medicina Interna y Cardiología del Hospital La Plana. Dicho protocolo tiene el objetivo de estandarizar un manejo adecuado en el diagnóstico básico de la ICC así como el algoritmo terapéutico en pacientes cuya área de salud sea la de este hospital. Para ello, se ha realizado una búsqueda sistemática de la evidencia científica actual, para después aplicarla a nuestro departamento de salud. Se aborda el arsenal terapéutico del que disponemos actualmente en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, aumento de la supervivencia y/o mejora de la calidad de vida. Se analizan las comorbilidades más comunes y su seguimiento generalizado. También se ha generado una versión reducida del protocolo.

**PALABRAS CLAVE:** “Insuficiencia cardíaca crónica”; “Protocolo asistencial”; “sacubitrilo-valsartán”; “Inhibidor enzima convertidora de angiotensina”; “fracción de eyección reducida”; “diagnóstico”.

**ABSTRACT:**

Chronic heart failure (CHF) is a clinical syndrome characterized by symptoms and signs caused by a structural or functional cardiac anomaly that triggers a reduction in cardiac output or an elevation of intracardiac pressures. All this frequently leads to hospitalization, poor quality of life and reduced survival. A prevalence of 1-2% is estimated, which increases with age. It is also the most frequently diagnosed cardiac pathology and the one that originates the most hospital admissions. The present DFP consisted in the elaboration of an assistance protocol for the Internal Medicine and Cardiology Service of the La Plana Hospital. This protocol aims to standardize proper management in the basic diagnosis of CHF as well as the therapeutic algorithm in patients whose health area is that of this hospital. To do so, a systematic search has been conducted on the current scientific evidence, and then applied to our health department. The therapeutic arsenal that we currently have involved in the reduction of cardiovascular morbidity and mortality, increase in survival and / or improvement of quality of life is addressed. The most common comorbidities and their generalized follow-up are analyzed. A reduced version of the protocol has also been generated.

**KEY WORDS:** "Chronic heart failure"; "Assistance protocol"; "Sacubitrilo-valsartan"; "Angiotensin-converting enzyme inhibitor"; "Reduced ejection fraction"; "diagnosis".

## **EXTENDED SUMMARY:**

### **Objectives:**

The objective of this work has been the development of an assistance protocol for internal medicine/cardiology services of the La Plana Hospital in which the diagnosis and treatment of chronic heart failure based on current scientific evidence is collected.

### **Methods/elaboration process:**

The protocol has been developed by two people:

- Manuel Ricardo Bañó Aracil. Former boss of internal medicine section in La Plana Hospital and supervisor of the final degree project.
- Cristina Sánchez Cerezuela, medical student (6th grade). Jaume I University.

At the beginning of the academic year 2018/2019, there was a first meeting between the supervisor and the student, where the basic structure and key points were planned and designed to carry out the current work. In such meeting, we also analyzed the main bibliographic sources that we were going to use to create the protocol. The bibliographic review would be supervised later on by the supervisor. The main objectives of the protocol were also established that day.

The bibliographic search began in October 2018. The objective of this research was to obtain synthesis resources, clinical practice guidelines, systematic reviews and metaanalysis since these publications provide the greatest possible evidence and have been developed from the best and most recent clinical trials. Based on the findings and results, using the best scientific evidence, the protocol was developed. All these studies and guides were obtained from different browsers with different search criteria (UpToDate, Cochrane Library, restricted search in PubMed according to the type of article, etc.). In addition, a detailed reading was made of the main experimental studies (PARADIGM-HF, TRANSITION, PIONEER-HF and ATTR-ACT) explaining the latest most significant evidence and that will change the current management in the future. The information of these clinical trials was contrasted with the data analyzed in the rest of the publications found. In fact, a recent meta-analysis in UptoDate summarizing all available evidence from high-quality observational studies on the efficacy and safety of sacubitril-valsartan versus the enalapril. Also, I saw the direct ones of the congresses of August 2018 in Munich and September in Seville where they published the new evidences.

On the other hand, we also analyzed protocols from societies and scientific institutions (European Society of Cardiology) that have helped us to further clarify the information found in the synthesis resources and the studies we mentioned before. After the search, the conclusions were sent to the supervisor, who made the necessary corrections and gave the approval.

With the results of the investigation, the student began to write the protocol. Each conclusion and recommendation written in the protocol is based on the bibliography and, therefore, shows where these conclusions were drawn from. The text also found indicators on the subjects on which there is insufficient evidence to recommend a certain action in a large part of the cases where there are not enough studies (or those that exist are of low quality) to promote such recommendations.

The whole process for the preparation of the protocol has been supervised by the supervisor electronically and in several meetings. This way we decided the points to be improved, the algorithms and the tables introduced in this work. Once the work was completed, the protocol was presented to the Internal medicine and Cardiology Services of the Hospital de la Plana, who gave the approval.

### **Results/conclusions:**

The result on this issue has been the creation of a protocol based on a solid bibliography adapted to the hospital and its service. It is difficult to summarize the main points in just a few lines, but the main aspects of interest are the following:

- ✓ HF (heart failure) is the most frequent cause of hospitalization in more than 65 years. Its prevalence is increasing due to the aging of the population and the increase in survival thanks to its treatment. Within cardiac pathology, it is the most frequent diagnosed. It is considered one of the emerging pandemics of the 21st century.
- ✓ According to the LVEF (ejection fraction of the left ventricle), patients are classified in HF with preserved EF (ejection fraction  $\geq 50\%$ ) or HF with reduced EF ( $<40\%$ ). Patients with LVEF in the 40-49% band represent a "gray area", which we now define as HF with LVEF in the intermediate range.
- ✓ Dyspnea on exertion is the most frequent symptom but orthopnea and paroxysmal nocturnal dyspnea gain in specificity.
- ✓ BNP (B-type natriuretic peptide) or NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) serves to rule out HF but not to establish the diagnosis of it.
- ✓ The concentration of CA 125 correlates with clinical, hemodynamic and echocardiographic parameters related to the severity of the disease and has been shown to be independently associated with mortality or readmission due to HF.
- ✓ Transthoracic echocardiography (TTE) allows to confirm the presence of HF, in addition to helping to define the etiology and guide the treatment strategy.

- ✓ The clinical strategy in a symptomatic patient with LVEF <40%, usually starts with ACEI/ARB II [Angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin II receptor blocker (*Level of evidence: A*)] together with the beta-adrenergic blockers (*Level of evidence A*). Aldosterone antagonists are added in symptomatic patients with LVEF <35% despite the above (*Level of evidence A*). If it still does not respond, ACEI / ARB II is changed by ARNI [angiotensin receptor-neprilysin inhibitor or sacubitril-valsartan (*Level of Evidence B*)].
- ✓ Beta-adrenergic blockers (BB) have a relative contraindication in asthma, but not in COPD (chronic obstructive pulmonary disease). However, if BB are used in COPD context, it is preferred to start with low doses, with a selective antagonist of the beta-1 adrenergic receptor (bisoprolol or nebivolol) and while the signs of airway obstruction are closely monitored.
- ✓ ARB IIs have not the same clinical efficacy as ACEIs but with a much lower rate of adverse events. For that reason they should be preferred, in spite of being more expensive.
- ✓ Spirinolactone (aldosterone antagonist) is used at the beginning, although eplerenone (aldosterone antagonist) is associated with fewer endocrine side effects (1 versus 10 percent in the respective trials) at a higher economic cost.
- ✓ The administration of diuretics should be considered in order to reduce the risk of hospitalization and mortality from HF of patients with signs or symptoms of congestion.
- ✓ The drugs which have been shown to improve survival in HF patients are ACEI / ARB II, beta-blockers, ARNI, aldosterone antagonists and diuretics. Recently, a new compound (LCZ696) that combines an ARB II (valsartan) and an inhibitor of neprilysin (sacubitril) has been shown to be superior to an ACEI (enalapril) in reducing the risk of death and hospitalization due to HF.
- ✓ The PARADIGM-HF study evaluated the efficacy and safety of sacubitril-valsartan versus enalapril in stable ambulatory chronic heart failure. It proved to be safe, well tolerated, with greater efficacy, prevents the progression of the disease and presents a significant reduction in mortality and hospitalizations.
- ✓ ARNI can be initiated as initial therapy for patients with heart failure with reduced EF and who have suffered a de novo acute event or a exacerbation of chronic HF but who have reached hemodynamic stabilization. The PIONEER-HF study shows that ARNI reduces the risk of rehospitalization and NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) levels more than enalapril in hospitalization. The TRANSITION study recommends the use of ARNI as an initiation treatment with independence of it being intra or posthospitalization since it is safe and effective with similar results.

- ✓ The PIONEER-HF study defends the use of ARNI from the beginning since it is more effective in reducing NT-proBNP and safer for its lower adverse events than enalapril regardless of when it is initiated as explained by TRANSITION (intra or post-hospitalization). Nevertheless, the early improvement of the events when it is started during hospitalization in patients with rheumatic rheumatism admitted by stabilized admitted for acute heart failure supports the therapeutic optimization at an early stage.
- ✓ The decision to start ARNI or enalapril depends on factors such as access to medication (including cost) and concerns (in the doctor's judgment) about the potential risk of hypotension. The criteria for initiation include a current or previous level of elevated natriuretic peptide, systolic blood pressure (SBP)  $\geq 100$  mmHg, estimated glomerular filtration rate  $\geq 30$  ml / min / 1.73 m, and no history of angioedema.
- ✓ ARNI should not be used in combination with an ACE inhibitor (or ARB II). It is not advisable to use ACEI and ARB II combined although it is compatible. ARNI should be used 36 hours after stopping ACEI to minimize the risk of angioedema.
- ✓ ARNI or ACEIs should not be used during pregnancy due to concerns about the risk of teratogenicity.
- ✓ BNP (B-type natriuretic peptide) is not an adequate biomarker to assess HF in patients treated with this drug since it actually elevates it (unlike other drugs).
- ✓ The ATTR-ACT study showed that the use of tafamidis in a subpopulation of patients with preserved LVEF with TTR (transthyretin) amyloid myocardiopathy reduces mortality from all causes in addition to cardiovascular hospitalizations.
- ✓ We conclude that iron deficiency should be corrected in patients with HF with symptomatic reduced LVEF.
- ✓ The EMPA-REG OUTCOME2 study demonstrated that empagliflozin prevents or delays the onset of HF, avoids dysglycemia and increases survival in patients with diabetes mellitus type 2 (reduction in mortality and hospitalization due to HF).
- ✓ Regarding cardiac transplantation, age is no longer a contraindication, but a body mass index  $> 35$  is indeed.

## PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO AL SERVICIO

---

La Insuficiencia cardiaca (IC) se trata de una patología de elevada importancia debido a su elevado riesgo de morbimortalidad. Su alta prevalencia e incidencia guarda una estrecha relación con la edad, incrementándose a lo largo de la vida. En este sentido, el proceso de envejecimiento de la población, así como los continuos avances que se producen en el manejo de las patologías cardiovasculares, hacen pensar en el advenimiento de un incremento sustancial del número de pacientes con insuficiencia cardiaca en las próximas décadas.

Dado la importancia del tema, se ha decidido elaborar un protocolo asistencial práctico y sencillo para el Servicio de Medicina Interna y Cardiología del Hospital De La Plana sobre las indicaciones y un manejo adecuado en el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica como Trabajo Final de Grado (TFG) en medicina.

El objetivo ha sido crear un protocolo a partir de una bibliografía sólida y actual, que permita un manejo adecuado de esta patología basado en la evidencia, y que sea aplicable al Departamento de Salud de La Plana.

Por todo ello, el personal implicado en la creación y elaboración de este protocolo ha considerado conveniente presentar dicho TFG a los Servicios de Medicina Interna y Cardiología del Hospital de La Plana para que valoren su inclusión en la lista de protocolos vigentes del servicio.

El presente protocolo ha pasado la comisión de calidad asistencial y de seguridad del paciente del Departamento de Salud de La Plana (UFCASP) y posterior aprobación por la comisión de dirección.

Cristina Sánchez Cerezuela  
Manuel Ricardo Bañó Aracil

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>BLOQUE 1. INTRODUCCIÓN</b> .....   | 13 |
| <b>BLOQUE 2. OBJETIVOS DEL PROTOCOLO</b> .....  | 15 |
| 2.1. Objetivos generales .....  | 15 |
| 2.2. Objetivos específicos .....  | 15 |
| <b>BLOQUE 3. PROCESO DE ELABORACIÓN</b> .....   | 15 |
| 3.1. Búsqueda bibliográfica .....   | 16 |
| 3.2. Recursos de síntesis .....   | 16 |
| 3.3. Guías de práctica clínica .....  | 16 |
| 3.4. Biblioteca Cochrane Plus .....   | 16 |
| 3.5. Pubmed .....   | 17 |
| 3.6. Metabuscadores .....   | 18 |
| 3.7. Instituciones de referencia .....  | 18 |
| 3.8. Informes de agencias reguladoras .....   | 19 |
| 3.9 Manuales y otros recursos electrónicos.....   | 19 |
| 3.10. Proceso de elaboración del protocolo .....  | 20 |
| <b>BLOQUE 4. INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA</b> .....   | 22 |
| 4.1. Definición, epidemiología y pronóstico.....  | 22 |
| 4.2. Etiología e historia natural .....   | 24 |
| 4.3. Fisiopatología .....   | 24 |
| 4.4. Tipos y clasificaciones .....  | 26 |
| 4.5. Diagnóstico .....  | 27 |
| 4.5.1. Signos y síntomas .....  | 27 |
| 4.5.2. Pruebas iniciales básicas .....  | 28 |
| 4.5.3. Otras pruebas diagnósticas .....   | 31 |
| 4.5.4. Algoritmo para el diagnóstico de la IC en un contexto no agudo.....  | 31 |
| <b>BLOQUE 5. TRATAMIENTO IC FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA</b> .....   | 32 |
| 5.1. Objetivos del tratamiento de la IC reducida .....  | 32 |
| 5.2. Tratamiento conservador y preventivo .....   | 32 |
| 5.3. ESCALÓN 1: Tratamientos recomendados para todos los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida ..... | 34 |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.4. ESCALÓN 2: Tratamientos recomendados para pacientes sintomáticos con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida ..... | 36        |
| 5.5. ESCALÓN 3: Tratamientos recomendados seleccionados .....  | 37        |
| 5.6. Tratamiento no quirúrgico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida mediante dispositivos .....              | 39        |
| 5.6.1. Terapia Resincronización cardiaca .....   | 40        |
| 5.6.2. Desfibrilador automático implantable .....  | 40        |
| A. Prevención primaria de la muerte súbita cardiaca .....  | 40        |
| B. Prevención secundaria de la muerte súbita cardiaca .....  | 40        |
| 5.6.3. Trasplante cardiaco.....  | 40        |
| <b>BLOQUE 6. TRATAMIENTO IC CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA .....</b>  | <b>41</b> |
| 6.1. Concepto y efecto del tratamiento en la hospitalización y la mortalidad .....   | 41        |
| 6.2. Tratamiento sintomático .....   | 41        |
| 6.3. Otras consideraciones .....   | 42        |
| <b>BLOQUE 7. CONSIDERACIONES IMPORTANTES Y NUEVOS RETOS .....</b>  | <b>42</b> |
| 7.1. Utilización en la práctica clínica de IECA o ARA II.....  | 42        |
| 7.2 Utilización en la práctica clínica de espirinolactona o eplerenona.....  | 43        |
| 7.3. Utilización en la práctica clínica de sacubitril-valsartán frente a enalapril.....  | 43        |
| <b>BLOQUE 8. TRATAMIENTO IC EN SITUACIONES ESPECÍFICAS: COMORBILIDADES .....</b>   | <b>47</b> |
| <b>BLOQUE 9. SEGUIMIENTO ICC .....</b>   | <b>49</b> |
| <b>BLOQUE 10. ANEXOS .....</b>   | <b>52</b> |
| ANEXO I: TABLAS Y ALGORITMOS .....   | 52        |
| ANEXO II- CONCEPTOS Y DEFINICIONES .....   | 68        |
| ANEXO III: PROCESO DE IMPLANTACIÓN .....   | 69        |
| ANEXO IV: PROCESO DE MONITOREO Y EVALUACIÓN .....  | 69        |
| ANEXO V: PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO .....  | 69        |
| ANEXO VI: VERSIÓN REDUCIDA DEL PROTOCOLO .....   | 70        |
| <b>BLOQUE 11. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES .....</b>  | <b>75</b> |
| <b>BLOQUE 12. BIBLIOGRAFÍA .....</b>   | <b>76</b> |

## BLOQUE 1. INTRODUCCIÓN

---

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo que resulta de una alteración estructural cardíaca o funcional del llenado o eyección ventricular. La IC es una enfermedad progresiva que se caracteriza por el aumento de los síntomas que conducen a hospitalizaciones repetidas, mala calidad de vida y una alta tasa de mortalidad suponiendo un elevado coste sanitario.

En Europa, aproximadamente el 5% de todos los ingresos hospitalarios son debidos a la IC. Aproximadamente el 40% de los pacientes con IC ingresados en el hospital son readmitidos o fallecen en el plazo de 1 año, y casi el 50% mueren dentro de los 5 años tras el diagnóstico. La insuficiencia cardíaca es una enfermedad progresiva y la responsable del mayor número de ingresos hospitalarios en mayores de 65 años en nuestro país.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, pero es importante la utilización de pruebas complementarias que nos confirmen la anormalidad estructural o funcional cardíaca subyacente o, que, por el contrario, la descarten. En la IC crónica, la disnea de esfuerzo es el síntoma más frecuente, aunque es muy inespecífico; otros síntomas más específicos que aparecen en fases más avanzadas son la ortopnea y la disnea paroxística nocturna.

Respecto al tratamiento, disponemos generalmente de medidas no farmacológicas y farmacológicas. Por lo que respecta a los primeras, como con toda enfermedad crónica, el tratamiento de la IC requiere el planteamiento de un cambio permanente en el estilo de vida, que supone sobre todo el abandono de los hábitos de vida nocivos, como el tabaquismo y el abuso de alcohol, el seguimiento de una dieta baja en sodio adecuada y la consecución de un nivel suficiente de autocuidado. Respecto a los segundos, el tratamiento farmacológico recomendado para la IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr) incluye a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como piedra angular para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), administrados en combinación con beta-bloqueantes (BB) y/o antagonistas de la aldosterona (ARM); también llamados antagonistas de mineralocorticoides) en función de la tolerabilidad por el paciente. Por lo que respecta los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) su recomendación se limita a los pacientes que sean intolerantes a los IECA. No obstante, con el tratamiento actual, las tasas de mortalidad y morbilidad por IC siguen siendo altas. Por lo tanto, hay una necesidad médica no satisfecha de nuevas terapias para el tratamiento de la IC que puedan proporcionar una mayor reducción de la mortalidad, morbilidad y la mejora en la calidad de vida.

El nuevo desarrollo del sacubitrilo-valsartán (SV) en la IC culminó en un primer momento con el ensayo clínico PARADIGM-HF que demostró la superioridad significativa del mismo respecto al enalapril en términos de efectividad, seguridad, morbimortalidad y calidad de vida en pacientes estables ambulatorios que previamente fueron tratados con un tratamiento médico óptimo. Pero hasta entonces no se había demostrado si el inicio directo del SV era también seguro y efectivo. En 2018/19 fueron publicados dos estudios para pacientes que tras una agudización cardíaca de novo o con IC crónica de base se les pautó de inicio SV. El estudio PIONEER-HF demuestra la mayor reducción de NT-proBNP y menor riesgo de eventos adversos del inicio del SV frente al enalapril en hospitalización y el estudio TRANSITION demuestra que el inicio del SV tanto en antes del alta como posteriormente es eficaz y bien tolerado. De esta manera se abre una nueva puerta en el algoritmo terapéutico de la IC frenada por intereses económicos.

**Población diana:** Departamento de salud 3 (Hospital De La Plana).

**Usuarios diana:** Todos los pacientes diagnosticados de Insuficiencia cardíaca crónica cuyo centro de referencia sea el Hospital De La Plana en los Servicios de Medicina Interna y Cardiología.

## BLOQUE 2. OBJETIVOS DEL PROTOCOLO

---

### 2.1. Objetivos generales.

- ✓ Elaborar un protocolo clínico asistencial para los servicios de Medicina Interna y Cardiología en el Hospital de la Plana que consiga estandarizar un correcto tratamiento de la Insuficiencia cardíaca crónica (ICC).
- ✓ Exponer las opciones terapéuticas existentes para mejorar la calidad de vida, disminuir la morbimortalidad u hospitalizaciones y aumentar con ello la supervivencia.
- ✓ Trasmitir al especialista de una manera sencilla, clara e instructiva las recomendaciones, tanto diagnósticas como terapéuticas, de los problemas que plantean este tipo de pacientes de forma global según la evidencia científica actual.
- ✓ Aportar una guía práctica siguiendo una escalada terapéutica para decidir el agente más adecuado en función de las características intrínsecas de cada paciente siguiendo la escalada terapéutica.

### 2.2. Objetivos específicos.

- ✓ Conocer el mecanismo fisiopatológico de la ICC para comprender las principales dianas terapéuticas de los fármacos actuales.
- ✓ Determinar qué fármacos debemos usar de inicio junto con los betabloqueantes en pacientes con ICC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (IC-FEr).
- ✓ Identificar el escalón terapéutico óptimo según la situación funcional del paciente.
- ✓ Analizar las indicaciones actuales sobre el sacubitrilo-valsartán frente a los nuevos retos planteados.
- ✓ Determinar en qué pacientes es preferible usar eplerenona frente a espironolactona.
- ✓ Determinar qué fármacos reducen la morbimortalidad y el riesgo de hospitalización en pacientes con FEVI-r.
- ✓ Determinar que fármacos recientemente demostrados reducen la morbimortalidad y el riesgo de hospitalización en pacientes con ICC y DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2).
- ✓ Determinar cuáles son los parámetros diagnósticos que mejor reflejan el pronóstico de la ICC.

## BLOQUE 3. PROCESO DE ELABORACIÓN

---

### 3.1. Búsqueda bibliográfica.

Para la elaboración de este protocolo se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva que comenzó en Octubre de 2018. El criterio de inclusión común a toda búsqueda fue que el idioma del documento fuera Inglés/Español. A continuación, se detallan las principales fuentes bibliográficas utilizadas así como los criterios de inclusión o exclusión aplicados para seleccionar los estudios utilizados en la elaboración del protocolo.

### 3.2. Recursos de síntesis.

- **UpToDate:** Se realizaron varias búsquedas simples debido a que dicha web no tiene tesaurus. Se utilizó la fórmula “*heart failure*” “*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*” “*reduced ejection fraction*”. Otra fórmula usada fue “*reduced ejection fraction*” “*heart failure*” “*therapy*” “*diagnosis*”. A partir de los enlaces presentes dentro de los mismos artículos seleccionados también se obtuvieron otros artículos. De los resultados obtenidos finalmente se seleccionaron cinco publicaciones ya que en estas se encontraba la mayor parte de la información actualizada y el resto no era de utilidad para el protocolo<sup>27,34,39,40,41</sup>.

### 3.3. Guías de práctica clínica.

- **Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud:** Se obtuvo la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. En esta guía se clasifica la evidencia y la fuerza de recomendación mediante el sistema GRADE<sup>14</sup>.
- **ClinicalKey:** Se realizó una búsqueda dentro de la sección “*Guías clínicas*” con el término “*Chronic heart failure in adults*”, de donde se obtuvo la guía clínica NICE<sup>26</sup> (National Institute for Health and Care Excellence) de Reino Unido sobre la ICC.
- **Fisterra:** Se realizó una búsqueda dentro del apartado “*guías clínicas de cardiología: insuficiencia cardíaca crónica, tratamiento y seguimiento*”<sup>21,22</sup>.

### 3.4. Biblioteca Cochrane Plus.

- Se hicieron búsquedas de revisiones sistemáticas en el registro especializado del Grupo Cochrane del Corazón (Cochrane Heart Group) con filtro 3 últimos meses, cardiología, insuficiencia cardíaca, revisiones sistemáticas, metanálisis e intervención. Se encontró una revisión sistemática acerca del tratamiento de la fracción de eyección conservada<sup>29</sup> y un metanálisis acerca del empleo de diuréticos<sup>48</sup>.

### 3.5. Pubmed.

Se realizó una búsqueda mediante término MeSH ("*chronic heart failure*"[All Fields]) AND ("*risk*"[MeSH Terms] AND *prediction*[All Fields]) AND ("*Angiotensin-converting enzyme inhibitor*") restringiendo la búsqueda a ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en los últimos 5 años. De los resultados se excluyeron los artículos que no eran útiles para nuestro protocolo, se seleccionó una revisión sistemática y un metanálisis sobre los criterios pronósticos y la supervivencia de la IC<sup>9,8</sup>. Se introdujo otro término MeSH ("*LCZ 696*"[Supplementary Concept] OR "*LCZ 696*"[All Fields] OR "*sacubitril valsartan*"[All Fields]) donde se encontró un análisis sobre el aspecto glucémico y otro sobre el espectro de edad del sacubitrilo-valsartán en el estudio PARADIGM<sup>31,12</sup>. Posteriormente se introdujeron otros términos MeSH con el fin de entender algunos de los últimos ensayos publicados (PARADIGM<sup>28,44</sup>, TRANSITION<sup>45</sup>, ATTR-HF<sup>36</sup>). La información de dichos ensayos clínicos fue contrastada con los datos analizados en el resto de publicaciones encontradas. No obstante, en la bibliografía también hay un artículo de síntesis<sup>43</sup>, el cual fue analizado para comprender mejor la división de opiniones sobre el tema.

Debemos tener en cuenta que todas las búsquedas se realizaron exclusivamente con el filtro de idiomas en castellano e inglés. A continuación se expone una tabla que resume los términos empleados en la búsquedas, filtros, resultados obtenidos y seleccionados, y la referencia bibliográfica de cada uno de ellos

| Término MeSH   | Restricción de búsqueda  | Result. | Selecc. | Referenciados en la bibliografía como: |
|--|--|---------|---------|--|
| <i>"LCZ 696</i> "[Supplementary Concept] OR " <i>LCZ 696</i> "[All Fields] OR " <i>sacubitril valsartan</i> "[All Fields])   | Ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en los últimos 5 años con disponibilidad de texto completo y gratis y en humanos. | 34      | 2       | <b>12,31</b>                           |
| <i>"chronic heart failure</i> "[All Fields]) AND (" <i>risk</i> "[MeSH Terms] AND <i>prediction</i> [All Fields]) (" <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitor</i> ") | Ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en los últimos 5 años con disponibilidad de texto completo y gratis y en humanos. | 6       | 2       | <b>9,8</b>                             |
| <i>"heart failure</i> " [Supplementary Concept] AND " <i>renal insufficiency</i> " AND (" <i>evidence-based treatment</i> ")   | Ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en los últimos 5 años con disponibilidad de texto completo y gratis y en humanos. | 11      | 1       | <b>43</b>                              |
| <i>"Acute decompensated heart failure</i> " [Supplementary Concept] AND " <i>Hospitalization</i> " AND (" <i>Sacubitril/valsartan</i> ")                               | Ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en los últimos 5 años con disponibilidad de texto completo y gratis y en humanos. | 12      | 2       | <b>28,44</b>                           |

|   |   |           |          |           |
|---|---|-----------|----------|-----------|
| <p>["tafamidis"[Supplementary Concept] OR "tafamidis"[All Fields]) AND ("prealbumin"[MeSH Terms] OR "prealbumin"[All Fields] OR "attr"[All Fields])</p> | <p>Ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas publicados en humanos en los últimos 5 años.</p> | <p>23</p> | <p>1</p> | <p>36</p> |
| <p>(Rationale [All Fields] AND design [All Fields] AND TRANSITION[All Fields])</p>  | <p>Ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas publicados en humanos en los últimos 5 años.</p> | <p>18</p> | <p>1</p> | <p>45</p> |

### 3.6. Metabuscadores.

- **Epistemotikos:** Se realizó una búsqueda simple mediante la fórmula "Treatments for Chronic Heart Failure". Se obtuvo un metanálisis<sup>32</sup>.
- **Trip Database:** Se realizó una búsqueda simple mediante la fórmula "heart failure" en USA de donde obtuve la guía de práctica clínica Americana 2017<sup>17</sup>.

### 3.7. Instituciones de referencia.

Se realizó una búsqueda en las principales instituciones de referencia (nacionales e internacionales) en búsqueda de protocolos sobre el tema a tratar, así como también información sobre conceptos generales del tema:

- **European Society of Cardiology (ESC)** se obtuvo la Guía europea de cardiología sobre todo en lo que respecta el diagnóstico y tratamiento de la ICC<sup>2</sup>, desarrollada con la colaboración especial de la *Heart Failure Association* (HFA).
- **Sociedad Española de Cardiología (SEC)** y su revista, en la que se ha seguido periódicamente para estar informado de las últimas actualizaciones así como los directos online semanales. También se analizaron los artículos con comentarios de los especialistas sobre la guía ESC 2016. Se obtuvo en el apartado publicaciones el Proceso asistencial simplificado de la insuficiencia cardiaca, Registro RECALCAR, Novedades 2017 y Monografías entre otros<sup>15, 18, 23, 35, 38,42,46</sup>.
- **Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).** Se incluye el "Manual práctico de manejo integral del paciente con insuficiencia cardíaca crónica"<sup>13</sup>.
- **American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Rhythm Society (AHA / ACC / HRS)** y su revista, donde se ha leído algunos artículos publicados analizando la ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure 2017<sup>17</sup>.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Vademecum 2019<sup>25</sup>.
- **Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria:** Se obtuvo el informe del sacubitrilo-valsartán<sup>30</sup>.

- **OMS (Organización Mundial de la Salud) e Informe técnico: Dirección General de Salud Pública** (situación epidemiológica de la enfermedad cardiovascular en la comunidad valenciana) donde se encontró datos estadísticos y epidemiológicos actualizados<sup>3,4,5</sup>.
- **Instituto Nacional de Estadística (España en cifras 2018)**: obtuve datos actualizados epidemiológicos<sup>6</sup>.

### 3.8. Informes de agencias reguladoras.

Se ha utilizado el último informe de posicionamiento terapéutico publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre los criterios y recomendaciones para el uso Terapéutico de sacubitrilo-valsartán (Entresto®, Neparvis®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida<sup>24</sup>.

### 3.9. Manuales y otros recursos electrónicos.

- **Harrison Principios de Medicina Interna 19ª Edición**: Se ha utilizado con la finalidad de comprender la fisiopatología de la ICC a rasgos generales<sup>1</sup>.
- **The New England Journal of Medicine**: se obtuvo tres revisiones sistemáticas acerca del estudio PIONEER-HF, el sacubitrilo valsartán versus enalapril y sobre la IC con fracción de eyección conservada<sup>19,20,47</sup>.
- **Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. Se ha empleado para analizar las distintas dianas terapéuticas relevantes para el protocolo facilitando su comprensión<sup>10</sup>.
- **Cardioteca.com**: En la Sección de Actualidad y Formación en Cardiología se obtuvieron datos actualizados puntuales de interés sobre el algoritmo terapéutico<sup>7</sup>.
- **Revista Medicine (Programa de Formación Médica Continuada Acreditado)**: Se obtuvo un artículo acerca del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica basado en la evidencia de las guías clínicas<sup>16</sup>.
- **Elsevier**: Se obtuvo una revisión sistemática sobre *“el Antígeno carbohidrato 125 en insuficiencia cardíaca”*. Se trata de un tema muy novedoso e interesante sobre la nueva monitorización y control del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica<sup>37</sup>.
- **ScienceDirect**: se accedió al dominio *“Medicine and Dentistry y subdominio Cardiology”*, accediendo así al capítulo 1 del libro de fisiopatología Braunwald<sup>11</sup>.
- **Mayo Clinic 2018 (Foundation for Medical Education and Research (MFMER))**: Se buscó información general sobre la insuficiencia cardíaca con el término *“heart failure chronic”*<sup>33</sup>.

### 3.10. Proceso de elaboración del protocolo.

#### Preguntas clínicas estructuradas que llevaron a la búsqueda de evidencia:

##### Preguntas referentes al protocolo:

- ¿Cuáles son los motivos por los cuales en el algoritmo del tratamiento se usa antes IECA frente a ARA II y espirolactona frente a eplerenona si en ambos casos la efectividad es la misma?
- ¿Existe preferencia para usar de inicio sacubitrilo-valsartán en lugar de IECA/ARA II en pacientes ambulatorios con IC-FEr?
- ¿Existe preferencia para usar de inicio sacubitrilo-valsartán en lugar de IECA/ARA II en la planta de hospitalización tras un episodio de reagudización de una ICC ya previamente diagnosticada o tras un episodio agudo de novo? ¿Qué parámetros se deben cumplir?
- ¿Hay evidencia de un beneficio-riesgo favorable de cambiar enalapril a sacubitrilo-valsartán en paciente ambulatorio? ¿Qué aspectos comparativos significativos demuestran que hay superioridad de uno respecto al otro?
- ¿Se puede lograr la dosis objetivo de manera más efectiva y segura utilizando de inicio SV previo al alta en comparación con el inicio posterior al alta?
- ¿Iniciar a nivel intrahospitalario sacubitrilo-valsartán puede ofrecer mayores beneficios clínicos en comparación con la iniciación poco después del alta hospitalaria, especialmente en términos de reingresos tempranos y en relación con la utilización de recursos de salud?
- En casos de pacientes con enfermedad renal crónica, ¿está contraindicada la prescripción de sacubitrilo-valsartán? Si es así, ¿a partir de qué valor límite permite recomendarlo y cómo iniciar la dosis del mismo? ¿cuáles son las contraindicaciones del SV?
- La DM es una comorbilidad asociada frecuentemente a la ICC, ¿existe alguna evidencia actual que recomiende algún antidiabético oral preferiblemente?

##### Preguntas referentes a la bibliografía:

- ¿Existen revisiones sistemáticas, meta-análisis o recursos de síntesis sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico de la insuficiencia cardiaca crónica?
- ¿Están dichas publicaciones actualizadas y basadas en ensayos clínicos aleatorizados?
- ¿Son dichas publicaciones aplicables a nuestra población diana?

- ¿Existen guías de práctica clínica así como protocolos asistenciales realizados por instituciones de referencia sobre el manejo diagnóstico y terapéutico para la insuficiencia cardiaca crónica?
- ¿Están dichas publicaciones basadas en una bibliografía sólida con la mejor evidencia posible?

#### **Métodos utilizados para formular las recomendaciones.**

Las recomendaciones del presente protocolo fueron redactadas basándose en la lectura de la bibliografía, especialmente los recursos de síntesis obtenidos de UpToDate<sup>27,34,39,40,41</sup>, debido a que recopilan toda la evidencia presente respecto al tema, resumiendo en muchos casos las revisiones sistemáticas de Cochrane y la última guía de práctica clínica de la ESC<sup>2</sup>. Todas las actuaciones del protocolo están basadas en alguna de las fuentes bibliográficas mencionadas anteriormente y están debidamente referenciadas. Todos los niveles de evidencia y las clases de recomendación del protocolo se han obtenido de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y aparecen indicados al lado de cada actuación. En el texto también han quedado indicados los temas sobre los que no hay evidencia suficiente para recomendar una determinada actuación debido en gran parte de las ocasiones a que no existen suficientes estudios (o los que existen son de baja calidad) como para promover dichas recomendaciones.

Para valorar la calidad de la evidencia en la bibliografía empleada, se utilizó el sistema de jerarquización GRADE para Guías de Práctica Clínica así como el “programa de lectura crítica CASPe” para revisiones sistemáticas. Además, en la versión completa de estas se puede encontrar en su apartado de “métodos” los pasos que siguieron para buscar y valorar críticamente su bibliografía; siguiendo la mayoría de ellas el “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, lo cual aporta cierto grado de seguridad de que hayan sido bien estructuradas. Cabe mencionar también que algunas de las fuentes contienen información repetida de las guías de la ESC, así como de la AHA/ACC y se han utilizado con la finalidad de estructurar mejor el protocolo, aunque después no aparezcan las referencias concretas a esos artículos, ya que en su lugar se emplearán las referencias a dichas guías oficiales.

#### **Se utilizaron métodos de consenso informal.**

El presente trabajo ha sido supervisado por el director del protocolo. Se realizó una sesión entre el Servicio de Medicina Interna y el Servicio de Cardiología del Hospital De La Plana para presentar el protocolo a dichos servicios y que éstos aportaran también su perspectiva en lo relacionado al diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

### Proceso de validación del protocolo.

El protocolo ha sido expuesto a los servicios de Medicina Interna y Cardiología del Hospital de la Plana, los cuales han dado su aprobación. Existe una versión reducida del protocolo (Anexo VI) que también estará disponible en el intranet del Hospital Universitario de La Plana.

No ha existido financiamiento externo. Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones y acciones.

## BLOQUE 4. INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

---

### 4.1. Definición, epidemiología y pronóstico.

#### - Definición.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (disnea, inflamación de tobillos y fatiga) que puede ir acompañado de signos (presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en estrés<sup>2</sup>. Todo ello conduce con frecuencia a hospitalización y mala calidad de vida, así como una menor de la esperanza de vida<sup>1</sup>.

#### - Epidemiología.

Como se observa en la Tabla 1.1 (ANEXO I)<sup>4</sup> en los últimos 15 años la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en todo el mundo (31%) igual en ambos sexos<sup>3,5</sup>. Las principales causas son la cardiopatía isquémica (principal causa de IC-FEr) y el accidente cerebrovascular, que ocasionaron 15,2 millones de defunciones en 2016<sup>4,5</sup>. En España, la Estadística de Defunciones según causa de muerte registra en 2016 un total de 410.611 fallecimientos. De estos últimos, las enfermedades del sistema circulatorio se mantienen como la primera causa de muerte, siendo en hombres la causa principal la cardiopatía isquémica y en mujeres el accidente cerebrovascular (ACV)<sup>6</sup>. Es importante remarcar que, la IC es la enfermedad del área del corazón que produce mayor ingresos y reingresos hospitalarios incluso con una estancia prolongada<sup>18</sup>, además de ser dentro de la patología cardíaca, la más frecuente diagnosticada con una prevalencia del 5% en adultos [véase Tabla 1.2 (ANEXO 1)]<sup>42</sup>.

La IC se considera una de las pandemias emergentes del siglo XXI<sup>18</sup> que ha pasado de 25 millones en 2011 a 45 millones según las estimaciones para 2018<sup>35</sup>. La prevalencia de la misma se sitúa aproximadamente en el 1-2% anual en países desarrollados entre los 55-64 años<sup>30,1,2</sup> y aumenta exponencialmente con la edad siendo mayor del 10% en personas de más de 75 años de edad y

mayor de 17% en las mayores de 85 años<sup>30</sup>. Entre los mayores de 65 años atendidos por disnea durante el ejercicio, 1 de cada 6 tendrá IC no reconocida<sup>2</sup>. Puede afirmarse que tanto la prevalencia como la incidencia generalmente están incrementándose<sup>42,1,13,15</sup> en parte por los tratamientos disponibles hasta la fecha para las cardiopatías, como el infarto del miocardio, valvulopatías cardíacas y arritmias, lo que permite que los pacientes sobrevivan por periodos más prolongados. Sin embargo, otras patologías cardíacas llegan a estabilizarse<sup>42</sup>. Respecto al sexo, en los grupos más jóvenes, la prevalencia es mayor en los varones debido a que la enfermedad coronaria, una de las causas más frecuentes de IC, aparece a edades más tempranas. De hecho, el riesgo de IC a los 55 años es del 33% para los varones y el 28% para las mujeres<sup>2</sup>. En personas de edad avanzada, la prevalencia es similar en ambos sexos<sup>30</sup>.

– **Pronóstico: mortalidad y hospitalización.**

El pronóstico varía ampliamente dependiendo del paciente, de hecho sin tratamiento, tiene un pronóstico peor que muchos cánceres<sup>1,7</sup>. La tasa de mortalidad por todas las causas durante el ingreso hospitalario es del 2-17%, al mes del diagnóstico tras la hospitalización es aproximadamente del 10%, al año de un 17-45% e incrementándose un 50% a los 5 años<sup>1,14,18</sup>. La mortalidad suele ser mayor en los pacientes con IC-FEr siendo la causa cardiovascular la más frecuente, fundamentalmente la muerte súbita (cerca del 50% de los casos de los pacientes con NYHA II-III) y empeoramiento de la IC<sup>2</sup>. Sin embargo, la mortalidad absoluta en la IC-FEc (Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada) sigue siendo alta, lo que destaca la necesidad de un tratamiento para mejorar su pronóstico<sup>8</sup>.

El riesgo de hospitalización se sitúa entre el 32-44% siendo la causa más frecuente de hospitalización en > 65 años. Respecto al riesgo de re-hospitalización, tras el primer ingreso, es del 25% al mes y sobre el 44% al año, siendo frecuentemente por causas no cardiovasculares, especialmente en pacientes con IC-FEc. La probabilidad de re-hospitalización se incrementa con la edad y en fases más avanzadas de la enfermedad<sup>2,30</sup>.

La IC supone un elevado coste sanitario (2,6% del gasto hospitalario), sobre todo derivado del gran número de ingresos hospitalarios y consultas a urgencias, por ello estamos ante un problema sociosanitario de primer orden, que precisa estrategias dirigidas a mejorar su pronóstico y disminuir el consumo de recursos sanitarios y costes asociados<sup>13,18</sup>.

Se han identificado numerosos marcadores pronósticos de muerte y hospitalización por IC que aparecen en la Tabla 2 (ANEXO I)<sup>2,9</sup>, sin embargo, su aplicación clínica es limitada<sup>2</sup>. Los factores predictivos más consistentes son la edad, la función renal, la presión arterial, el nivel de sodio en sangre, la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), el nivel de péptido

natriurético cerebral, la clase funcional de la NYHA (New York Heart Association), la diabetes, el peso o el índice de masa corporal y la capacidad de ejercicio<sup>9</sup>.

#### 4.2. Etiología e historia natural.

Como se muestra en la Tabla 3 (ANEXO I)<sup>2</sup> la etiología de la IC es muy diversa. Todo trastorno que conduce a una alteración en la estructura del ventrículo izquierdo o de su función, puede predisponer al paciente a desarrollar IC. Numerosos pacientes presentan varias enfermedades diferentes —cardiovasculares y no cardiovasculares—, que interactúan y causan IC. La identificación de estas afecciones debe formar parte del proceso diagnóstico, ya que pueden determinar el empleo de opciones terapéuticas específicas<sup>2</sup>. La causa de IC en pacientes con IC-FEc difiere de la que se observa en casos de IC-FEr, aunque existe una superposición considerable entre las causas de estos dos trastornos. La principal causa en la IC-FEr es la cardiopatía isquémica, mientras que en la IC-FEc es la hipertensión arterial<sup>13</sup>.

La IC-FEr parece tener un perfil epidemiológico y etiológico distinto que la IC-FEc. Los pacientes con IC-FEc son pacientes más añosos, más frecuentemente mujeres obesas y con comorbilidades, mientras que en la IC-FEr son pacientes de menos edad, normalmente en varones y con antecedentes de cardiopatía isquémica<sup>2</sup>.

#### 4.3. Fisiopatología.

Sin importar la naturaleza del suceso desencadenante, se produce un daño en el miocardio con la pérdida resultante de los miocitos cardíacos funcionales. Dicha lesión supone una alteración de la capacidad del miocardio para generar fuerza, lo que evita que el corazón pueda contraerse adecuadamente y, como consecuencia, que el gasto cardíaco sea insuficiente para suministrar las necesidades metabólicas globales (aporte de oxígeno, nutrientes, etc.)<sup>1</sup>. En la mayor parte de los casos, los pacientes inicialmente permanecen asintomáticos o con pocos síntomas, dificultando su diagnóstico, ya que se activan los mecanismos compensadores que permite que los pacientes mantengan la función cardíaca adecuada y que se mencionan a continuación<sup>1,10,35</sup>:

1) Se produce la hiperactivación el sistema nervioso adrenérgico/simpático (SNS):

A. Sobre los receptores b1 (beta 1)<sup>1</sup>:

- Incremento de la contractilidad miocárdica (inótropo positivo) y con ello el VS (volumen sistólico).
- Aumento de la frecuencia cardíaca [(FC) (cronótropo positivo)].

B. Receptores alfa 1<sup>1,16</sup>:

- Vasoconstricción (VC) periférica arterial [aumentando la resistencia vascular periférica y con ello la tensión arterial (aumento de la poscarga y disminución del volumen sistólico)] y venosa (aumento del retorno venoso, la precarga y por ende el volumen sistólico).

Recordando la fórmula del GC (gasto cardíaco):  $GC = VS \times FC$  se demuestra que todo aquello que aumente la FC y el VS (contractilidad y retorno venoso) elevará el GC y viceversa, manteniendo así la volemia.

2) Ante la disminución del flujo sanguíneo renal, se produce la activación de los SRAA (sistemas de renina-angiotensina-aldosterona), siendo activado también por el sistema adrenérgico. El riñón detecta la hipoperfusión y secreta renina convirtiendo el angiotensinógeno en angiotensina I. Posteriormente se convertirá esta última en angiotensina II (Ang II) por acción de la enzima convertidora de angiotensina (angiotensin-converting enzyme, ACE). La Ang II, un vasoconstrictor arterial potente, ejerce, entre otras, dos acciones fundamentales<sup>1</sup>:

- A. Ayuda a aumentar las RVP (resistencia vascular periférica) y con ello a elevar la PA (presión arterial)<sup>1</sup>;
- B. Origina un incremento de la producción suprarrenal de aldosterona, un mineralocorticoide que causa retención de  $Na^{+2}$  y líquido, y por ende expande el volumen intravascular e incrementa el retorno venoso<sup>1, 10,35</sup>.

Los efectos vasoconstrictores de estos sistemas conducen a una reducción del flujo a lechos vasculares no críticos conservando el riego a lechos circulatorios críticos, como el sistema nervioso central, el miocardio ventricular y los riñones. Así, ambas respuestas ayudan a corto plazo a conservar la función cardiovascular incrementando la precarga ventricular y el tono vascular general<sup>10,35</sup>.

Con el tiempo, se produce daño en el miocardio, ya sea por agotamiento de los mecanismos compensadores, o por la agresión miocárdica que se produce como consecuencia del mantenimiento continuo y elevado de estos sistemas. Esto último sucede fundamentalmente por los efectos directos apoptóticos de la angiotensina II (más potente) y la noradrenalina en el miocardio ventricular contribuyendo a la posterior remodelación patológica adaptativa ventricular<sup>10</sup>. Ésta última no es más que un cambio anatómico que sufre el corazón como consecuencia de la apoptosis de los miocitos. Con la muerte de los mismos se pierde la contractilidad miocárdica de esa zona, favoreciendo la dilatación y adelgazamiento progresivos

de la cámara ventricular. El resto del corazón sufre una sobrecarga de trabajo, intenta compensar la función de la zona alterada mediante la hipertrofia de los miocitos haciéndose más grande, para manejar un volumen mayor y acabar bombeando la misma cantidad de sangre. También aparece fibrosis de la matriz extracelular<sup>11,18</sup>. Por todo lo anterior, disminuye la distensibilidad cardíaca y aumenta la rigidez<sup>16</sup>. Las consecuencias del cambio de arquitectura ventricular son el aumento de la tensión de la pared ventricular, fenómenos de hipoperfusión transitoria subendocárdica, aumento del consumo de oxígeno, prolongación anormal del potencial de acción con una menor fuerza y una relajación alterada y posteriormente una desincronización miocárdica<sup>1,16</sup>.

Al mismo tiempo, se liberan otras sustancias con efecto beneficioso, especialmente por su efecto vasodilatador (intentando evitar la vasoconstricción excesiva), entre las que se encuentran vasodilatadores endógenos, como el óxido nítrico, pépticos natriuréticos y prostaglandinas, que de alguna manera intentan sin logro, evitar el efecto nocivo de los mecanismos compensadores<sup>1,11</sup>.

Se muestra un esquema resumen sobre la fisiopatología y los mecanismos de acción de algunos medicamentos en la Tabla 7 (ANEXO I).

#### 4.4. Tipos y clasificaciones.

La insuficiencia cardíaca se puede clasificar atendiendo múltiples criterios entre los cuales se destacan los siguientes:

- **Clasificación funcional de la NYHA (*New York Heart Association*)**, según la intensidad de la disnea, ayuda a describir la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio<sup>2,13</sup> ha sido utilizada de forma habitual por las guías de práctica clínica, tanto europea como americana [véase Tabla 4 (ANEXO I)]<sup>2,14,17</sup>.
- **Clasificación según las etapas de la insuficiencia cardíaca por la ACCF/AHA (*American College of Cardiology Foundation* y *American Heart Association*)**, establecen una visión global de la enfermedad por estadios que permite considerar la prevención, el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento [véase Tabla 4 (ANEXO I)]<sup>2,15</sup>.
- **Según la FEVI**. Se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida normalmente mediante ecocardiografía. La IC comprende un amplio espectro de pacientes:
  - IC con FEVI conservada (IC-FEc) o FEVI normal:  $\geq 50\%$ .
  - IC con FEVI reducida (IC-FEr):  $< 40\%$ .

- IC con FEVI intermedia (IC-FEm): 40-49%. Representan una «zona gris», que ahora definimos como IC con FEVI en rango intermedio (IC-FEm) [véase Tabla 5 (ANEXO I)]<sup>2,15</sup>.

La diferenciación de los pacientes con IC según la FEVI es importante, dada su relación con diferentes etiologías subyacentes, características demográficas, comorbilidades y respuesta a los tratamientos. Actualmente los tratamientos únicamente han logrado una reducción tanto de la morbilidad como de la mortalidad en los pacientes con IC-FEr<sup>2</sup>.

Clásicamente la IC-FEr se llamaba «IC sistólica» y la IC-FEc como «IC diastólica», sin embargo, tanto una como otra presentaban anomalías de la función sistólica y diastólica, por lo que este término ya no se utiliza<sup>1,2</sup>.

#### 4.5. Diagnóstico.

##### 4.5.1. Signos y síntomas.

La historia clínica y la exploración física son los pilares fundamentales para el diagnóstico de la IC<sup>2,18</sup> siendo especialmente útiles para la monitorización de la respuesta del paciente al tratamiento<sup>2</sup>. La historia clínica debe recoger los factores de riesgo cardiovascular [HTA (hipertensión arterial), DM (Diabetes Mellitus), IMC (índice masa corporal), la edad avanzada, tabaco], los hábitos tóxicos, antecedentes familiares de cardiopatía o muerte súbita, y las enfermedades previas personales que puedan contribuir e incrementar las probabilidades de presentar una IC<sup>16,15</sup> [Antecedentes de cardiopatía isquémica, Ictus, arteriopatía periférica, nefropatía, retinopatía, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), insuficiencia renal etc.]<sup>21</sup>. Con respecto a la exploración, debemos determinar los elementos que se muestran a continuación<sup>21,41</sup>:

|  |   |
|--|---|
| <b>Constantes vitales</b>                          | PA, FC, Frecuencia respiratoria.  |
| <b>Parámetros antrópométricos</b>                  | Peso, talla y perímetro abdominal.  |
| <b>Perfusión periférica</b>                        | Piel (fría / sudorosa o caliente / seca), cianosis, vasoconstricción.   |
| <b>Auscultación cardíaca</b>                       | Determinar ritmicidad.<br>Explorar presencia de soplos y extratonos.  |
| <b>Signos de hipertensión venocapilar pulmonar</b> | Crepitantes: unilaterales/bilaterales, nivel hasta el que aparecen.<br>Disminución de murmullo vesicular en bases.  |
| <b>Signos de hipertensión venosa sistémica</b>     | IVY (Ingurgitación venosa yugular) a 45º.<br>Reflujo hepatoyugular.<br>Hepatomegalia.<br>Signos ascitis (matidez flancos, signos de oleada, ...).<br>Edemas extremidades inferiores bilaterales, nivel hasta el que llegan. |

Sin embargo, son necesarias una serie de pruebas complementarias para su confirmación o exclusión, así como para conocer la etiología estructural y/o funcional subyacente, aportar una valiosa información pronóstica y de gravedad y, en caso de confirmarlo, saber el subtipo de IC (reducida, intermedia o preservada)<sup>18</sup>. El diagnóstico de IC es complejo por la presencia de síntomas poco sensibles y específicos, que pueden sobreestimar o infraestimar induciendo un diagnóstico erróneo<sup>15</sup>. En la Tabla 8 (ANEXO I) podemos observar los principales signos y síntomas clínicos que puede presentar la IC crónica, así como los más específicos<sup>2,14,15,18</sup>. Respecto a los síntomas, la disnea de esfuerzo es el más frecuente, aunque muy inespecífica; en las formas más avanzadas, muchos presentarán ortopnea y la disnea paroxística nocturna que ganan en especificidad<sup>15,41</sup>, pero son mucho menos prevalentes en la IC. La fatigabilidad es otro síntoma muy común, pero es incluso más inespecífico que la disnea, y puede ser una manifestación de casi cualquier enfermedad<sup>15,16,41</sup>.

Por lo que respecta a los signos, la historia de edema maleolar es también muy frecuente, pero puede ser debida a muchas otras razones; de hecho, es la primera causa de falsos diagnósticos de IC en mujeres de edad avanzada, que más bien suelen presentar insuficiencia venosa. Los signos de la exploración física en estos pacientes, al igual que ocurre con los síntomas, pertenecen a 2 grupos: en primer lugar, están aquellos como la taquicardia, los crepitantes pulmonares y el edema con fóvea, que son muy frecuentes en los pacientes con IC, pero también en otras enfermedades, por lo que son escasamente específicos. En el otro extremo figuran signos relativamente específicos pero solo presentes en las formas más graves de IC, como el desplazamiento del latido apical, la ingurgitación yugular y el ritmo de galope<sup>15</sup>.

#### 4.5.2. Pruebas iniciales básicas.

**Analítica:** pediremos un hemograma completo, bioquímica con glucemia y HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glicosilada), electrolitos séricos [Na<sup>+</sup>(sodio), K<sup>+</sup>(potasio), Ca<sup>2+</sup>(calcio), Mg<sup>2+</sup>(magnesio)], pruebas de función hepática [Bil (bilirrubina), AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), GGTP (gamma-glutamil transpeptidasa)] y renal [urea, Cr (creatinina) y FG (filtrado glomerular)], perfil lipídico completo, hormonas tiroideas y ferrocínica (*Clase de recomendación 1 y nivel de evidencia C*)<sup>2,21</sup>. También es recomendable solicitar valores de proBNP y BNP [propéptido natriurético tipo B y péptido natriurético cerebral o tipo B respectivamente (*Clase de recomendación 2a y nivel de evidencia C*)]<sup>2</sup>. Además, tendremos especialmente en cuenta una serie de parámetros diagnósticos y pronósticos<sup>2</sup>:

- ✓ Alteraciones hidroelectrolíticas. Es necesario monitorizar los niveles de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> al inicio del tratamiento de la IC ya que son frecuentemente alterados por la misma. En el caso

del  $\text{Na}^+$ , la hiponatremia ( $\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/L}$ ) puede ser signo analítico de mal pronóstico<sup>2,9</sup> de IC crónica ya que ésta es un estado dilucional (raramente veremos una IC con hipernatremia)<sup>18</sup>.

- ✓ **BNP** (péptido natriurético tipo B): Los péptidos natriuréticos son moléculas con múltiples efectos biológicos favorables. Pueden ser tipo A (auricular), B (cerebral) y C (endotelial), siendo la B la de mayor utilidad clínica. Son producidos por el VI (ventrículo izquierdo) y las aurículas incrementándose proporcionalmente con el aumento de la tensión sobre los cardiomiocitos al aumentar el volumen o presión dentro de las cavidades<sup>15</sup>. Tienen un elevado valor predictivo negativo (0,94-0,98) y por ello se recomienda para descartar la IC, pero no para establecer el diagnóstico. La elevación de BNP puede producirse por numerosas causas, entre ellas la FA, la edad y la insuficiencia renal, dificultando la interpretación de sus valores<sup>2</sup>. Estos últimos se aplican independientemente del subtipo de IC. El límite superior de la normalidad en el contexto no agudo para péptidos natriuréticos de tipo B (BNP o forma activa) es de 35 pg/ml y para la fracción aminoterminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-proBNP o forma inactiva) es de 125 pg/ml (Picogram/milliliter)<sup>2</sup>. No obstante, ambos tienen una utilidad diagnóstica similar<sup>13</sup>. Además, es un marcador cuantitativo de gravedad y de mal pronóstico<sup>15,2,9</sup>. Finalmente cabe mencionar que son de gran utilidad en el seguimiento para valorar el origen de las descompensaciones ya que un incremento del 50 % respecto al valor basal apoya la reagudización por IC<sup>13</sup>.
- ✓ **Ca 125** (antígeno del cáncer 125): Se ha constatado su elevación en otros procesos no tumorales como la IC en fase aguda. En los últimos años son numerosas las publicaciones que señalan que las concentraciones plasmáticas de esta glucoproteína podrían ser de utilidad como marcador biológico diagnóstico, pronóstico, de monitorización y como guía terapéutica en IC. La concentración de Ca 125 se correlaciona con parámetros clínicos, hemodinámicos y ecocardiográficos relacionados con la gravedad de la enfermedad y se ha demostrado que se asocia de forma independiente con la mortalidad o el reingreso por IC<sup>37</sup>.
- ✓ **Troponina**: son enzimas cardíacas que en caso de estar elevadas puede indicar que el IAM (infarto agudo miocardio) es el factor desencadenante de la IC<sup>19</sup>. Su elevación exclusiva indica mal pronóstico<sup>2,9</sup>.

**ECG (electrocardiograma):** se recomienda el uso sistemático del ECG de 12 derivaciones fundamentalmente para descartar el diagnóstico de IC determinando el ritmo cardíaco, la frecuencia cardíaca, la morfología, la duración del QRS (representación de la despolarización)

ventricular) y detectar otras anomalías importantes. Esta información es necesaria para planificar y monitorizar el tratamiento (*Clase de recomendación 1 y nivel de evidencia C*)<sup>2,21,33,41</sup>.

Algunas anomalías en el ECG dan información sobre la etiología (véase Figura 1)<sup>21,16</sup>. En la IC es poco probable que un ECG sea completamente normal ya que tiene un alto valor predictivo negativo (98%)<sup>13, 2,19</sup>.

**Figura 1: Anomalías electrocardiográficas más frecuentes en IC** <sup>21,16</sup>

| Anomalía                                 | Causa   |
|--|---|
| Taquicardia sinusal.                     | Descompensación, anemia, fiebre, hipertiroidismo.   |
| Bradycardia sinusal.                     | Antiarrítmicos, BB (betabloqueantes), intoxicación digitálica, hipotiroidismo, infarto.     |
| Fibrilación/flutter auricular.           | Infección, hipertiroidismo, valvulopatía mitral, IAM, IC descompensada.                     |
| BRI (Bloqueo rama izquierda).            | Disincronía eléctrica y mecánica.   |
| Arritmias ventriculares.                 | IAM, ↓K <sup>+</sup> o Mg <sup>2+</sup> , miocardiopatía, miocarditis, sobredosis digoxina. |
| Isquemia/ ondas Q.                       | BRI, preexcitación, MCH (miocardiopatía hipertrófica), IAM (infarto agudo miocardio)        |
| HVI (Hipertrofia ventricular izquierda). | HTA, MCH, valvulopatía aórtica.   |
| BAV (bloqueo auriculoventricular).       | Sarcoidosis, Lyme, IAM, toxicidad fármacos, miocarditis.                                    |
| Microvoltajes.                           | Obesidad, enfisema, derrame pericárdico, amiloidosis.                                       |

**ETT (Ecocardiografía transtorácica):** Técnica de elección que permite la confirmación de la IC<sup>21,33,41</sup>. Se recomienda la ETT para la evaluación de la estructura y la función miocárdica en sujetos con sospecha de IC (véase Figura 2) para establecer el diagnóstico de IC-FER, IC-FEM o IC-FEC (*Clase de recomendación 1 y nivel de evidencia C*)<sup>2</sup>. De esta manera ayudará a evaluar la FEVI, definir la etiología e identificar a los pacientes con IC candidatos al tratamiento farmacológico y/o dispositivos como el DAI (Desfibrilador Automático Implantable) o la TRC (Terapia de resincronización cardíaca) (*Clase de recomendación 1 y nivel de evidencia C*)<sup>2,15</sup>. La ecocardiografía transesofágica (ETE) no es necesaria en la evaluación diagnóstica habitual de la IC; sin embargo, puede ser útil en algunos contextos clínicos para pacientes con enfermedad valvular, sospecha de disección aórtica, sospecha de endocarditis o cardiopatía congénita, y para

**Figura 2: Posibles hallazgos en la ETT en pacientes con IC** <sup>21</sup>

- Función sistólica deprimida (FE < 50%).
- Hipertrofia ventricular izquierda [SIV (ventrículo izquierdo durante sístole) >11-12 milímetro].
- Valvulopatías significativas (estenosis aórtica, insuficiencia mitral).
- Alteración relajación ventricular [E/A (E: llenado diastólico rápido, A: tardío) < 1, TDE (tiempo desaceleración) >250 ms, E/E (relación velocidad flujo doppler transmitral y anillo mitral) >8].
- Alteración de la distensibilidad (E/A >2, TDE < 150, E/E >15).
- Dilatación de aurícula izquierda.
- Dilatación e hipocinesia de cavidades derechas, PSP (presión sistólica pulmonar) >40 mm Hg.
- Dilatación de vena cava y suprahepáticas.
- Derrame pericárdico.

descartar la presencia de trombos intracavitarios en pacientes con FA que requieren cardioversión. Cuando el grado de enfermedad de las válvulas mitral o aórtica determinado por ETT no se corresponda con los síntomas del paciente<sup>2,15</sup>.

**RX tórax (radiografía de tórax):** Se debe realizar a todos los pacientes con sospecha de IC o en empeoramiento de la misma<sup>21</sup> ya que es útil para hacer el diagnóstico diferencial<sup>19</sup> con otras patologías y descartar enfermedades pulmonares u otras que puedan contribuir a la disnea (*Clase de recomendación 1 y nivel de evidencia C*)<sup>2</sup>. También permite detectar congestión/edema pulmonar y es más útil en pacientes con sospecha de IC en un contexto agudo. La ausencia de signos congestivos pulmonares no descarta la IC<sup>13</sup>.

**Figura 3: Hallazgos anormales más frecuentes en la radiografía torácica en la IC<sup>21,16</sup>**

| Anomalia                                       | Causa   |
|--|---|
| Cardiomegalia.                                 | Dilatación de VI (ventrículo izquierdo), VD (ventrículo derecho), aurículas. Derrame pericárdico. |
| Hipertensión venocapilar.                      | Hipertensión, estenosis aortica, miocardiopatía hipertrófica.                                     |
| Edema intersticial.                            | Presión de llenado VI elevada.  |
| Derrame pleural (acumulación líquido pleural). | Presión de llenado VI elevada.  |
| Líneas B Kerley.                               | Presiones linfáticas elevadas.  |

#### 4.5.3. Otras pruebas diagnósticas.

**RNM cardíaca (Resonancia magnética cardíaca):** permite una precisa valoración anatómica, considerándose el "patrón oro" para el estudio de los volúmenes de las cámaras cardíacas, la masa miocárdica y la contractilidad regional<sup>18,41</sup>. Debe considerarse su uso con RTG (realce tardío con gadolinio) en pacientes con miocardiopatía dilatada (*Clase de recomendación 2a y nivel de evidencia C*), para la caracterización del tejido miocárdico en caso de sospecha de enfermedades inflamatorias e infiltrativas (miocarditis, amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Chagas, enfermedad de Fabry, miocardiopatía no compactada, hemocromatosis), en personas con estudios ecocardiográficos no diagnósticos y como método de elección para pacientes con enfermedad cardíaca congénita compleja (*Clase de recomendación 1 y nivel de evidencia C*)<sup>2,15</sup>.

#### 4.5.4. Algoritmo para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en un contexto no agudo.

En la Figura 9 (ANEXO I) se muestra un algoritmo para el diagnóstico de la IC en contextos no agudos. La aproximación inicial más útil es establecer el grado de probabilidad de IC, sobre la base de los datos clínicos, exploración física y pruebas complementarias. En el caso de clínica y/o exploración física compatible debe solicitarse una analítica<sup>2,13,41</sup>:

- A. Una concentración de BNP o NT-proBNP por debajo del valor predictivo negativo, prácticamente descarta IC, y obliga a valorar otras causas. En esta situación, no es obligada la realización de un ecocardiograma.
- B. En caso contrario, un BNP o NT-proBNP elevado, debe solicitarse un ecocardiograma para descartar una valvulopatía significativa u otras patologías, y establecer el tipo de disfunción ventricular según la fracción eyección (véase Tabla 5, ANEXO I).

## BLOQUE 5. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

---

### 5.1. Objetivos del tratamiento de la IC reducida<sup>2,15</sup>:

- ✓ Mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida.
- ✓ Reducir las visitas médicas y los ingresos hospitalarios, que se asocian a un relevante impacto clínico, pronóstico y económico.
- ✓ Mejorar el pronóstico global del paciente mediante la disminución de la mortalidad relacionada con la progresión de la IC y la muerte súbita.
- ✓ Recuperar la función ventricular izquierda o la fracción de eyección del mismo, modificar el remodelado inverso y mejorar la función cardíaca tras un evento cardiovascular.

El algoritmo del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica queda resumido en la Tabla 13 (ANEXO I), así como una tabla resumen de cada fármaco interpretado de modo comparativo en la Tabla 15 (ANEXO I). En esta última, aparecen las pautas de dosificación, indicaciones, precauciones, contraindicaciones y efectos secundarios más comunes. Además, en el ANEXO IV se presenta la versión reducida tanto del diagnóstico como del tratamiento.

### 5.2. Tratamiento conservador y preventivo.

Existe un número considerable de pruebas farmacológicas de que la aparición de la IC se puede retrasar o prevenir mediante intervenciones destinadas a modificar los factores de riesgo de IC<sup>2</sup>:

- Control de la presión arterial (PA): Se recomienda tratar y monitorizar la hipertensión para prevenir o retrasar la aparición de la IC antes de que haya síntomas aumentando la supervivencia (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>. Se ha demostrado que algunas clases de fármacos antihipertensivos [diuréticos, IECA (inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina), ARA-II (antagonistas del receptor de la angiotensina II) y BB (betabloqueantes)] son efectivos. En cuanto al debate sobre los objetivos óptimos de PA para sujetos hipertensos no diabéticos, como mínimo debe mantenerse a menos de 140/90 mm Hg (130/80 mm Hg en diabéticos)<sup>16</sup>.

Sin embargo, el reciente estudio *SPRINT* ha demostrado que tratar la hipertensión con un objetivo más bajo [PAS (presión arterial sistólica) < 120 mmHg frente a < 140 mmHg] de pacientes hipertensos no diabéticos de edad  $\geq$  75 años o hipertensos de alto riesgo reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte y hospitalización por IC<sup>2</sup>. En el caso de que no se pueda conseguir con la medicación de base de la IC, podrá asociarse amlodipino<sup>13</sup>.

- Estatinas: Los estudios realizados hasta el momento sobre el efecto del tratamiento con estatinas en pacientes con IC crónica no obtuvieron evidencia de beneficio alguna<sup>40</sup>. Por ello, no existen pruebas que apoyen la instauración de tratamiento con estatinas en pacientes con IC crónica<sup>2</sup>. Sin embargo, se recomienda el tratamiento con estatinas para pacientes con alto riesgo (diabéticos o hiperlipemia subyacentes) o EAC (Enfermedad Arterial Coronaria) confirmada, en presencia o ausencia de disfunción sistólica del VI, a efectos de prevenir o retrasar la aparición de la IC y prolongar la vida (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.
- Diabetes mellitus: Se debe considerar el tratamiento con empagliflozina para pacientes con diabetes de tipo 2 para prevenir o retrasar la aparición de la IC, evitar la disglucemia y prolongar la vida (como reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones por IC) (*Clase de recomendación IIa nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>. Otros fármacos hipoglucemiantes no han mostrado de modo convincente su capacidad para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares e incluso pueden incrementar el riesgo de IC<sup>2</sup>. Por lo tanto, el primer antidiabético oral a emplear es la metformina. Después, si con la metformina no es suficiente para conseguir buen control de la diabetes, estaría indicado poner un iSGLT2, y dentro de estos la empagliflozina es la que tiene más evidencias de protección cardiovascular<sup>16,35,18</sup>.
- Inmunización: Vacunarse contra infecciones como la gripe y la enfermedad por neumococo<sup>21,16,40</sup>.

Entre las medidas no farmacológicas destacan la información y la educación sanitaria, que resultan ser un elemento esencial. La educación consiste en llevar a cabo un autocontrol de los mismos pacientes con acciones como evitar comportamientos que pudieran empeorar la enfermedad (autocontrol del peso, el control periódico de la presión arterial, ejercicio físico moderado etc.) o detectar precozmente cualquier síntoma de deterioro<sup>30</sup>. Es importante también educar sobre la medicación, centrándonos en la importancia del cumplimiento, la correcta dosificación y la frecuencia de administración y el adiestramiento sobre los posibles efectos colaterales. Esta educación es mucho más fácil de lograr en el ámbito de unidades

multidisciplinarias con la participación de enfermeras con interés en esta enfermedad, que además pueden ayudar a realizar un seguimiento ambulatorio estrecho<sup>16</sup>.

- Obesidad: Se debe considerar el tratamiento de otros factores de riesgo como la obesidad para prevenir o retrasar la aparición de la IC. (*Clase de recomendación 2a nivel de evidencia C*)<sup>2</sup>. Si tiene sobrepeso, el corazón debe esforzarse más para suministrar sangre y oxígeno al cuerpo. Perder peso ayuda a sentirse mejor y reducir la tensión arterial<sup>27</sup>.
- Tabaco, alcohol: Se debe comprender la importancia de dejar de fumar así como de reducir el consumo de alcohol, a efectos de prevenir o retrasar la aparición de la IC y prolongar la vida (*Clase de recomendación I nivel de evidencia C*)<sup>2</sup>. En caso de que haya miocardiopatía tóxica se recomienda la abstención absoluta de alcohol<sup>2</sup>.
- Dieta equilibrada mediterránea y pobre en sal: La sal en la dieta puede provocar la retención del exceso de líquido en la circulación, los pulmones y otras partes del cuerpo. Es conveniente que el paciente con IC siga una dieta asódica de 2-3 gramos/día. También es conveniente el control en la ingesta excesiva de líquidos, en función de los signos congestivos. De esta manera se aconseja la restricción de menos de 1,5-2 litros/día en pacientes con síntomas graves, no indicada en leves-moderados<sup>27,21</sup>. Se debe hacer un control del peso regular ya que en caso de aumento de peso >1 Kg (kilogramo) en 1 día o más de 2 Kg en una semana se debe aumentar la dosis de diuréticos y consultar con médico o enfermera<sup>21</sup>. Ganar peso repentinamente es una señal de que puede estar reteniendo más líquido de lo que debería<sup>16,27</sup>.
- Ejercicio aeróbico moderado: se recomienda el ejercicio aeróbico regular tipo caminar y la marcha en bicicleta<sup>16</sup> a pacientes estables clase I-III de la NYHA para mejorar la capacidad funcional y los síntomas y reducir el riesgo de hospitalización por IC (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>. Ayudar a mejorar la condición física del sistema cardiovascular y ejercitar los músculos, y por lo tanto reducir la disnea y la fatiga, que son problemas comunes en personas con insuficiencia cardíaca<sup>27</sup>.

### **5.3. ESCALÓN 1: Tratamientos recomendados para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida.**

**IECA y ARA II:** Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II.

Se ha demostrado que los IECA reducen la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr<sup>2</sup>. Se empieza con dosis bajas y debe aumentarse hasta alcanzar la dosis máxima tolerada [hay que tener en cuenta que siempre es mejor alguna cantidad de IECA (o ARA-II) que ninguna].

Se recomienda su tratamiento para pacientes generalmente con disfunción sistólica (FEVI  $\leq$  40%) en cualquier clase funcional [NYHA I (asintomático) –II, III, IV (sintomático)]<sup>2,40</sup>:

- Con disfunción sistólica del VI asintomática (NYHA I) e historia de infarto de miocardio para prevenir o retrasar la aparición de la IC o prevenir la muerte antes de que haya síntomas y prolongar la vida (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.
- Con disfunción sistólica del VI asintomática (NYHA I) sin historia de infarto de miocardio para prevenir o retrasar la aparición de la IC y prevenir la muerte antes de que haya síntomas y prolongar la vida (*Clase de recomendación I nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.
- Se debe considerar el tratamiento con IECA para pacientes con EAC (enfermedad arterial coronaria) estable aunque no tengan disfunción sistólica del VI para prevenir o retrasar la aparición de la IC (*Clase de recomendación IIa nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.
- Combinado con un BB para pacientes sintomáticos (NYHA II-IV) con IC-FEr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte (estudio CONSENSUS) (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.

Por otro lado, tenemos los ARA II: antagonista del receptor AT1 (tipo 1) de la angiotensina II, cuyas indicaciones actuales son las siguientes indicaciones:

- Si aparece un cuadro de tos problemático y se confirma que se debe al IECA se recomienda sustituirlo por un ARA-II como alternativo. Se usa ARA-II para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular de los pacientes sintomáticos que no toleran los IECA por sus efectos secundarios. (*Clase de recomendación I nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.
- No se recomienda la adición de un ARA-II (o un inhibidor de la renina) a la combinación de un IECA y un ARM (antagonista del receptor de mineralcorticoide) para los pacientes con IC, debido al aumento de riesgo de disfunción renal e hiperpotasemia (*Clase de recomendación III nivel de evidencia C*)<sup>2</sup>. No es aconsejable combinar ARA-II e IECAS, por falta de evidencia clínica y riesgo de disfunción renal e hiperpotasemia<sup>13</sup>.

**Bloqueadores beta:** Los bloqueadores beta reducen la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr. Se empieza con dosis bajas y se irá subiendo hasta alcanzar la dosis máxima tolerada. Se recomienda su tratamiento para pacientes clínicamente estables y generalmente con disfunción sistólica del VI (FEV  $\leq$  40) sintomáticos o asintomáticos con historia de infarto miocardio<sup>2,40</sup>.

Hay consenso en cuanto a que los BB y los IECA son complementarios y se pueden instaurar al mismo tiempo cuando se confirma el diagnóstico de IC-FEr. No existen pruebas que apoyen la instauración de tratamiento con bloqueadores beta antes de iniciarse el tratamiento con IECA<sup>2</sup>.

Para los pacientes ingresados por IC aguda (ICA), la administración de bloqueadores beta se inicia con precaución una vez estabilizado el paciente. Sus indicaciones principales son:

- Con disfunción sistólica del VI asintomática (NYHA I) e historia de infarto de miocardio para prevenir o retrasar la aparición de la IC, prevenir la muerte antes de que haya síntomas y prolongar la vida (*Clase de recomendación I nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.
- Combinado con un IECA (o ARA II si no tolera el IECA o está contraindicado) para pacientes sintomáticos estables (NYHA II-IV) con IC-FEr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.

**Diuréticos de asa.** Se recomienda generalmente un diurético de asa por su mayor potencia respecto a otros diuréticos. Debe ajustarse a las necesidades individuales en cada momento<sup>2</sup> ya que el objetivo del tratamiento es alcanzar y mantener la euvolemia con la dosis más baja posible<sup>2</sup>. En pacientes con sobrecarga de volumen, un objetivo razonable es la reducción de peso de 1,0 kg / día. Si un paciente no responde, se aumentará la dosis efectiva única, en lugar de administrar la misma dosis dos veces al día<sup>27,40</sup>.

- Los diuréticos están recomendados en pacientes sintomáticos (NYHA II-IV) y con FEVI reducida para mejorar los síntomas (alivio de la disnea) y la capacidad de ejercicio de los pacientes con signos o síntomas de congestión pulmonar o edema periférico (*Clase de recomendación I nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.
- Se debe considerar la administración de diuréticos para reducir el riesgo de hospitalización por IC de los pacientes con signos o síntomas de congestión, (*Clase de recomendación IIa nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>. Un metanálisis de Crochrane, referenciado en UptoDate, encontró que los diuréticos se asociaron con la reducción de la mortalidad y del ingreso por empeoramiento de la IC <sup>27,2,40,48</sup>.

#### **5.4. ESCALÓN 2: Tratamientos recomendados para pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida.**

**ARM:** Antagonistas de los receptores de mineralcorticoides/aldosterona. Se trata de un diurético ahorrador de potasio que actúa en el túbulo contorneado distal y colector antagonizando a la aldosterona. Su efecto beneficioso no es por su efecto diurético sino por el antagonismo de los efectos deletéreos de los niveles elevados de aldosterona (fibrosis vascular, hipertrofia, reducción distensibilidad). Sus indicaciones son:

- Se recomienda administrar un ARM a los pacientes con IC-FEr ( $\leq 35\%$ ) que permanecen sintomáticos (NYHA II-IV) a pesar del tratamiento con un IECA (o ARAII) y un BB para

reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.

### 5.5. ESCALÓN 3: Tratamientos recomendados seleccionados.

**Sacubitril-valsartán** (SV o ARNI): Inhibidor del receptor de angiotensina y neprilisina. Se trata de una molécula que combina valsartán y sacubitrilo en un solo compuesto. El SV aporta un nuevo mecanismo de acción basado en potenciar el efecto cardioprotector del péptido natriurético tipo B, a diferencia de los tratamientos existentes hasta ahora, que se basan en bloquear el efecto cardio-lesivo de la hiperactivación del SRAA y el SNS<sup>35,40</sup>:

#### Mecanismo de acción:

1. Sacubitrilo [inhibidor de la neprilisina, endopeptidasa neutra que fragmenta péptidos vasoactivos con efectos vasodilatadores (péptidos natriuréticos, bradicinina) y vasoconstrictores (angiotensina I, II, y endotelina I)]. Con la inhibición de la neprilisina, se ralentiza la degradación del PN (péptido natriurético). Éste se une a su receptor aumentando la GMPc (Guanosín monofosfato cíclico) incrementando la diuresis, la natriuresis, la relajación miocárdica y el anti-remodelado (hipertrofia/fibrosis miocárdica) e inhiben además la secreción de renina y aldosterona<sup>2,35</sup>.
2. El valsartán actúa inhibiendo el receptor AT1 de la angiotensina II, con lo que bloquea los efectos nocivos (vasoconstricción) de la angiotensina (ya que si se bloquea la neprilisina se debe bloquear también el SRAA)<sup>2</sup>.

#### Principal indicación:

- El SV está recomendado como sustituto de un IECA (o ARA II) para reducir adicionalmente el riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes ambulatorios con IC-FEr ( $\leq 40\%$ )<sup>34</sup> que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con un IECA (o ARA II), un BB y un ARM (*Clase de recomendación I nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>. Se debe tener precaución en el subgrupo NYHA IV debido a la limitada experiencia clínica en estos pacientes<sup>30</sup>.
- El tratamiento combinado de un IECA (o ARA-II) y SV está contraindicado<sup>2,34,40</sup>.

Un metanálisis mostró que el tratamiento con IECA, ARA II, BB, ARM, ARNI y sus combinaciones fueron mejores que el tratamiento con placebo para reducir la mortalidad por todas las causas. La combinación de ARNI + BB + ARM fue la que más redujo la mortalidad <sup>32,34</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son la hipotensión sintomática y la hiperpotasemia. Es importante recordar que no debemos iniciarlo con PAS < 100 mmHg y que la dosis debe estar en línea con

la función renal<sup>34,40</sup>. En la Tabla 14 (ANEXO I) aparece de modo esquemático y conciso cómo iniciar su toma.

**Ivabradina:** Inhibe la corriente If del nodo sinusal de manera que ralentiza la frecuencia cardíaca.

- Se debe considerar la ivabradina para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular de los pacientes sintomáticos (NYHA II-IV) con FEVI  $\leq$  35%, en ritmo sinusal (RS) y con una FC en reposo de  $\geq$  70 lpm (latidos por minuto) a pesar del tratamiento con dosis de bloqueadores beta basadas en la evidencia (o la dosis máxima tolerada), IECA (o ARA-II) y ARM (*Clase de recomendación IIa nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.

**TRC** (Terapia de resincronización cardíaca): Los pacientes con ICC, disfunción sistólica grave de VI y duración del QRS mayor de 130 ms, presentan una contracción asincrónica de la pared ventricular que empeora la eficiencia mecánica de la contracción cardíaca y se relaciona con un aumento de la mortalidad. Se trata de un marcapasos con un electrodo adicional colocado en la cara lateral del VI a través del seno coronario y otro en el ápex del VD. Estimula ambos ventrículos de forma simultánea intentando mantener una sinergia en la contracción de las paredes del VI consiguiendo un bombeo más efectivo (mejor contracción cardíaca y función ventricular). Ha demostrado mejorar la clase funcional, la tolerancia al ejercicio, aumentar el bienestar y reducir la morbimortalidad<sup>13,40</sup>.

- Se recomienda la TRC para pacientes sintomáticos con IC, en ritmo sinusal con QRS  $\geq$  150 ms y morfología QRS de BRI (bloqueo rama izquierda), con FEVI  $\leq$  35% a pesar de recibir TMO (tratamiento médico óptimo), a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>. Ante la misma situación que la anterior pero sin BRI hablaríamos de una clase de recomendación y nivel de evidencia inferior (*Clase de recomendación IIa nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.
- Se recomienda la TRC para pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología QRS de BRI, con FEVI  $\leq$  35% a pesar de recibir TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad (*Clase de recomendación I nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>. También se puede considerar la TRC para pacientes con IC sintomáticos, en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología del QRS sin BRI, con FEVI  $\leq$  35% a pesar de recibir TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad (*Clase de recomendación IIb nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.

- El estudio Echo-CRT y un metanálisis de datos de pacientes individuales indican que la TRC podría ser perjudicial si la duración del QRS es  $< 130$  ms, por lo que no se recomienda implantar TRC en estos casos. Según la guía europea, la TRC está contraindicada para los pacientes con QRS  $< 130$  ms (*Clase de recomendación III nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.
- Pacientes con IC-FEr a los que se les va a implantar un marcapasos ventricular permanente del ventrículo derecho y bloqueo BAV de alto grado, independientemente de la clase funcional (NYHA). La estimulación eléctrica del VD puede exacerbar la disincronía cardíaca, por ello, se recomienda la TRC, en lugar de marcapasos permanente del VD, a efectos de reducir la mortalidad (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.
- Se puede considerar la TRC para los pacientes con IC-FEr que tienen un marcapasos convencional o un DAI y después sufren un empeoramiento de la IC pese al TMO y tienen un porcentaje alto de estimulación del VD. Esto no es aplicable a los pacientes con IC estable (*Clase de recomendación IIb nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.
- Si un paciente programado para implante de DAI se encuentra en ritmo sinusal, se debe recomendar la TRC-D (Terapia de Resincronización cardíaca con desfibrilador) en pacientes con IC-FEr si el QRS está es  $\geq 150$  ms sin BRI (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.

**H-ISDN:** Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida. La hidralazina es un vasodilatador arterial mientras que el nitrato de isosorbida es un vasodilatador venoso<sup>40</sup>.

- Se puede considerar su administración en pacientes de raza negra con FEVI  $\leq 35\%$  o FEVI  $< 45\%$  combinada con dilatación del VI y en NYHA III-IV a pesar del tratamiento con un IECA, un BB y un ARM, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte (*Clase de recomendación IIa nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.
- Se puede considerar la administración de hidralazina y dinitrato de isosorbida a pacientes sintomáticos con IC-FEr que no toleran un IECA ni un ARA-II (o están contraindicados) para reducir el riesgo de muerte (*Clase de recomendación IIb nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.

### 5.6. Tratamiento no quirúrgico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida mediante dispositivos<sup>2</sup>.

Cerca de un 5% de los pacientes se encuentran en estadios muy avanzados de IC y se muestran resistentes al tratamiento farmacológico óptimo. Dichos pacientes presentan síntomas muy limitantes y los periodos de estabilidad clínica son cada vez de menor duración.

Se puede considerar el implante de dispositivos de asistencia ventricular en pacientes con IC y FEVI reducida refractaria que sean elegibles para trasplante como puente hasta la indicación de trasplante o en aquellos que no son candidatos como terapia de destino, pero que en cualquier caso aumentan la supervivencia, la calidad de vida y mejora de síntomas<sup>18</sup>. Por tanto, el uso de los dispositivos de asistencia ventricular como terapia de destino va en camino de convertirse en un elemento importante dentro del tratamiento de la IC crónica avanzada, aunque aún falta evidencia sobre el perfil de paciente óptimo, el momento idóneo para el implante y el manejo de las complicaciones<sup>18</sup>.

#### 5.6.1. TRC. Terapia de resincronización cardíaca (véase apartado 5.5. ESCALÓN 3).

#### 5.6.2. Desfibrilador automático implantable:

**A. Prevención primaria de la muerte súbita cardíaca.** Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas de los pacientes con:

A.1. IC asintomática (NYHA I) y FEVI  $\leq$  30% (*Clase de recomendación I nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>:

- a) De origen isquémico, tras un mínimo de 40 días desde el infarto agudo de miocardio
- b) Con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico que reciben TMO.

A.2. IC sintomática (NYHA II-III) y FEVI  $\leq$  35% pese a recibir TMO  $\geq$  3 meses y con esperanza de vida significativamente  $>$  1 año en buen estado funcional, y que además tengan:

- a) Cardiopatía isquémica, en donde hay que plantear su implantación después de al menos 40 días del evento isquémico agudo<sup>13</sup> (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.
- b) Miocardiopatía dilatada (*Clase de recomendación I nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.

**B. Prevención secundaria:** Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas de los pacientes que tienen una esperanza de vida  $>$  1 año en buen estado funcional y que se han recuperado de una arritmia ventricular sintomática persistente que cursaba con inestabilidad hemodinámica o tras una parada cardíaca recuperada (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>.

Se debe tener en cuenta que en cualquier caso está contraindicado su implante en clase funcional NYHA IV.

### 5.6.3. Trasplante cardíaco.

Se han actualizado los criterios de modo que se ha dejado de considerar la edad como una contraindicación, se ha eliminado el tiempo que debe transcurrir en caso de cáncer previo para estratificar el riesgo de recurrencia de cada paciente en colaboración con los oncólogos y se ha introducido el índice de masa corporal (IMC) como criterio: un IMC > 35 es una contraindicación<sup>35</sup>.

## BLOQUE 6. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA

---

### 6.1. Concepto y efecto del tratamiento en la hospitalización y la mortalidad.

El diagnóstico de la IC-FEc requiere una FEVI  $\geq$  50%, mientras que a los pacientes con FEVI del 40-49% se los considera con IC-FEm. En general, los estudios sobre IC-FEc han incluido a pacientes con IC-FEm. Por ello, las consideraciones expuestas para la IC-FEc se aplican también a los pacientes con IC-FEm.<sup>2</sup> Hasta la fecha no se ha demostrado de modo convincente que ningún tratamiento reduzca la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEc o IC-FEm<sup>2,29</sup>. Sin embargo, dado que estos pacientes suelen ser mayores, muy sintomáticos y frecuentemente tienen mala calidad de vida, un objetivo importante del tratamiento es aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida<sup>2</sup>. Comparados con los pacientes con IC-FEr, las hospitalizaciones y muertes de pacientes con IC-FEm/IC-FEc suelen ocurrir por causas no cardiovasculares<sup>2</sup>.

### 6.2. Tratamiento sintomático.

- **Evitar la congestión.** Los diuréticos normalmente mejoran la congestión cuando la hay y, por lo tanto, los síntomas y signos de la IC (*Clase de recomendación I nivel de evidencia B*)<sup>2</sup>.
- **Control presión arterial** (vasodilatadores). Los IECA, ARA-II, BB y ARM son fármacos adecuados para el control de la HTA. Por el momento, no existen evidencias consistentes que permitan decidir cuál es el antihipertensivo más adecuado. En general, se utilizarán de elección los fármacos que han demostrado beneficio en la disfunción sistólica<sup>2,13,20</sup>.
- **Control isquemia miocárdica** ya que puede contribuir a los síntomas y la morbimortalidad. Siguen la misma estrategia de tratamiento que la IC-FEr<sup>2,20</sup>.
- **Evitar taquicardia:** independientemente de que el paciente este en ritmo sinusal o FA, un objetivo terapéutico es controlar la FC en reposo (60-75 lpm) y durante esfuerzos

leves-moderados (< 100-120 lpm). Probablemente la medicación de elección son los BB, capaz de controlar la FC en reposo y en ejercicio. También se pueden usar los calcio-antagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem), que al contrario de la IC-FEr, en la IC-FEc no están contraindicados. Cuando no se consiga el control con BB o con los calcio-antagonistas y el paciente este en FA, se puede asociar digoxina. En cualquier caso, se desconoce cuál sería la opción de tratamiento preferida<sup>2,13</sup>. Es importante saber que los calcio-antagonistas no dihidropiridínicos, están contraindicados en combinación con los BB<sup>13,20</sup>.

### 6.3. Otras consideraciones.

Dentro de las etiologías de la insuficiencia cardíaca crónica se encuentra la IC por depósito extracelular de proteínas proamiloidóticas como la transtirretina. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico (Estudio ATTR-ACT) que evalúa la eficacia y seguridad de *tafamidis* en el tratamiento de la miocardiopatía amiloidótica por transtirretina<sup>36</sup>.

Por primera vez se ha demostrado un fármaco válido (*tafamidis*), destinado a una subpoblación concreta de pacientes con FEVI preservada y miocardiopatía amiloidótica por TTR (transtirretina), capaz de disminuir la mortalidad por todas las causas y las hospitalizaciones cardiovasculares a 30 meses ( $p=0,0006$ ); así como también la posibilidad de reducir el deterioro de la capacidad funcional [p 6 minutos( $p<0,001$ )] y de la calidad de vida [KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) ( $p<0,001$ )]<sup>36</sup>.

## BLOQUE 7. CONSIDERACIONES IMPORTANTES Y NUEVOS RETOS

---

### 7.1. Utilización en la práctica clínica de IECA o ARA II.

Los resultados combinados de los ensayos que compararon ARAII con los IECA en pacientes sintomáticos con IC-FEr no mostraron diferencias significativas en la reducción de la morbimortalidad, así como tampoco hubo diferencias significativas en el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o por causas totales. Además, el abandono del tratamiento debido a los efectos adversos, fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes que tomaban ARAII frente a los que tomaban IECA (RR 0,63; IC del 95%: 0,52 a 0,76).

Se concluye que los ARAII demuestran la misma eficacia clínica que los IECA pero con mucha menor tasa de eventos adversos y por ese motivo debieran preferirse. Dado que en su gran

mayoría este grupo de fármacos ya son genéricos, el tema del coste ya no debería ser una consideración<sup>39</sup>. Ver Tabla 6 (ANEXO I).

## 7.2. Utilización en la práctica clínica de Espirinolactona o Eplerenona.

Se recomienda administrar un ARM a los pacientes con IC-FEr ( $\leq 35\%$ ) que permanecen sintomáticos (NYHA II-IV) a pesar del tratamiento con un IECA (o ARAll) y un BB para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte (*Clase de recomendación I nivel de evidencia A*)<sup>2</sup>. Esta recomendación se fundamenta en los resultados de los estudios RALES (espirinolactona) y EPHEBUS y EMPHASIS (eplerenona) que, diseñados en distintos escenarios clínicos, demostraron efectos beneficiosos en términos de morbimortalidad. La diferencia percibida entre ambas es su selectividad en los receptores antagonistas del receptor mineralocorticoideo y no la efectividad de bloqueo de la actividad mineralocorticoidea. Se atribuyen a la eplerenona una menor incidencia de efectos secundarios como la ginecomastia, en cuyo caso se sustituirá la espirinolactona<sup>14</sup>.

Estos dos agentes no deben usarse juntos. Aunque la eplerenona se asocia con menos efectos secundarios endocrinos (GINECOMASTIA) que con espirinolactona (1 contra 10 por ciento en los ensayos respectivos), esta ventaja debe compararse con la marcada diferencia en el costo entre los dos medicamentos<sup>27</sup> [Véase Tabla 6 (ANEXO I)].

## 7.3. Utilización en la práctica clínica Sacubitril-valsartán frente a Enalapril.

### – PARADIGM-HF (2014)

Es un ensayo multinacional, doble ciego, aleatorizado comparativo entre SV (sacubitril-valsartán) y enalapril que demostró el beneficio superior neto de SV frente al enalapril<sup>28,34</sup>.

El estudio PARADIGM-HF aleatorizó a 8.442 pacientes adultos con ICC (insuficiencia cardíaca crónica) administrando enalapril 10 mg (miligramos) cada 12 horas o SV 200 mg cada 12 horas<sup>18</sup>. El objetivo era evaluar la superioridad en eficacia de SV añadido al tratamiento estándar en comparación con enalapril en el tratamiento de la IC-FEr<sup>28</sup>.

Respecto a la morbimortalidad el tratamiento con SV frente a enalapril demostró una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular [HR (Hazard ratio) 0,80, IC 95% 0,71-0,89;  $p < 0,00004$ ] y de la hospitalización por IC (HR 0,79, IC 95% 0,71-0,89;  $p < 0,00004$ ). También redujo la mortalidad total (HR 0,84, IC 95% 0,76-0,93,  $p < 0,0005$ ), y mejoró de forma significativa la calidad de vida de los pacientes valorada con el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ)<sup>35,24,34</sup>.

Con respecto a seguridad, SV presenta un menor riesgo de insuficiencia renal ( $p=0,007$ ), hiperpotasemia ( $p=0,007$ ) y tos que enalapril ( $p<0,001$ ), pero mayor riesgo de hipotensión ( $<0,001$ ) y angioedema no grave ( $p>0,19$ )<sup>24</sup>. No obstante, el mayor número de abandono del tratamiento por efectos adversos fue mayor con enalapril (12,3%) frente a SV [(10,7% ( $p=0,03$ )). Los beneficios clínicos en eficacia de SV tienen, por tanto, que ser sopesados frente a su perfil de efectos adversos<sup>34,19</sup>. En caso de producirse hipotensión, las medidas incluyen ajustar la dosis de diuréticos o fármacos antihipertensivos concomitantes y/o reducir la dosis o suspender temporalmente sacubitril-valsartán. Por lo tanto, con frecuencia el tratamiento con sacubitril-valsartán puede continuarse<sup>34</sup>. De acuerdo a la evidencia es indudable que las recomendaciones vigentes están evolucionando a medida que se desarrollan más datos y experiencia con este nuevo fármaco<sup>28,34</sup>.

Si tenemos en cuenta la calidad de vida, un mayor porcentaje de pacientes con SV (16,7%) notaron una mayor mejoría frente a los pacientes tratados con enalapril [14,9% ( $p=0,0015$ )]. El porcentaje de pacientes que tuvieron un empeoramiento de la clase funcional (NYHA) fue mayor con enalapril a los 8 y 12 meses ( $p=0,004$  y  $p=0,023$  respectivamente)<sup>34</sup>. Curiosamente se analizaron los subtipos de la NYHA y se comprobó que en los casos más leves (NYHA I-II) la mejoría fue superior que en las fases más avanzadas [NYHA III-IV ( $p=0,03$ )]. De acuerdo a lo anterior se podría justificar que, el SV es más efectivo en fases iniciales de la IC y no como tercer escalón terapéutico<sup>34,19</sup>. Respecto a la progresión de la enfermedad (estancias en UCI, hospitalizaciones totales o por causa CV, mayor necesidad de intensificación del tratamiento) de nuevo la evolución clínica favorecía el empleo de SV<sup>34,28,19</sup>.

Los pacientes con diabetes y IC-FEr inscritos en PARADIGM-HF que recibieron SV tuvieron una mayor reducción a largo plazo de la HbA<sub>1c</sub> que los que recibieron enalapril ( $p=0,0023$ ). Estos datos sugieren que el SV podría mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes y IC-FEr<sup>31,34,19</sup>. Respecto a la tasa de Filtrado Glomerular, en comparación con enalapril, el sacubitril-valsartán condujo a una tasa más lenta de disminución del filtrado y mejoró los resultados cardiovasculares, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica<sup>44</sup>.

El ensayo se interrumpió prematuramente, según reglas predefinidas, tras una mediana de seguimiento de 27 meses, debido a que se había superado sobradamente el límite para un claro beneficio del SV respecto al enalapril<sup>35</sup>.

Respecto a la dosis de SV (*ENTRESTO*®) es importante tener en cuenta como se debe iniciar y reajustar, con detalle se puede observar en la Tabla 14 (ANEXO 1)<sup>28</sup>. También se analizan las

diferencias significativas del SV frente al enalapril en la Tabla 10 (ANEXO I) según el estudio PARADIGM y sus criterios de inclusión y características en la Tabla 11 (ANEXO I).

- **TRANSITION** (Congreso Múnich, agosto 2018).

Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto de grupos paralelos cuyo objetivo era evaluar la proporción de pacientes que alcanzaban la dosis objetivo de sacubitrilo-valsartán 200 mg a la semana 10 después de la aleatorización en los grupos de iniciación de tratamiento antes y después del alta. Como objetivo secundario se quiso evaluar qué proporción alcanzaban la dosis objetivo con su mantenimiento posterior y así como evaluar los efectos adversos<sup>45</sup>.

Los datos presentados demostraron la seguridad del inicio del SV de forma precoz incluso en planta hospitalaria tras una descompensación. En este caso debe tratarse de pacientes que han alcanzado la estabilización hemodinámica tras un episodio de insuficiencia cardíaca aguda de novo o una reagudización de su ICC, independientemente de su tratamiento previo. La administración puede ser durante la hospitalización con un mínimo de 24 horas estabilizado o tras el alta en domicilio antes de 14 días desde el ingreso<sup>45</sup>. Los datos presentados demuestran que no existen diferencias significativas entre iniciar SV en la planta de hospitalización o en medio ambulatorio ya que el número de pacientes que lograron alcanzar el objetivo antes del alta fue similar y bien tolerado<sup>45</sup>.

Se puede consultar los resultados significativos resumidos en los periodos pre-alta y post-alta de TRANSITION en la Tablas 12 (ANEXO 1) y los criterios de inclusión y características del estudio en la Tabla 11 (ANEXO I).

- **PIONNER-HF** (Congreso Chicago, noviembre 2018).

Ensayo clínico en el que se incluyeron 881 pacientes con IC-FEr, tras un episodio de IC descompensada al igual que el estudio TRANSITION. Este ensayo viene a completar la parte aguda que no abordaba el PARADIGM-HF y complementa los resultados del TRANSITION en la hospitalización<sup>34</sup>. Primeramente, se hizo el estudio de 4-8 semanas con dos brazos de tratamiento, iniciando uno de ellos con SV y otros con enalapril, valorando la eficacia mediante la reducción de los niveles de NT-proBNP y la mejoría pronóstica en el combinado de muerte, hospitalizaciones por IC y necesidad de asistencia ventricular mecánica (AVM) o inclusión en lista de trasplante. Posteriormente, se prolongó el estudio de 8 a 12 semanas evaluando a los pacientes que tomaron previamente enalapril y pasaron a SV después de un periodo de 8 semanas y los que iniciaron SV directamente y siguieron con este<sup>47</sup>.

En las primeras 8 semanas los pacientes con SV tuvieron una reducción del 30% más de los niveles de NT-proBNP que el grupo con enalapril, observándose reducciones significativas en la primera semana ( $p < 0,001$ )<sup>47</sup>. No obstante, pasadas las 8 semanas, ya con ambos brazos en tratamiento con SV, se comprobó que los que tomaban enalapril previamente se redujo los niveles de NT-proBNP un 35,8%, y un 18,5 adicional en los que siguieron con el SV desde el inicio ( $p < 0,001$ )<sup>47</sup>. Además, iniciar SV durante la hospitalización de pacientes con IC- FEr reduce los eventos a las 12 semanas comparado con iniciar enalapril y pasar a SV. De esta manera se concluye que el inicio precoz de SV desde la hospitalización es seguro y eficaz, no siendo necesario esperar al inicio del fármaco de forma ambulatoria<sup>47</sup>.

Agrupando los resultados de los tres ensayos, la posibilidad de prescribir sacubitrilo-valsartán se resume en las siguientes indicaciones:

1. Para reemplazar un IECA/ARA II:
  - a. En pacientes sintomáticos (NYHA II-IV) y FEV  $\leq 40\%$  a pesar del tratamiento médico óptimo (IECA/ARA II, BB y ARM)<sup>34</sup>. Con precaución en NYHA IV debido a la limitada experiencia clínica en estos pacientes<sup>30</sup>.
2. Como componente terapéutico inicial en pacientes sintomáticos y FEVI  $\leq 40\%$ :
  - a. En un paciente ambulatorio<sup>34</sup>.
  - b. En un paciente hospitalizado con IC aguda después de la estabilización hemodinámica. En este contexto, la estabilidad hemodinámica se define como una presión arterial sistólica (PAS)  $> 100$  mmHg y ausencia de síntomas de hipotensión durante las seis horas anteriores, sin vasodilatadores intravenosos y sin aumento de la dosis de diuréticos intravenosos en las seis horas anteriores, e inotrópicos intravenosos en las 24 horas precedentes<sup>34</sup>.

Por lo tanto, para los pacientes con IC-FEr sintomáticos (NYHA II-IV) y nuevo diagnóstico, utilizaremos como componente terapéutico de inicio un IECA/ARA II o SV. La decisión de comenzar con un IECA/ARA II o SV de pacientes hemodinámicamente estables con IC-FEr depende de factores como el acceso a la medicación (incluido el coste económico) y por juicio médico sobre el riesgo potencial de hipotensión. La iniciación hospitalaria está supeditada a garantizar que el paciente tendrá acceso continuo a SV en el ámbito ambulatorio después del alta. Si no se puede lograr el acceso ambulatorio a SV, el paciente puede ser dado de alta con un IECA/ARA II y convertirse en SV en cuanto el ambulatorio tenga acceso sostenible a este medicamento con un coste razonable<sup>34</sup>. La Guía Europea y Americana sugirieron que el SV debía iniciarse solo si el paciente seguía sintomático a pesar de tomar IECA/ARA II ya que en el ensayo

PARADIGM-HF todos los sujetos debían tolerar primero una fase inicial de enalapril. Sin embargo, dados los resultados del posterior ensayo TRANSITION y PIONEER-HF es una estrategia razonable iniciar directamente SV<sup>34</sup>.

Se puede consultar los criterios de inclusión del estudio PIONEER-HF en la Tabla 11 (ANEXO I) y los resultados significativos en la Tabla 12 (ANEXO I). Véase también la Tabla 6 (ANEXO I), donde se comprueba que, en efecto, el SV tiene un valor económico superior.

## **BLOQUE 8. TRATAMIENTO IC EN SITUACIONES ESPECÍFICAS: COMORBILIDADES**

---

Los pacientes con IC-FEc tienen mayor número de comorbilidades que los pacientes con ICFe<sup>2,16</sup>. En el paciente anciano son muy frecuentes y numerosas las comorbilidades asociadas. Estas además tienen un alto impacto en la calidad de vida, consumen un elevado número de recursos, y son uno de los principales condicionantes del pronóstico<sup>18</sup>. A continuación se mencionan algunas de las comorbilidades más importantes:

**HTA** (Hipertensión arterial): La hipertensión se asocia con un aumento del riesgo de IC; el tratamiento antihipertensivo reduce significativamente la incidencia de IC (teniendo en cuenta que en la IC-FEe no podemos usar calcioantagonistas no dihidropiridínicos) La presión sanguínea debería reducirse<sup>2</sup>:

- Como mínimo, a menos de 140/90 mm Hg (sistólica/ diastólica) o a valores más bajos si se tolera, en todos los pacientes hipertensos.
- A menos de 130/80 mm Hg en diabéticos y otros pacientes de alto riesgo.

**EPOC** (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica): Los pacientes con EPOC tienen un riesgo muy elevado de IC empeorando el pronóstico de la misma<sup>16</sup>. Los BB adrenérgicos tienen una contraindicación relativa en el asma, pero no en la EPOC. No obstante, en caso de usar los BB en el contexto de EPOC, se prefiere empezar con dosis bajas, con un antagonista selectivo del receptor adrenérgico beta-1 (bisoprolol o nebivolol) y se deben vigilar estrechamente los signos de obstrucción de las vías aéreas (sibilancias, falta de aire con ralentización de la espiración)<sup>16,2</sup>.

**DM2** (Diabetes Mellitus tipo 2): La DM se asocia a un peor estado funcional y pronóstico de la IC. Es una comorbilidad frecuente que afecta al 20-30% de los pacientes<sup>16</sup>. La metformina es segura y es el tratamiento de preferencia para los pacientes con DM2 e IC<sup>16</sup>. La razón de ello es la enorme experiencia acumulada sobre su uso, su eficacia, buena tolerancia, seguridad y bajo coste<sup>18</sup>. No obstante, está contraindicada para pacientes con insuficiencia renal y hepática grave debido al riesgo de acidosis láctica<sup>16</sup>. Recientemente han aparecido los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), en concreto la empagliflozina.

Está indicada en la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en monoterapia o bien combinados con insulina o metformina cuando no se logre el control glucémico<sup>16</sup>. El estudio EMPA-REG-OUTCOME<sup>18</sup> se hizo para demostrar la no inferioridad en seguridad cardiovascular frente al tratamiento antidiabético óptimo. Demostró que la empagliflozina consiguió una reducción relativa del riesgo de hospitalización por IC del 35% (HR 0,65, IC 95% 0,50-0,85; p=0,002) También una reducción significativa del objetivo primario del estudio (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal) del 14% (HR 0,86, IC 95% 0,74-0,99; p=0,04 para superioridad). Por ello, y a falta de nuevos estudios que consideren como objetivo principal los eventos relacionados con la IC, la empagliflozina se presenta como un potencial nuevo tratamiento para los pacientes con IC- FER (*Nivel de Recomendación 2a y nivel de evidencia B*)<sup>16,35,18</sup>.

**DÉFICIT DE HIERRO:** Se asocia a un peor pronóstico de la IC. Asimismo, está demostrado que empeora los síntomas, la clase funcional e incrementa las hospitalizaciones, todo ello correlacionado con una menor capacidad de ejercicio y calidad de vida<sup>16</sup>. El criterio diagnóstico de DH (déficit de hierro) más utilizado en el contexto de la IC-FER de acuerdo a las guías europeas son niveles de ferritina inferiores a 100 mg/dl (ferropenia relativa) , o bien niveles de ferritina entre 100 y 300 mg/dl con un índice de saturación de transferrina inferior al 20% (ferropenia absoluta)<sup>16,2</sup>.

Debido a que el hierro oral no se absorbe adecuadamente en estos pacientes, se han realizado varios estudios aleatorizados sobre el beneficio de la administración de hierro intravenoso (carboximaltosa férrica). Estos ensayos han confirmado su seguridad en pacientes sintomáticos con IC-FER así como la mejoría en la clase funcional de la NYHA, en los síntomas, en la capacidad de esfuerzo y calidad de vida. La dosis administrada debe individualizarse en cada caso<sup>18</sup> (*Nivel de Recomendación 2a y nivel de evidencia A*)<sup>2,35</sup>.

**ARRITMIAS:** La fibrilación auricular es la arritmia más común en la IC. Puede afectar a la función cardíaca, con el consiguiente empeoramiento de los síntomas de IC. Se debe corregir siempre que sea posible el factor desencadenante de la FA (valvulopatía mitral, hipertiroidismo, consumo de alcohol etc.) y contemplar tres aspectos: control del ritmo, de la frecuencia y prevención de tromboembolismos. Además, se debe optimizar al máximo el tratamiento de la IC<sup>21</sup>. Respecto a las arritmias ventriculares, cabe mencionar que el tratamiento con un BB, ARM y SV reduce el riesgo de muerte súbita y se recomienda para pacientes con IC-FER y arritmias ventriculares<sup>2</sup>.

**ERC** (Enfermedad Renal crónica) El inicio de tratamiento con IECA, ARA-II o antialdosterónicos<sup>21</sup> puede asociarse a un leve deterioro de la función renal con una caída de la tasa de filtrado glomerular (TFG) en pacientes con IC, que suele ser leve, transitorio y no debe llevar a la interrupción del tratamiento, excepto cuando sea significativa; ya que en estos pacientes el beneficio del tratamiento suele mantenerse<sup>16</sup>. Se recomienda mantener el fármaco, descartar otras causas de empeoramiento de la función renal [hipotensión, deshidratación por sobredosificación de diuréticos, otros tratamientos como AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos)], monitorizar la función renal y el ionograma.

En pacientes con creatinina > 2,5 mg/dl (miligramos/decilitro) se recomienda la supervisión de un especialista para la utilización de IECA, ARA-II y antialdosterónicos<sup>21</sup>. Hay una limitación a la hora de tratar al paciente con IC y ERC con mucha falta de evidencia sobre todo en los estadios 4 y 5. No obstante, limitar no quiere decir abstenerse sino estar alerta. Generalmente se deben usar pero con precaución con una monitorización y, en casos extremos, suspenderlos. Se ha demostrado que el SV es preferible al IECA o ARA II en los que la ERC se refiere<sup>44</sup>. En pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>), se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas de sacubitrilo-valsartán (24 mg/26 mg dos veces al día). Esta misma dosis sería la recomendada para iniciar tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) aunque se debe usar con precaución en los mismos ya que no se recomienda por la falta de evidencia<sup>46</sup>. No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final por lo que no recomienda su uso. Unas publicaciones recientes de subanálisis del PARADIGM-HF han mostrado que sacubitrilo-valsartán ralentiza el deterioro renal comparado con enalapril, especialmente en pacientes diabéticos, y que mejoró las variables renales y cardiovasculares, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica<sup>46</sup>. Con más detalle se ve el ajuste de dosis de SV en la Tabla 14 (ANEXO 1)<sup>28</sup>.

## BLOQUE 9. SEGUIMIENTO ICC

---

El objetivo del abordaje de la insuficiencia cardíaca es brindar un sistema de atención continuada durante todo el proceso vital que abarque tanto la atención ambulatoria como la hospitalaria. Un aspecto fundamental, para poder proporcionar esta atención integral al paciente, son los programas de abordaje multidisciplinarios que proporcionan un seguimiento estructurado con la educación del paciente, optimización del tratamiento médico, apoyo psicosocial y mejor acceso a la atención médica. Este tipo de estrategias reducen el número de hospitalizaciones por IC y la mortalidad de los pacientes tras el alta hospitalaria. (*Clase de recomendación I Nivel de evidencia A*)<sup>15,2,22,26</sup>.

Un factor clave para la instauración con éxito de los programas de IC es el establecimiento de una colaboración estrecha entre los diferentes profesionales implicados<sup>15</sup>. En caso de alta hospitalaria, dado que el riesgo de re-hospitalización es elevado, una planificación coordinada y correcta posterior al alta es un aspecto crucial para prevenir el reingreso<sup>15</sup>. En cualquier caso, todos los pacientes deberán recibir información suficiente y actualizada sobre:

- La IC, su etiología, curso y pronóstico. El profesional deberá proporcionar información verbal y escrita para que el paciente conozca y comprenda a fondo su enfermedad, incluida la información sobre el pronóstico y el diagnóstico<sup>2,22,16</sup>.
- Monitorización de la clínica. El paciente deberá reconocer y detectar los cambios en la sintomatología que requieran ajuste del tratamiento diurético o contacto con el medio sanitario; estos cambios incluyen: aumento de la disnea, edema creciente o aumento de peso repentino<sup>2,16</sup>. Se puede considerar la derivación a atención primaria de los pacientes con IC estable que reciben tratamiento óptimo para monitorizar la eficacia del tratamiento, la progresión de la enfermedad y la adherencia (*grado de recomendación IIb, nivel de evidencia B*)<sup>2,22</sup>. De hecho, la integración entre cardiología y atención primaria, ha mostrado un mejor manejo de la IC<sup>2</sup>.
- Tratamiento farmacológico. El paciente deberá conocer las indicaciones, la dosificación, los efectos tanto adversos como beneficiosos y se deberá alcanzar la optimización de las dosis de los fármacos con evidencia pronóstica<sup>35,16</sup>. Es importante comprender la importancia de seguir las recomendaciones del tratamiento y mantener la motivación<sup>16,22,26</sup>.
- Dieta, alcohol, ejercicio físico. Se recomienda controlar el peso corporal, reduciendo el peso en caso de obesidad, así como evitar la desnutrición. Para ello deberá mantener una dieta saludable, hacer ejercicio físico moderado y evitar la ingesta excesiva de sal (2-3 g/día). En cuanto a la ingesta de líquidos, el paciente debe evitar una ingesta excesiva (1,5-2 litros), así como reconocer la necesidad de aumentarla en periodos de calor excesivo, humedad, náuseas y vómitos. Por lo que respecta el consumo de tóxicos, deberá reducirse la ingesta de alcohol y retirar el hábito tabáquico.
- Establecer modificaciones en el estilo de vida y en los autocuidados de forma individualizada teniendo en cuenta las comorbilidades asociadas<sup>2</sup>.
- Aspectos psicológicos. Es importante comprender que los síntomas de depresión y los trastornos cognitivos son frecuentes en los pacientes con insuficiencia cardíaca y que nace de esta manera la necesidad de tener un apoyo social notable<sup>2</sup>.

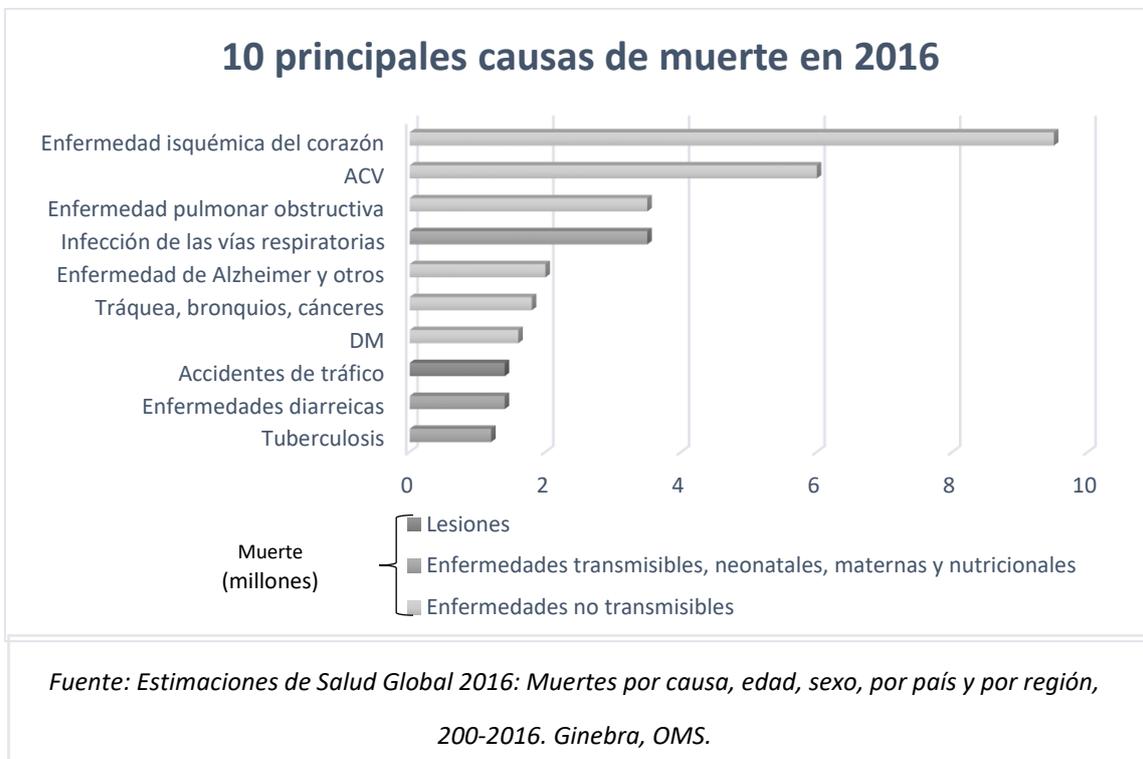
- En cuanto a parámetros analíticos, las altas concentraciones de péptidos natriuréticos predicen un pronóstico desfavorable en los pacientes con IC y la caída de la concentración de PN en la fase de recuperación de la descompensación circulatoria se asocia con un pronóstico mejor<sup>2</sup>. No obstante, aunque es posible monitorizar el estado clínico y ajustar el tratamiento con las cifras de PN, los resultados de los estudios publicados no permiten recomendar su aplicación<sup>2</sup>.

Por último, es fundamental tener conocimiento de la existencia de las unidades de insuficiencia cardíaca, desarrolladas para sistematizar el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento clínico de los pacientes con dicha enfermedad proporcionando una estructura que coordina las actuaciones de distintas entidades y personas implicadas en el cuidado de los pacientes, con el fin último de mejorar su pronóstico y la calidad de vida. Se dispone de amplia evidencia sobre las bondades de las unidades o los programas de insuficiencia cardíaca, y estas unidades han tenido un importante despliegue en nuestro país<sup>18</sup>.

BLOQUE 10. ANEXOS

ANEXO I: TABLAS Y ALGORITMOS.

❖ **Tabla 1.1-** OMS (Organización Mundial de la Salud): principales causas de muerte en el mundo<sup>4</sup>.



❖ **Tabla 1.2-** Distribución de los diagnósticos principales al alta en el CMBD\_CAR (EAC), 2007-2016. ESTUDIO RECALCAR 2018<sup>42</sup>.

| Diagnóstico principal                      | 2007           | 2008           | 2009           | 2010           | 2011           | 2012           | 2013           | 2014           | 2015           | 2016           |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Insuficiencia cardiaca                     | 86.372         | 87.243         | 89.126         | 94.695         | 97.760         | 101.761        | 101.953        | 105.046        | 110.270        | <b>102.696</b> |
| Infarto agudo miocardio                    | 51.925         | 52.381         | 52.047         | 51.521         | 50.944         | 52.238         | 53.092         | 51.736         | 52.439         | 49.805         |
| Otras: Arritmia, cardiopatía isquémica etc |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |
| <b>Total</b>                               | <b>336.456</b> | <b>337.746</b> | <b>338.947</b> | <b>344.817</b> | <b>344.700</b> | <b>349.801</b> | <b>354.064</b> | <b>357.897</b> | <b>364.631</b> | <b>344.854</b> |

❖ **Tabla 2-** Marcadores de pronóstico desfavorable en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>2,9</sup>.

|   |   |
|---|---|
| <b>Datos demográficos</b>   | Edad avanzada, sexo masculino, estatus socioeconómico bajo.   |
| <b>Gravedad de la IC</b>  | Clase de la NYHA avanzada, mayor duración de la IC, consumo de oxígeno reducido, curva pronunciada de VE-VCO <sub>2</sub> , respiración de Cheyne-Stokes, poca distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha (capacidad de ejercicio), fuerza muscular disminuida, mala calidad de vida, Hospitalizaciones por IC.  |
| <b>Estado clínico</b>   | Frecuencia cardíaca alta en reposo, presión arterial baja, características clínicas de sobrecarga de fluidos (congestión pulmonar y edema periférico, dilatación venosa yugular, hepatomegalia), características clínicas de hiperfusión periférica, pérdida de masa corporal, fragilidad.  |
| <b>Remodelado miocárdico y gravedad de la disfunción cardíaca</b> | FEVI baja, dilatación del VI, disfunción diastólica del VI grave, presión de llenado del VI alta, regurgitación mitral, estenosis aórtica, hipertrofia del VI, dilatación de la AI, disfunción del VD, hipertensión pulmonar, disincronía, zona amplia de hipocinesia o acinesia, QRS ancho, sospecha de inflamación o infiltración en la RMC, isquemia inducible y mala calidad de las pruebas de imagen, Taquicardia ventricular, FA. |
| <b>Biomarcadores de activación neurohormonal</b>                  | Baja concentración de sodio y alta de péptidos natriuréticos, alta actividad de renina plasmática, altas concentraciones de aldosterona y catecolaminas, endotelina-1, adrenomedulina y vasopresina.  |
| <b>Otros biomarcadores</b>  | Marcadores de función renal, marcadores de inflamación, marcadores de estrés cardíaco, marcadores de daño cardíaco (troponinas), marcadores metabólicos, marcadores de colágeno, marcadores de disfunción y/o daño orgánico.  |
| <b>Pruebas genéticas</b>  | Ciertas mutaciones en miocardiopatías heredadas asociadas con riesgo alto de muerte súbita cardíaca o rápida progresión de la IC.   |
| <b>Comorbilidades CV</b>  | FA, arritmia ventricular, enfermedad arterial coronaria no revascularizable, historia de ACV/AIT, enfermedad arterial periférica, antecedente muerte súbita, etiología isquémica.   |
| <b>Comorbilidades no CV</b>                                       | Diabetes mellitus, anemia, déficit de hierro, EPOC, insuficiencia renal, disfunción hepática, apnea del sueño, disfunción cognitiva, depresión.   |
| <b>Falta de adherencia</b>  | Falta de adherencia al tratamiento recomendado para la IC.  |
| <b>Complicaciones clínicas</b>                                    | Hospitalización por IC, parada cardíaca abortada, DAI.  |

ACV: accidente cerebrovascular; AI: aurícula izquierda; AIT: accidente isquémico transitorio; CV: cardiovascular DAI: desfibrilador automático implantable; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association; QRS: ondas Q, R y S (combinación de 3 desviaciones); RMC: resonancia magnética cardíaca; VD: ventrículo derecho; VE-VCO<sub>2</sub>: equivalente ventilatorio para el dióxido de carbono; VI: ventrículo izquierdo.

❖ **Tabla 3-** Etiología de la IC <sup>2</sup>.

| Miocardio enfermo                    |  |   |
|--------------------------------------|--|---|
| <b>Enfermedad cardíaca isquémica</b> | Cicatriz miocárdica.                           |   |
|                                      | Aturdimiento/hibernación miocárdica.           |   |
|                                      | Enfermedad arterial coronaria epicárdica.      |   |
|                                      | Microcirculación coronaria anormal.            |   |
|                                      | Disfunción endotelial.                         |   |
| <b>Daño tóxico</b>                   | Abuso de sustancias tóxicas de uso recreativo. | Alcohol, cocaína, anfetaminas, esteroides anabólicos.   |
|                                      | Metales pesados.                               | Cobre, hierro, plomo, cobalto.  |
|                                      | Medicación.                                    | Fármacos citostáticos (antraciclina), fármacos inmunomoduladores (anticuerpos monoclonales, interferones, como trastuzumab, cetuximab), antidepresivos, antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos). |
|                                      | Radiación.                                     |   |
| <b>Daño inmunomediado e</b>          | Relacionado con infección.                     | Bacteriana, por espiroquetas, fúngica, protozoica, parasítica (enfermedad de Chagas), por raquitismo, viral (VIH/sida).   |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>inflamatorio</b>  | No relacionado con infección.          | Miocarditis linfocítica/de células gigantes, enfermedades autoinmunitarias (enfermedad de Graves, artritis reumatoide, trastornos del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico), hipersensibilidad y miocarditis eosinofílica (Churg-Strauss). |
| <b>Infiltración</b>  | Relacionada con enfermedad maligna.    | Infiltraciones y metástasis directa.  |
|  | No relacionada con enfermedad maligna. | <b>Amiloidosis</b> , sarcoidosis, hemocromatosis (hierro), enfermedad de depósito de glucógeno (enfermedad de Pompe), enfermedades de depósito lisosomal (enfermedad de Fabry).   |
| <b>Alteraciones metabólicas</b>  | Hormonales.                            | Enfermedades de tiroides y paratiroides, acromegalia, deficiencia de GH, hipercortisolemia, enfermedad de Conn, enfermedad de Addison, diabetes, síndrome metabólico, feocromocitoma, enfermedades relacionadas con la gestación y el parto.        |
|  | Nutricionales.                         | Deficiencias en tiaminas, carnitina-L, selenio, hierro, fosfatos, calcio, desnutrición compleja (malignidad, sida, anorexia nerviosa), obesidad.  |
| <b>Alteraciones genéticas</b>  | Diversas formas.                       | MCH, MCD, VI no compactado, MAVD, miocardiopatía restrictiva (consulte literatura especializada), distrofias musculares y laminopatías.   |
| <b>Condiciones de carga anormales</b>  |  |   |
| <b>Hipertensión</b>  |  |   |
| <b>Defectos estructurales de válvula o miocardio</b>   | Adquiridos.                            | Valvulopatía mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar.  |
|  | Congénitos.                            | Comunicación interauricular o interventricular, otros (consulte literatura especializada).  |
| <b>Enfermedades pericárdicas y endomiocárdicas</b>   | Pericárdicas.                          | Pericarditis constrictiva .<br>Derrame pericárdico.   |
|  | Endomiocárdicas.                       | SHE, FEM, fibroelastosis endomiocárdica.  |
| <b>Estados de gasto elevado</b>  |  | Anemia grave, sepsis, tirotoxicosis, enfermedad de Paget, fístula arteriovenosa, embarazo.  |
| <b>Sobrecarga de volumen</b>   |  | Insuficiencia renal, sobrecarga de fluidos iatrogénica.   |
| <b>Arritmias</b>   |  |   |
| <b>Taquiarritmias</b>  |  | Arritmias auriculares y ventriculares.  |
| <b>Bradiarritmias</b>  |  | Disfunciones del nódulo sinusal, alteraciones de la conducción.   |
| <p><i>FEM: fibrosis endomiocárdica; GH: hormona del crecimiento; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; SHE: síndrome hipereosinofílico; VI: ventrículo izquierdo; VIH/sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.</i></p> |  |   |

❖ **Tabla 4-** Estadios de IC de la ACCF/AHA y la Clasificación Funcional NYHA<sup>2,14,17</sup>.

| Clasificación Funcional NYHA  |   | Estadios de IC de la ACCF/AHA |   |
|---|---|-------------------------------|---|
|   |   | <b>A</b>                      | Alto riesgo de IC pero sin enfermedad cardiaca estructural ni sintomatología de IC. |
| <b>I</b>  | <b>Sin limitación</b> para la actividad física. La actividad física habitual no causa síntomas de IC  | <b>B</b>                      | Enfermedad cardiaca estructural pero sin síntomas ni signos de IC.                  |
| <b>II</b>   | <b>Ligera limitación</b> para la actividad física. Confortable en el reposo, pero la actividad física habitual provoca síntomas de IC.                | <b>C</b>                      | Enfermedad cardiaca estructural con síntomas iniciales o habituales de IC.          |
| <b>III</b>  | <b>Marcada limitación</b> para la actividad física. Confortable en el reposo, pero la actividad física inferior a la habitual provoca síntomas de IC. |                               |   |
| <b>IV</b>   | <b>Imposible</b> llevar cualquier actividad física sin presentar síntomas de IC, o síntomas de IC con el reposo.                                      | <b>D</b>                      | IC refractaria que requiere intervenciones especializadas.                          |
| <p><i>ACCF: Fundación de la Academia Americana de Cardiología; AHA: Asociación Americana del Corazón; NYHA: Asociación Del Corazón de Nueva York; IC: Insuficiencia cardiaca.</i></p> |   |                               |   |

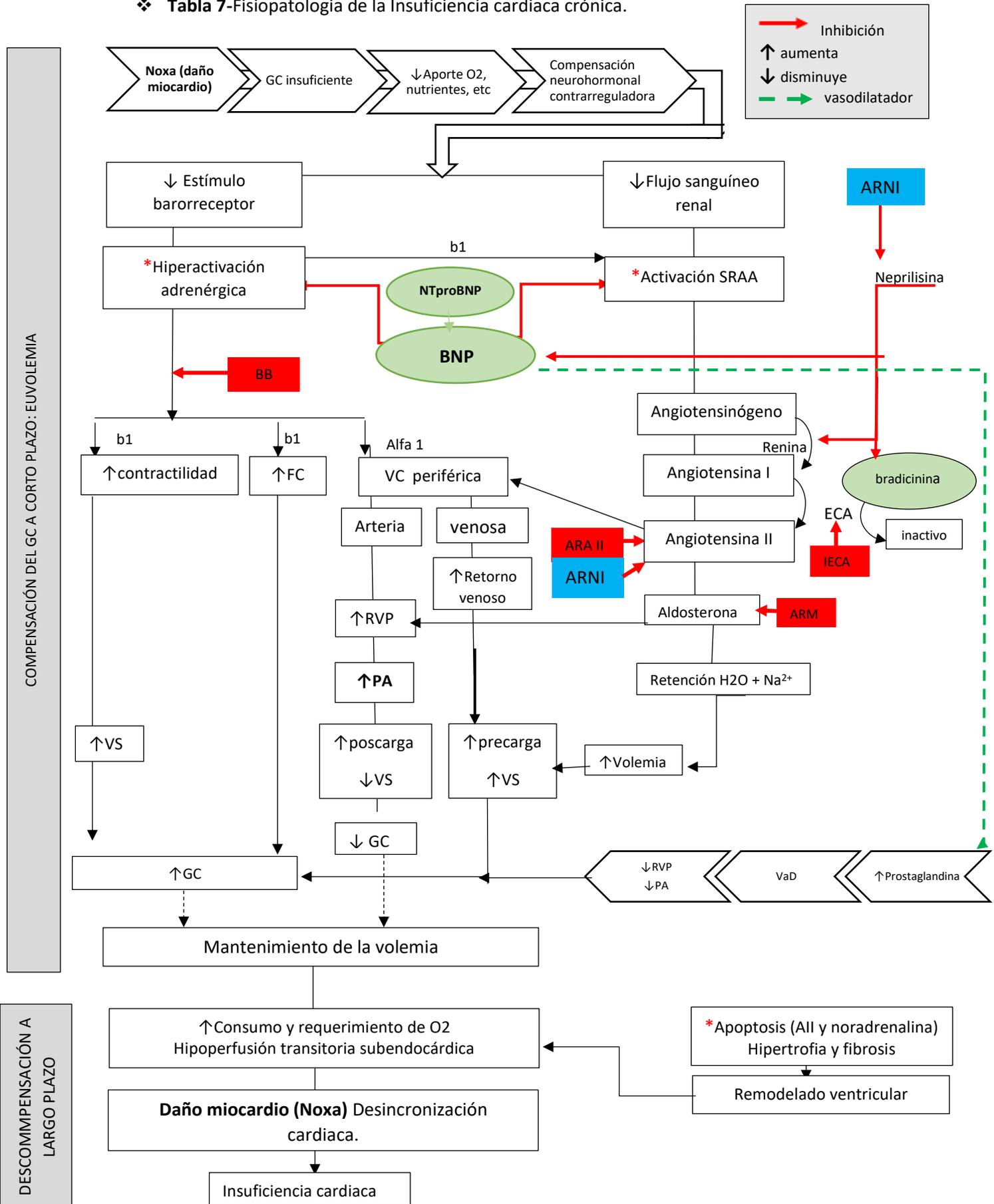
❖ **Tabla 5-**Definición de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, en rango medio y reducida <sup>2,15</sup>. Véase también Figura 9 (ANEXO I).

| Tipo de IC   | IC-FEr | IC-FEm                         | IC-FEc   |
|--|--------|--------------------------------|--|
| CRITERIOS  | 1      | Síntomas ± signos <sup>a</sup> | Síntomas ± signos <sup>a</sup>   |
|  | 2      | FEVI < 40%                     | FEVI 40-49%  |
|  | 3      | -                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Péptidos natriuréticos elevados<sup>b</sup>.</li> <li>• Al menos un criterio adicional:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o crecimiento AI).</li> <li>2. Disfunción diastólica (aumento del cociente E/e').</li> </ol> </li> </ul> |
| <p>AI: aurícula izquierda; BNP: péptido natriurético de tipo B; DAi: dilatación auricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IC-FEm: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio; NT-proBNP: fracción N-terminal del pro péptido natriurético cerebral.</p> <p><sup>a</sup>Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes tratados con diuréticos. Los signos y síntomas se especifican en la tabla 8 (ANEXO I).</p> <p><sup>b</sup>BNP &gt; 35 pg/ml o NT-proBNP &gt; 125 pg/ml.</p> |        |                                |  |

❖ **Tabla 6-** Coste en euros comparativo de cada fármaco<sup>25</sup>.

|   |             | Dosis disponibles en MG (miligramos) y número de comprimidos por caja                                 | Precio por caja (€)                  | Precio por comprimido(€) | Coste al día (€) | Coste al año (€) | Coste incremental respecto al fármaco de referencia (€) |
|---|-------------|---|--------------------------------------|--------------------------|------------------|------------------|---|
| SACUBITRILIO-VALSARTÁN                                    | ENTRESTO®   | 24/26 MG <b>28 comprimidos</b>  | <b>109,28</b>                        |                          |                  |                  |   |
|   | NEPARVIS®   | 49/51 MG 56 comprimidos<br>97/103 MG 56 comprimidos   | 193,35<br><b>193,35</b>              | 3,45 €                   | 6,9 €            | 2.520,23 €       | + 2.491,01 €  |
| IECA (Inhibidor enzima convertidora de Angiotensina)      | ENALAPRIL   | 5 MG 60 comprimidos<br>5 MG 10 comprimidos<br><b>20 MG 28 comprimidos</b>                             | 1,98<br>0,53<br><b>1,61</b>          | 0,04 €                   | 0,08 €           | 29,22 €          |   |
|   | CAPTOPRIL   | 50 MG 30 comprimidos<br>25 MG 60 comprimidos  | 3,53<br>3,53                         |                          |                  |                  |   |
|   | LISINOPRIL  | 20 MG 28 comprimidos<br>5 MG 60 comprimidos   | 6,53<br>3,4                          |                          |                  |                  |   |
|   | RAMIPRIL    | 10 MG 28<br>2,5 MG 28<br>5 MG 28  | 9,68<br>2,5<br>4,84                  |                          |                  |                  |   |
| ARA II (Antagonista del receptor 1 de la angiotensina II) | CANDESARTAN | 4 MG 14 comprimidos<br>8 MG 28 comprimidos<br>16 MG 28 comprimidos<br>32 MG 28 comprimidos            | 2,5<br>5,25<br>10,49<br>20,97        |                          |                  |                  |   |
|   | LOSARTAN    | 50 MG 28 comprimidos<br>100 MG 28 comprimidos   | 9,83<br>19,14                        |                          |                  |                  |   |
|   | VALSARTAN   | 40 MG 14 comprimidos<br>80 MG 28 comprimidos<br>160 MG 28 comprimidos<br><b>320 MG 28 comprimidos</b> | 2,5<br>8,15<br>16,30<br><b>32,60</b> | 1,16 €                   | 2,32 €           | 847,38 €         | + 818,16 €  |
| ESPIRINOLACTONA   |             | 25 MG aprox. <b>30 comprimidos</b><br>100 MG 20 comprimidos   | <b>2,29</b><br>3,62                  |                          |                  |                  |   |
| EPLERENONA  |             | 25 MG 30 comprimidos<br>50 MG <b>30 comprimidos</b>   | 26,68<br><b>53,34</b>                |                          |                  |                  |   |

❖ **Tabla 7-Fisiopatología de la Insuficiencia cardiaca crónica.**



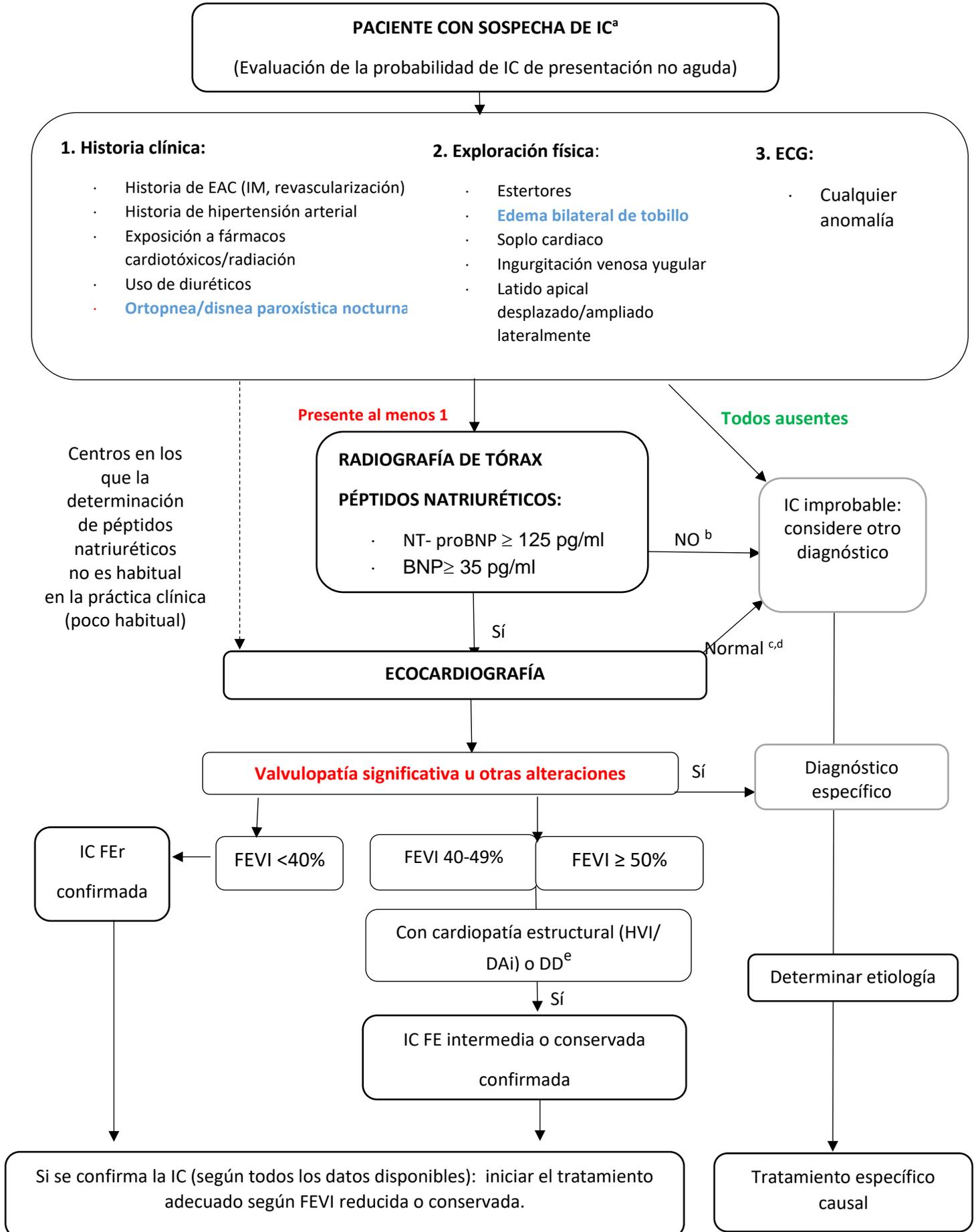
All: angiotensina tipo 2; ARA II: antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II; ARM: antagonista receptor mineralcorticoide; ARNI: inhibidor de la neprilisina y receptor angiotensina; BB: betabloqueante; BNP: péptido natriurético tipo B; ECA: enzima convertidora de angiotensina; FC: frecuencia cardiaca; GC: gasto cardiaco; H2O: agua; IECA: inhibidor de la ECA; Na<sup>2+</sup>: sodio; O2: oxígeno; PA: presión arterial; NT-proBNP: porción aminoterminal propéptido natriurético tipo B; RVP: resistencia vascular periférica; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; VC: vasoconstricción; VS: volumen sistólico.

❖ **Tabla 8-** Síntomas y signos típicos de insuficiencia cardíaca <sup>2,14,15,18</sup>.

| Síntomas  | S%        | E%        | Signos   | S% | E%        |
|---|-----------|-----------|--|----|-----------|
| <b>Típicos</b>  |           |           | <b>Más específicos</b>   |    |           |
| Ortopnea <sup>13</sup>  | 21        | <b>81</b> | Presión venosa yugular elevada   | 10 | <b>98</b> |
| Disnea paroxística nocturna <sup>13</sup>                     | 33        | <b>80</b> | Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante)   | 31 | <b>99</b> |
| Disnea de esfuerzo  | <b>99</b> | 52        | Impulso apical desplazado lateralmente   |    |           |
| Tolerancia al ejercicio disminuida                            |           |           | Reflujo hepatoyugular  |    |           |
| Fatiga, cansancio, más tiempo hasta recuperarse del ejercicio |           |           |  |    |           |
| Inflamación de tobillos                                       |           |           |  |    |           |
| <b>Menos típicos</b>  |           |           | <b>Menos específicos</b>   |    |           |
| Tos nocturna  |           |           | Edema periférico (tobillos, sacro, escroto) todo el día.                                 | 10 | <b>86</b> |
| Sibilancias   |           |           | Crepitantes pulmonares   | 13 | <b>77</b> |
| Sensación de hinchazón  |           |           | Taquicardia > 100 latidos por minuto   |    |           |
| Perdida de apetito  |           |           | Soplo cardíaco   |    |           |
| Confusión (especialmente en ancianos)                         |           |           | Aumento de peso (> 2 kg/semana) o Pérdida de peso (insuficiencia cardíaca avanzada)      |    |           |
| Decaimiento   |           |           | Pérdida de tejido (caquexia)   |    |           |
| Palpitaciones   |           |           | Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (derrame pleural) |    |           |
| Mareo   |           |           | Pulso irregular  |    |           |
| Sincope   |           |           | Taquipnea  |    |           |
| BENDOPNEA*  |           |           | Respiración de Cheyne Stokes   |    |           |
|   |           |           | Hepatomegalia  |    |           |
|   |           |           | Extremidades frías   |    |           |
|   |           |           | Oliguria   |    |           |
|   |           |           | Ascitis  |    |           |
|   |           |           | Presión de pulso estrecha  |    |           |

\*Disnea que se produce tras la flexión anterior del tronco durante los primeros 30 segundos; E: especificidad; S: Sensibilidad <sup>13</sup>.

❖ **Figura 9-** Algoritmo diagnóstico de la insuficiencia cardiaca de presentación no aguda.



a: Paciente con sospecha de insuficiencia cardíaca de presentación no aguda.

b: Causas de clínica de IC y concentraciones reducidas de péptidos natriuréticos.

- Sexo femenino
- Obesidad
- Edema pulmonar *flash*
- Insuficiencia cardíaca de etiología proximal en el ventrículo izquierdo (insuficiencia mitral aguda, estenosis mitral)
- Taponamiento cardíaco
- Pericarditis constrictiva

c: Volúmenes y función auriculares y ventriculares normales.

d: Clínica de IC y péptidos elevados pero ecografía normal: considerar otras causas para la elevación de péptidos natriuréticos <sup>15</sup>

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>CARDIACAS</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuficiencia cardíaca</li> <li>· Síndromes coronarios agudos</li> <li>· Embolia pulmonar</li> <li>· Miocarditis</li> <li>· Hipertrofia ventricular izquierda</li> <li>· Miocardiopatía hipertrófica o restrictiva</li> <li>· Cardiopatía valvular</li> <li>· Cardiopatía congénita</li> <li>· Taquiarritmias auriculares y ventriculares</li> <li>· Contusión cardíaca</li> <li>· Cardioversión, choque por desfibrilador automático implantable.</li> <li>· Intervenciones quirúrgicas que afecten al corazón</li> <li>· Hipertensión pulmonar</li> </ul> |
| <b>NO CARDIACAS</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Edad avanzada</li> <li>· Ictus isquémico</li> <li>· Hemorragia subaracnoidea</li> <li>· Disfunción renal</li> <li>· Disfunción hepática (principalmente cirrosis hepática con ascitis)</li> <li>· Síndrome paraneoplásico</li> <li>· Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>· Infecciones graves (incluidas neumonía y septicemia)</li> <li>· Quemaduras graves</li> <li>· Anemia</li> <li>· Anomalías metabólicas y hormonales graves (p. ej., tirotoxicosis, cetosis diabética)</li> </ul>  |

e Enfermedad estructural (hipertrofia ventrículo izquierdo o crecimiento aurícula izquierda) o Disfunción diastólica (aumento del cociente E/e'). E/e': La relación entre la medida de la velocidad de la onda E por doppler pulsado de flujo transmitral, y la velocidad de la onda e' mediante doppler tisular del anillo mitral (relación E/e'), obtenida en el ecocardiograma transtorácico (ETT), permite estimar de manera no invasiva las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. En pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda, una relación E/e' elevada se relaciona de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad a medio plazo.

*BNP: péptido natriurético de tipo B; DAi: Dilatación Aurícula Izquierda; DD: Disfunción diastólica; ECG: electrocardiograma; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HIV: hipertrofia ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IC FE intermedia o conservada: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia o conservada; IC FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida; IM: infarto de miocardio; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral.<sup>2</sup>*

❖ **Tabla 10-** Diferencias significativa entre Sacubitrilo-Valsartán y enalapril en PARADIGM.

| PARADIGM 18,19, 35,34,28,30   |   | SACUBITRIL VALSARTÁN N=4.187 (%) |                                 | ENALAPRIL N=4.212 (%) | P valor o Hazard Ratios (IC) <sup>20</sup>    |              |
|---|---|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------|---|--------------|
| <b>MORBIMORTALIDAD</b><br>(mediana de seguimiento de 27 meses)                      | Muerte por cualquier causa  | 724 (17%)                        | <                               | 844 (19,8%)           | HR 0,84; IC del 95% 0,76 a 0,93 <0,0005       |              |
|   | Muerte cardiovascular   | 558 (13,3%)                      | <                               | 693 (16,5%)           | HR 0,80; IC del 95%: 0,71 a 0,89 <0,00004     |              |
|   | Hospitalización   | 537 (12,8%)                      | <                               | 658 (15,6)            | HR 0,79; IC 95% 0,71, 0,89 <0,00004           |              |
| <b>SEGURIDAD</b><br>Efectos adversos  | Número de abandono del tratamiento por efectos adversos                               | 10,7%                            | <                               | 12,3%                 | <b>P=0,03</b>                                 |              |
|   | Hipotensión sintomática   | 588 (14,0%)                      | >                               | 388 (9,2%)            | <0,001  |              |
|   | Angioedema ( <i>valores aproximados</i> )   | 19 (0,5%)                        |                                 | 10 (0,2%)             | >0,19   |              |
|   | Tos   | 9%                               | <                               | 13% <sup>34</sup>     | <0,001  |              |
|   | Hiperpotasemia  | >5,5 mmol/l                      | 674 (11,1%) más frecuente       | <                     | 727 (14,3%)                                   | 0,15         |
|   |   | >6 mmol/l                        | 181 (4,3%)                      | <                     | 236 (5,6%)                                    | <b>0,007</b> |
|   | Insuficiencia renal $\geq 2,5$ mg/dl  | 139 (3,3%)                       | <                               | 188 (4,5%)            | <b>0,007</b>                                  |              |
| Reducción tasa filtrado glomerular  | 7,8 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>  | <                                | 10,2 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | <0,001                |   |              |
|   |   | N=3833 (%)                       |                                 | N=3825 (%)            |   |              |
| <b>CALIDAD VIDA</b><br>Deterioro clase funcional NYHA                               | <b>Mejoría</b>  | 639 (16,7%)                      | >                               | 569 (14,9%)           | <b>0,0015</b>                                 |              |
|   | No cambios  | 2989 (78,0%)                     |                                 | 2990 (78,2%)          |   |              |
|   | Empeora   | 205 (5,4%)                       |                                 | 266 (7,0%)            |   |              |
|   |   |                                  | N= 4187 (%)                     |                       | N=4212 (%)                                    |              |
|   | % pacientes con empeoramiento clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) | A los 8 meses                    | 205 (5,4%)                      | <                     | 266 (7,0)                                     | <b>0,004</b> |
|   |   | A los 12 meses                   | 225 (6,1)                       | <                     | 271 (7,4)                                     | 0,023        |
| <b>Mejoría NYHA subgrupos (eficacia)</b>  | Inicio (I-II)   | 3178 (19,23%)                    | <                               | 3130 (24,82%)         | <b>0,0335</b>                                 |              |
|   | Avanzadas (II-IV)   | 1002                             |                                 | 1076                  |   |              |
|   |   | N= 4187                          |                                 | N=4212                |   |              |
| <b>PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD</b> evolución clínica                                | <b>Intensificación ambulatoria del tratamiento (fracaso del tratamiento)</b>          | 520 (12,4%)                      | <                               | 604 (14,3%)           | HR 0,84; IC del 95%: 0,74 a 0,94 <b>0,003</b> |              |
|   | <b>Estancias en Unidad Cuidados Intensivos</b>  | 549                              | <                               | 623                   | RR 0,82 <b>0,005</b>                          |              |
|   | <b>Hospitalizaciones totales por Insuficiencia Cardiaca</b>                           | 851                              | <                               | 1079                  | RR <b>0,77</b> <0,001                         |              |
|   | <b>Hospitalizaciones por causa CV</b>   | 2216                             | <                               | 2537                  | RR 0,84 <0,001                                |              |
|   | <b>Cualquier otra causa</b>   | 564                              | <                               | 4053                  | RR 0,84 <0,001                                |              |
| % pacientes de IC con deterioro > 5 puntos en la puntuación del KCCQ                | <b>4 meses</b>  | 899 (25,1 %)                     |                                 | 1012 28,3%            | <b>0,002</b>                                  |              |
|   | <b>8 meses</b>  | 9742 (8,3%)                      | <                               | 1087 31,8%            | <b>0,001</b>                                  |              |
|   | <b>12 meses</b>   | 964 (29%)                        |                                 | 1029 31,5%            |   |              |
| Parámetros calidad de vida específicos más remarcados por su mayor beneficio (KCCQ) | <b>Actividades de la vida diaria</b>  | 1,69 (0,78 a 2.60)               |                                 |                       | <0,001  |              |
|   | <b>Relaciones sexuales</b>  | 2,36 (1,01 a 3,71)               |                                 |                       | <b>0,001</b>                                  |              |
| <b>DIABETES MELLITUS TIPO 2<sup>31</sup></b>  | <b>Reducción HbA<sub>1c</sub> (glicada)</b>   | De un 0 a 26%                    | >                               | De un 0 a un 16%      | <b>0,0023</b>                                 |              |

CV: cardiovascular; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; mg/dl: miligramos/decilitro; N= tamaño poblacional; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.

❖ **Tabla 11-** Criterios de inclusión y características de TRANSITION, PARADIGM PIONNER.

|   | TRANSITION <sup>45</sup><br>(2018) %  | PARADIGM <sup>12,18,23,34,28,34</sup><br>(2014) %   | PIONEER-HF <sup>47</sup><br>(2018)   |
|---|---|---|--|
| <b>CRITERIOS CLAVE DE ELEGIBILIDAD DE LOS PACIENTES INCLUIDOS</b> |   |   |  |
|   | N=1002  | N=8442  | N=881  |
| <b>Años media</b>   | 67  | ≥18 años (media 64) <sup>12</sup>   | 61   |
| <b>Clase NYHA</b>   | II-III-IV (en PARADIGM, un 71,6% era NYHA II, un 64% en TRANSITION y en PIONEER un 64% era NYHA III)  |   |  |
| <b>FEVI</b>   | ≤40   |   |  |
| <b>Niveles plasmáticos BNP o NT-proBNP</b>                        | Niveles de ingreso <b>no</b> definidos  | <ol style="list-style-type: none"> <li>BNP (o NT-proBNP) ≥150 (600 pg/mL) o BNP (o NT-proBNP) ≥100 (≥400)</li> <li>Hospitalización por IC en los últimos 12 meses.</li> </ol> | BNP ≥400 o NT-proBNP ≥ 1600  |
| <b>PAS</b>  | ≥110 mmHg   |   |  |
| <b>TFGe Y K<sup>+</sup></b>                                       | TFGe ≥30 y K ≤ 5,4  |   |  |
| <b>Estado clínico</b>   | <b>Pacientes Hospitalizados</b> tras una agudización de la IC: de novo o por deterioro de la Insuficiencia cardiaca crónica.<br>(transición hospitalizado → consulta):<br>A. <sup>a</sup> Fase prealta (estabilizado mínimo 24 horas previas) o<br>B. Fase postalta inmediata (domicilio primeros 14 días). | <b>Ambulatorio</b>  | <sup>b</sup> <b>Pacientes estables tras agudización.</b><br>No SCA, ACV, cirugía mayor o angioplastia último mes |
| <b>Tratamiento previo al estudio</b>                              | - IECA (51% N= 504)<br>- ARA II (25% N= 247 o<br>- Naive [(24% N= 242): no tratamiento previo]  | - IECA<br>- ARA II } Mínimo ≥4 semanas  | - IECA<br>- ARA II<br>- Naive:30%  |
|   | Dos grupos comparables (ambos con SV):<br>-Prealta: iniciado ≥24 h tras estabilización HD.<br>-Posalta con SV: iniciado dentro de 1-14 días después del alta.   | Dos grupos de personas (2 brazos comparables):<br>-Enalapril: 12 mg/12 horas.<br>-SV: 200 mg/12h.   | Dos grupos:<br>-Inicio SV y continuación.<br>-Inicio Enalapril y cambio a SV.                                    |
| <b>PARÁMETROS BASALES</b>   |   |   | P valor  |
| <b>Edad media (años)</b>  | <b>67 años</b>  | 64  | <b>&lt;0,0001</b>  |
| <b>Hombre %</b>   | 75  | 78  | 0,0264   |
| <b>Paciente raza negra %</b>                                      | 1   | 5   | <0,0001  |
| <b>FEVI (%) media</b>   | 29  | 29  | 0,0042   |
| <b>Clase funcional NYHA I/II/III/IV</b>                           | <1/64/34/1  | 5/70/24/1   | <b>&lt;0,0001</b>  |
| <b>PAS (mmHg), media</b>  | 124   | 121   | <0,0001  |
| <b>PAD (mmHg), media</b>  | 74  | 74  | 0,0187   |
| <b>Ritmo cardiaco (lpm), media</b>                                | 74  | 72  | 0,0019   |
| <b>TFGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>), media</b>                     | 62  | 68  | <0,0001  |
| <b>FG&lt;60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, %</b>                       | <b>51</b>   | 37  | <0,0001  |
| <b>Eiología isquémica, %</b>                                      | 46  | 60  |  |
| <b>CARACTERÍSTICAS</b>  |   |   |  |
| número de pacientes con comorbilidades comunes                    |   |   |  |
| <b>Número individuos</b>  | N= 993  | N= 8442   |  |
| <b>Primer evento de la IC (de novo)</b>                           | 29  | 0   |  |
| <b>Hipertensión</b>   | <b>75</b>   | 71  | <b>0,003</b>   |
| <b>Diabetes</b>   | <b>46</b>   | 34  | <b>&lt;0,0001</b>  |
| <b>FA</b>   | <b>48</b>   | 37  | <b>&lt;0,0001</b>  |
| <b>CIUDAD ESTUDIO</b>   |   |   |  |
| <b>Países</b>   | 19 países, miembros de cada país:   | 47 países   | 129 sitios en los Estados Unidos   |
|   | Spain 147   |   |  |
|   | Germany 129   |   |  |
|   | Poland 104  |   |  |
|   | Otros   |   |  |

<sup>a</sup> Paciente intrahospitalario tras la estabilización. En este ensayo se considera estable, un tiempo mínimo de 24 horas con diuréticos vía oral, PAS  $\geq 110$  mmHg durante las últimas 6 horas, TFG  $\geq 30$  y K  $\leq 5,4$ .

<sup>b</sup> Se considera estable en este ensayo: una PAS  $\geq 110$  mmHg y no ha habido aumento de diuréticos IV (intravenoso) en las últimas 6 horas, 6 horas sin vasodilatadores IV y 24 horas sin inotrópicos intravenosos.

BNP: péptido natriurético tipo B; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: IC crónica; mmHG: milímetros de Mercurio; N: tamaño poblacional; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SV: sacubitrilo-valsartán; TFG: tasa filtrado glomerular.

❖ **Tabla 12-** Resultados significativos estudios TRANSITION Y PIONNER.

| Resultados significativos estudios TRANSITION Y PIONNER  |  |                                   |                        |                         |                            |                  |
|--|--|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------|
| <b>TRANSITION</b> <sup>28,45</sup> : proporcionar evidencia del inicio del tto con SV poco tiempo después de la estabilización en pacientes hospitalizados con Insuficiencia cardíaca aguda descompensada.   |  | <b>SV pre-ALTA</b>                |                        | <b>SV post-ALTA</b>     |                            | <b>P valor</b>   |
| <b>Proporción pacientes</b> en grupos de tratamiento pre y post-alta hospitalaria que alcanzan dosis objetivo a la semana 10. Se pretende demostrar la seguridad, tolerabilidad y factibilidad en <u>ambos casos</u> (prealta y posalta) siendo dichos resultados <u>similares</u> | Dosis objetivo alcanzada 200mg/12 h a las 10semanas                            | 45%                               |                        | 50,4%                   |                            | 0,092            |
|  | Dosis objetivo alcanzada y mantenimiento o 100mg y/o 200 mg/12h (dosis óptima) | 62,5%                             |                        | 68%                     |                            | 0,071            |
|  | Cualquier dosis  | 86,4%                             |                        | 88,8%                   |                            | 0,262            |
| <b>Eventos adversos</b>  | Hipotensión  | 700 (17,6%)                       | >                      | 447 (11,9%)             |                            | <0,001           |
|  | Angioedema   | 19 (0,5%)                         |                        | 10 (0,2%)               |                            | No significativo |
|  | Hiperpotasemia >6 mmol/l   | 181 (11,6%)                       | <                      | 236 (14,9%)             |                            | 0,007            |
|  | Insuficiencia renal $\geq 2,5$ mg/dl   | 139 (10,1%)                       | <                      | 271 (11,5%)             |                            | 0,007            |
| <b>Perfil seguridad renal medido en basal FG (filtrado glomerular) y la Creatinina</b>   |  | Mayor                             | >                      | Menor                   |                            |                  |
| <b>Efecto nefroprotector en DM2</b>  |  | Mayor                             | >                      | menor                   |                            | 0,038            |
| <b>PIONNER</b> <sup>28,45,34,47</sup>  |  | <b>Inicio SV</b>                  | <b>Paso de SV a SV</b> | <b>Inicio Enalapril</b> | <b>Paso Enalapril a SV</b> |                  |
| <b>% Re-hospitalización (mejoría pronóstica)</b>   |  | 8 %                               |                        | <                       | 13,8 %                     | 0,005            |
| <b>% Objetivo combinado grave: muerte, re-hospitalización, Trasplante</b>  |  | 9,3                               | Misma línea            | <                       | 16,8 %                     | <0,05            |
| <b>Reducción de NT-proBNP primeras 8 semanas</b>   |  | 30% más que el grupo de enalapril |                        | >                       |                            | <0,001           |
| <b>Reducción de NT-proBNP de la semana 8 a la 12.</b>  |  |                                   | 18,5 % adicional       |                         | 35,8%                      | <0,0001          |

DM2: diabetes mellitus tipo 2; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; SV: sacubitrilo-valsartán;

❖ **Tabla 13-** Algoritmo del tratamiento de la Insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducido. Recomendaciones más importantes a tener en cuenta<sup>2,40</sup>:

**MEDIDAS CONSERVADORAS O PREVENTIVAS E HIGIÉNICAS:**

Tratamiento HTA y/o dieta baja en sal  
Estatinas (si alto riesgo o EAC)  
Ejercicio aeróbico moderado

No fumar  
Reducción alcohol

DM2: metformina  
o empaglifozina

Tratamiento:  
obesidad

PREVENCIÓN SECUNDARIA  
Tras RCP o TV/FV  
recuperada

PREVENCIÓN PRIMARIA SINTOMÁTICA y FEVI  $\leq$  35% pese recibir TMO  $\geq$  3 meses y SV  $>$  1a  
Con MCD

PREVENCIÓN PRIMARIA ASINTOMÁTICA y FEVI  $\leq$  30%:  
Origen isquémico 40 días postinfarto o con MCD y TMO

DAI

Enfermedad  
arteria coronaria  
Estable

**IC-Fer ( $\leq$  40%) ASINTOMÁTICO**

con IAM

sin IAM

con IAM

Tos problemática  
por el IECA o  
contraindicado

IECA

BB

Sustituir  
IECA  $\rightarrow$  ARAII

**IC-Fer (FEV  $\leq$  40%) Y SINTOMÁTICO: Tratamiento con IECA (o ARA II) y BB:**

1. Inicio dosis bajas
2. Aumente hasta dosis máxima basada en la evidencia

Sigue sintomático y  
FEVI  $\leq$  35%

No

Sí

**Añadir un ARM<sup>a</sup>**

3. Inicio dosis bajas
4. Aumente hasta dosis máxima basada en la evidencia

Sí

Sigue sintomático y  
FEVI  $\leq$  35%

No

Sí

TMO  
Ritmo sinusal

BRI

No BRI

$\geq$ 150ms

130-149ms

$\geq$ 150ms

130-149ms

TRC<sup>d</sup>

TRC<sup>d</sup>

TRC<sup>e</sup>

TRC<sup>e</sup>

Tolera un  
IECA (o  
ARAII)

Sustituir<sup>b,c</sup>  
IECA (o ARA II)  
 $\rightarrow$  INRA:

INRA+  
BB + ARM

**Otras indicaciones de TRC**

MCP: VVD  $\rightarrow$  FEVI  $\leq$  35% +  
Cualquier NYHA + BAV de  
primer grado

MCP/DAI + empeora IC+  
porcentaje  $\uparrow$  de  
estimulación VD

Ritmo sinusal<sup>f</sup>  
Y FC  $\geq$  70 lpm

**Añadir  
Ivabradina**

IECA (o ARA II)  
+ BB + ARM +  
Ivabradina

Estos tratamientos pueden combinarse cuando este indicado

Síntomas resistentes

Sí

No

Considere la administración  
de digoxina, H-ISDN o DAVI,  
o trasplante cardiaco

No son necesarias  
medidas adicionales  
Considere reducir la dosis  
de diuréticos

SEGUIMIENTO por equipo multidisciplinar

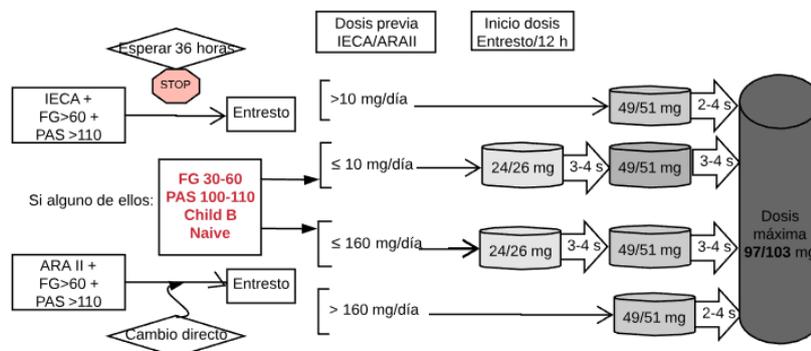
IC sintomática y fracción de eyección reducida. DIURÉTICOS para aliviar los síntomas y signos de congestión

| Clase de Recomendación | Nivel de evidencia |
|------------------------|--------------------|
| I                      | A                  |
| II a                   | B                  |
| II b                   | C                  |

Algoritmo de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática y fracción de eyección reducida. El color verde indica una recomendación de clase I; el amarillo indica una recomendación de clase IIa. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista receptor de aldosterona BB: betabloqueante; BAV: bloqueo auriculoventricular; BNP: péptido natriurético de tipo B; BRI: bloqueo de rama izquierda; DAI: desfibrilador automático implantable; EAC: enfermedad arterial coronaria; E2: efectos secundarios; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; IAM: infarto agudo miocárdico; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FE: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina;; H-ISDN: hidralazina y dinitrato de isosorbida; INRA: inhibidor de neprilisina y el receptor de la angiotensina; MCP: marcapasos; MCPVVD: marcapasos ventricular permanente del ventrículo derecho; MCD: miocardiopatía dilatada; ms:milisegundo NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; RM: receptor de mineralcorticoides; SV: supervivencia; TMO: tratamiento médico optimo; TRC: terapia de re sincronización cardiaca; TV/FV: taquicardia ventricular, fibrilación ventricular; VD: ventrículo derecho.

- <sup>a</sup> Con ingreso hospitalario por IC en los últimos 6 meses o con péptidos natriureticos elevados (BNP > 250 pg/ml o NT-proBNP > 500 pg/ml en varones y 750 pg/ml en mujeres).
- <sup>b</sup> Con péptidos natriureticos plasmáticos elevados (BNP ≥ 150 pg/ml o NT-proBNP plasmático ≥ 600 pg/ml) u hospitalización por IC en los últimos 12 meses con BNP plasmático ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP plasmático ≥ 400 pg/ml.
- <sup>c</sup> En dosis equivalentes a enalapril 10 mg/12 h.
- <sup>d</sup> La TRC está recomendada si QRS ≥ 130 ms y BRI (en ritmo sinusal).
- <sup>e</sup> Se debe considerar la TRC si QRS ≥ 130 ms sin BRI (en ritmo sinusal) o en pacientes con FA siempre que se disponga de captura biventricular (decisión individualizada).
- <sup>f</sup> Con un ingreso por IC en el año anterior.

❖ **Tabla 14-** Dosis de inicio de sacubitril-valsartán individualizadas en cada paciente.



ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FG: filtrado glomerular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PAS: Presión Arterial Sistólica; Naive: sin tratamiento previo; Child B: sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica.

❖ **Tabla 15-** Información farmacológica en la IC-FEVIr adicional y resumida de acuerdo a los criterios: pautas de dosificación, mecanismo de acción, indicación principal, supervivencia, precauciones, contraindicaciones y efectos secundarios<sup>2,21,15,16,19,30,34,40,4</sup>.

|                  | FARMACOS <sup>2,21</sup>  | DOSIS <sup>2</sup>  | MECANISMO <sup>2</sup>   | INDICACIÓN <sup>2</sup>   | SUPERVIVENCIA <sup>2</sup>  | PRECAUCIÓN <sup>2,21,15</sup>   | CONTRAINDICACIÓN <sup>2</sup>   | EFECTOS SECUNDARIOS <sup>16,2</sup>  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
|------------------|---|---------------------|--|---|---|---|---|--|--------------------|-------------------|------------|-----------------|---------------|-----------|--------------|------------|--------------|-------------|-----------|--------|---------------|----------------|-------------|--------------|-------------|------------------|--------------------|---------------------|----------|-------------|--------------|--|--|--|--|--|--|
| IECA/ ARAII      | <ol style="list-style-type: none"> <li>Comprobar la función renal y electrolitos.</li> <li>Inicio <b>dosis bajas</b>.</li> <li>Ambulatorio: doblar dosis en <b>2-4 semanas</b>. Hospitalizados o monitorizados estrechamente: aumento más rápido de la dosis.</li> <li><b>Ir subiendo</b> hasta <b>dosis objetivo</b>, o en caso contrario, hasta dosis tolerada más alta (titulación terapéutica).</li> <li><b>Monitorización:</b> PA, Cr, Ur/BUN, k<sup>+</sup>; <b>1-2 semanas</b> después del inicio o cada subida de dosis y tras alcanzar el fin de la titulación. Posteriormente cada <b>4 meses</b>.</li> </ol>   |                     | <p><b>IECA:</b><br/>Inhiben ECA: es VD arterial y venoso. Disminuye precarga al ↓ la secreción de aldosterona (Na<sup>+</sup> y H<sub>2</sub>O) y poscarga al ↓ resistencias periféricas.</p> <p><b>ARAI:</b><br/>Inhibe Receptor AT1 de AII: mismo efecto</p> | <p>1-Pacientes FEVI ≤ 40% NYHA I.</p> <p>2-Tratamiento de primera línea (junto con BB y ARM) en NYHA II-IV Y FEVI ≤ 40%</p>   | Mejora los síntomas y la capacidad de hacer ejercicio. Reduce el riesgo de hospitalización por IC y muerte. | <p><b>Hipertpotasemia</b> significativa (K<sup>+</sup> &gt; 5,0 mmol/l).</p> <p><b>Disfunción renal significativa</b> (creatinina &gt; 2,5 mg/dl o TFGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</p> <p><b>Hipotensión</b> sintomática o asintomática grave (PAS &lt; 90 mmHg).</p> <p><b>Interacciones farmacológicas</b> que vigilar:<br/>-Suplementos de K<sup>+</sup>/diuréticos ahorradores de K<sup>+</sup><br/>- ARM.<br/>-Inhibidores de la renina.<br/>-AINE.<br/>-Trimetoprim y trimetoprim-sulfametoxazol.<br/>-Sustitutos «pobres en sal» con alto contenido de K<sup>+</sup>.</p> | <p><b>Angioedema (IECA)</b><br/><b>Estenosis arterial renal bilateral</b><br/><b>Embarazo o riesgo</b><br/><b>Alergia</b></p>   | <p><b>Hipotensión sintomática o asintomática (PA sistólica &lt; 90 mmHg).</b></p> <p><b>Tos (solo IECA):</b> Si aparece un cuadro de tos problemático (p. ej., que impida al paciente conciliar el sueño) y se confirma que se debe al IECA (p. ej., recurre tras retirar el IECA y reiniciar la exposición), se recomienda sustituirlo por un ARA-II.</p> <p><b>Empeoramiento de la función renal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La creatinina, se considera aceptable un ↑ de hasta el <b>50%</b> del nivel basal o una concentración de hasta <b>3 mg/dl</b> o FG hasta 25 → aceptable.</li> <li>Si la creatinina se eleva <b>3-3,5 mg/dl</b> o FG 25-20 → ↓ dosis a la mitad. y supervisar estrechamente la analítica.</li> <li>Si la creatinina se eleva &gt; 3,5 mg/dl o FG &lt; 20 → se suspenderá.</li> </ul> <p><b>Hipertpotasemia<sup>16</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si el potasio se eleva &gt; <b>5,5 mmol/l</b> → ↓ dosis a la mitad.</li> <li>Si el potasio se eleva &gt; <b>6 mmol/l</b> → se suspenderá.</li> </ul> |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
|                  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>IECA</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis objetivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Captopril</td> <td>6,25 mg/8 h</td> <td>50 mg/8 h</td> </tr> <tr> <td><b>Enalapril</b></td> <td><b>2,5 mg/12 h</b></td> <td><b>20 mg/12 h</b></td> </tr> <tr> <td>Lisinopril</td> <td>2,5-5,0 mg/24 h</td> <td>20-35 mg/24 h</td> </tr> <tr> <td>Ramipril</td> <td>2,5 mg/24 h</td> <td>10 mg/24 h</td> </tr> <tr> <td>Trandolapril</td> <td>0,5 mg/24 h</td> <td>4 mg/24 h</td> </tr> </tbody> </table><br><table border="1"> <thead> <tr> <th>ARA II</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis objetivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Candesartán</td> <td>4-8 mg /24 h</td> <td>32 mg /24 h</td> </tr> <tr> <td><b>Valsartán</b></td> <td><b>40 mg /12 h</b></td> <td><b>160 mg /12 h</b></td> </tr> <tr> <td>Losartán</td> <td>50 mg /24 h</td> <td>150 mg /24 h</td> </tr> </tbody> </table> | IECA                | Dosis inicial  | Dosis objetivo  | Captopril   | 6,25 mg/8 h   | 50 mg/8 h   | <b>Enalapril</b>   | <b>2,5 mg/12 h</b> | <b>20 mg/12 h</b> | Lisinopril | 2,5-5,0 mg/24 h | 20-35 mg/24 h | Ramipril  | 2,5 mg/24 h  | 10 mg/24 h | Trandolapril | 0,5 mg/24 h | 4 mg/24 h | ARA II | Dosis inicial | Dosis objetivo | Candesartán | 4-8 mg /24 h | 32 mg /24 h | <b>Valsartán</b> | <b>40 mg /12 h</b> | <b>160 mg /12 h</b> | Losartán | 50 mg /24 h | 150 mg /24 h |  |  |  |  |  |  |
| IECA             | Dosis inicial   | Dosis objetivo      |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| Captopril        | 6,25 mg/8 h   | 50 mg/8 h           |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| <b>Enalapril</b> | <b>2,5 mg/12 h</b>  | <b>20 mg/12 h</b>   |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| Lisinopril       | 2,5-5,0 mg/24 h   | 20-35 mg/24 h       |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| Ramipril         | 2,5 mg/24 h   | 10 mg/24 h          |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| Trandolapril     | 0,5 mg/24 h   | 4 mg/24 h           |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| ARA II           | Dosis inicial   | Dosis objetivo      |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| Candesartán      | 4-8 mg /24 h  | 32 mg /24 h         |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| <b>Valsartán</b> | <b>40 mg /12 h</b>  | <b>160 mg /12 h</b> |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| Losartán         | 50 mg /24 h   | 150 mg /24 h        |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| BETABLOQUEANTE   | <ol style="list-style-type: none"> <li>Inicio <b>dosis bajas</b>.</li> <li>Duplicar dosis <b>2-4 semanas</b>.</li> <li><b>Ir subiendo</b> hasta <b>dosis objetivo</b>, o en caso contrario, hasta dosis tolerada más alta (titulación terapéutica).</li> <li><b>Monitorizar</b> la FC, PA y el estado clínico (especialmente signos de congestión y peso corporal).</li> </ol>  |                     | <p>Bloqueo competitivo reversible selectivo b1 o mixto (b1 + alfa1).</p>   | <p>1-Disfunción sistólica (<b>FE ≤ 40%</b>) con <b>cualquier clase</b> funcional y estable.</p> <p>2-De primera línea con IECAs y ARM en pacientes con <b>IC estable</b>.</p> | Mejora los síntomas y la capacidad de hacer ejercicio. Reduce el riesgo de hospitalización por IC y muerte. | <p><b>IC grave (NYHA IV)</b><br/><b>Exacerbación de la IC</b> en curso o reciente, bloqueo cardíaco o <b>FC &lt; 50 lpm</b><br/><b>Hipotensión</b> sintomática o asintomática grave (PAS &lt; 90 mmHg)..<br/><b>Persistencia</b> signos congestivos, ascitis, aumento PVY, edemas periféricos, conseguir euvolemia previo a los BB.</p> <p><b>Interacciones farmacológicas</b> por riesgo de BAV/bradicardia:<br/>-Verapamilo, diltiazem<br/>-Digoxina.<br/>-Amiodarona.<br/>-Ivabradina.</p>   | <p><b>ASMA</b> (relativo): si se indica un B1 cardiosselectivo debe ser bajo estrecha supervisión.<br/><b>BAV 2º o 3º grado</b> (en ausencia de MCP permanente).<br/><b>Isquemia crítica en extremidades</b><br/><b>Alergia</b>).</p> | <p><b>Hipotensión sintomática:</b> En general mejora con el tiempo; considerar reducción de dosis de otros hipotensores (diuréticos o nitratos). La hipotensión asintomática no requiere.</p> <p><b>Empeoramiento de la IC</b> (al inicio del tratamiento) Aumentar dosis de diuréticos (temporalmente).</p> <p><b>Bradicardia extrema:</b> Podría ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento.</p> <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Broncoespasmo</b> (no selectivos).</li> <li><b>Hipertpotasemia.</b></li> <li><b>Exacerbación de la enfermedad arterial</b> periférica (Raynaud, claudicación intermitente)</li> <li><b>Hiperplucemia, Depresión, Disfunción eréctil, Aumento de peso.</b></li> </ul>   |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
|                  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>BB</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis objetivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metroprolol</td> <td>b1 12,5-25/24 h</td> <td>200/24 h</td> </tr> <tr> <td>Carvedilol</td> <td>a1, b1 3,125/12 h</td> <td>25/12 h</td> </tr> <tr> <td>Bisoprolol</td> <td>b1 1,25/24 h</td> <td>10/24 h</td> </tr> <tr> <td>Nebivolol</td> <td>b1 1,25/24 h</td> <td>10/24 h</td> </tr> </tbody> </table>  | BB                  | Dosis inicial  | Dosis objetivo  | Metroprolol   | b1 12,5-25/24 h   | 200/24 h  | Carvedilol   | a1, b1 3,125/12 h  | 25/12 h           | Bisoprolol | b1 1,25/24 h    | 10/24 h       | Nebivolol | b1 1,25/24 h | 10/24 h    |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| BB               | Dosis inicial   | Dosis objetivo      |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| Metroprolol      | b1 12,5-25/24 h   | 200/24 h            |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| Carvedilol       | a1, b1 3,125/12 h   | 25/12 h             |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| Bisoprolol       | b1 1,25/24 h  | 10/24 h             |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
| Nebivolol        | b1 1,25/24 h  | 10/24 h             |  |   |   |   |   |  |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |
|                  | Comprobar la función renal y los electrolitos. Usar la dosis mínima necesaria para mantener la euvolemia, que el paciente tenga una diuresis positiva con una reducción simultánea del peso corporal de 0,75-1,0 kg/día. <i>(recordar que un exceso de diuréticos es más peligroso que el propio edema).</i>  |                     | Inhiben reabsorción de K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , Na <sup>+</sup> en asa ascendente Henle. ↓ volemia y congestión venosa sistémica y pulmonar.   | Síntomas <b>congestivos (sobrecarga volumen)</b> con independencia de la FEVI.  | Parece que ↓ el riesgo de muerte frente al placebo y mejoran la capacidad de ejercicio frente al activo.    | <p><b>Hipotensión sintomática o no grave</b> (PAS &lt; 90 mmHg).<br/><b>Hipopotasemia significativa</b> (K<sup>+</sup> ≤ 3,5 mmol/l).</p>   | Si el paciente <b>nunca</b> ha tenido <b>síntomas</b> o signos de <b>congestión</b> .   | <p><b>Hipotensión</b> por depleción de volumen<br/><b>Hipopotasemia.</b></p>   |                    |                   |            |                 |               |           |              |            |              |             |           |        |               |                |             |              |             |                  |                    |                     |          |             |              |  |  |  |  |  |  |

| DIURETICO  | <p>Debe ajustarse a las necesidades individuales en cada momento. Alivia los síntomas en horas o días. Monitorización de PA, volumen de diuresis, síntomas congestivos, peso, creatinina, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>. Hacer bioquímica sanguínea después de 1-2 semanas tras el inicio del tratamiento y después de cualquier aumento de la dosis (urea/BUN, creatinina, K<sup>+</sup>).</p> <table border="1" data-bbox="100 406 571 566"> <thead> <tr> <th>Diurético de asa de elección: <i>Los de más alta potencia.</i></th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis objetivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Torsemida</td> <td>5-10 mg</td> <td>10-20 mg</td> </tr> <tr> <td>Furosemida (más usado)</td> <td>20-40 mg</td> <td>40-240 mg</td> </tr> </tbody> </table>              | Diurético de asa de elección: <i>Los de más alta potencia.</i>   | Dosis inicial   | Dosis objetivo   | Torsemida   | 5-10 mg  | 10-20 mg   | Furosemida (más usado) | 20-40 mg    | 40-240 mg   |  |  |  | <p><b>Disfunción renal</b> significativa (creatinina [<math>&gt; 2,5</math> mg/dl o TFG <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</p> <p><b>Interacción farmacológica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Combinación con IECA, ARA-II o ARNI riesgo de hipotensión (RARO).</li> <li>-Combinación con otros diuréticos (diurético del asa + tiacida): riesgo de hipovolemia, hipotensión, hipopotasemia e insuficiencia renal.</li> <li>-AINE: pueden atenuar el efecto diurético.</li> </ul>   | <p>Reacción <b>alérgica</b> conocida u otra reacción adversa (farmacológica).</p> | <p>Otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hiponatremia.</b></li> <li>- <b>Alcalosis metabólica.</b></li> <li>- <b>Hipocalcemia.</b></li> <li>- <b>Hiperuricemia.</b></li> <li>- <b>Hiperlipidemia</b> (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia).</li> <li>- <b>Hiperglucemia.</b></li> <li>- <b>Ototoxicidad.</b></li> </ul>   |
|--|--|--|---|--|---|--|--|------------------------|-------------|-------------|--|--|--|--|---|--|
| Diurético de asa de elección: <i>Los de más alta potencia.</i>             | Dosis inicial  | Dosis objetivo   |   |  |   |  |  |                        |             |             |  |  |  |  |   |  |
| Torsemida  | 5-10 mg  | 10-20 mg   |   |  |   |  |  |                        |             |             |  |  |  |  |   |  |
| Furosemida (más usado)   | 20-40 mg   | 40-240 mg  |   |  |   |  |  |                        |             |             |  |  |  |  |   |  |
| ANTAGONISTA RECEPTOR ALDOSTERINA   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comprobar función renal y electrolitos (sobre todo K<sup>+</sup>)</li> <li>2. Inicio <b>dosis bajas</b></li> <li>3. Considerar <b>doblar</b> la dosis a las <b>4-8 semanas</b></li> <li>4. Comprobar bioquímica tras <b>1 semana y al mes</b> tras el <b>inicio o aumento de dosis</b> y a las <b>3,6,9 y 12 meses y cada 4 meses</b>.</li> </ol> <table border="1" data-bbox="100 750 571 1117"> <thead> <tr> <th>Diurético ahorrador k (antagonista receptor mineralcorticoide/aldosterona)</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis objetivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Espirinolactona</td> <td>25 mg /24 h</td> <td>50 mg /24h</td> </tr> <tr> <td>Eplerenona</td> <td>25 mg /24 h</td> <td>50 mg /24 h</td> </tr> </tbody> </table> | Diurético ahorrador k (antagonista receptor mineralcorticoide/aldosterona)   | Dosis inicial   | Dosis objetivo   | Espirinolactona   | 25 mg /24 h  | 50 mg /24h   | Eplerenona             | 25 mg /24 h | 50 mg /24 h | <p>Actúa en el túbulo contorneado distal y túbulo colector antagonizando a la aldosterona (elimina Na<sup>+</sup> y reabsorbe K<sup>+</sup> y H<sup>+</sup>)</p> | <p>IC-FER (<math>\leq 35\%</math>) y <b>sintomáticos</b> (NYHA II-IV) a pesar del tratamiento con IECA (o ARA II) y un BB.</p> | <p>Mejora los síntomas y la capacidad de hacer ejercicio. Reduce el riesgo de hospitalización por IC y muerte.</p> | <p><b>Hiperpotasemia significativa</b> (K<sup>+</sup> <math>&gt; 5,0</math> mmol/l).</p> <p><b>Disfunción renal significativa</b> (creatinina <math>&gt; 2,5</math> mg/dl] o TFG <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</p> <p><b>Interacciones farmacológicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suplemento K<sup>+</sup>/diurético ahorrador K<sup>+</sup> (amilorida, triamtereno).</li> <li>- IECA/ARA-II/inhibidores de renina.</li> <li>- AINE.</li> <li>- Trimetoprim y trimetoprim-sulfametoxazol.</li> <li>- Sustitutos «pobres en sal» con alto contenido de K<sup>+</sup>.</li> <li>- Inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol, nefazodona, telitromicina, claritromicina, ritonavir y nelfinavir (cuando se emplean con eplerenona).</li> </ul> | <p><b>Alergia</b></p>   | <p><b>Ginecomastia dolorosa</b> (<i>espirinolactona</i>).</p> <p><b>Hiperpotasemia</b><sup>16</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si el potasio se eleva <math>&gt; 5,5-6</math> mmol/l <math>\rightarrow</math> <math>\downarrow</math> dosis a la mitad.</li> <li>- Si el potasio se eleva <math>&gt; 6</math> mmol/l <math>\rightarrow</math> se suspenderá.</li> </ul> <p><b>Empeoramiento de la función renal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si creatinina sube hasta 2,5-3,5 mg/dl o FG 20-30 <math>\rightarrow</math> reducir dosis a la mitad.</li> <li>- Si creatinina sube <math>&gt; 3,5</math> mg/dl o FG <math>&lt; 20</math> <math>\rightarrow</math> suspender.</li> </ul> |
| Diurético ahorrador k (antagonista receptor mineralcorticoide/aldosterona) | Dosis inicial  | Dosis objetivo   |   |  |   |  |  |                        |             |             |  |  |  |  |   |  |
| Espirinolactona  | 25 mg /24 h  | 50 mg /24h   |   |  |   |  |  |                        |             |             |  |  |  |  |   |  |
| Eplerenona   | 25 mg /24 h  | 50 mg /24 h  |   |  |   |  |  |                        |             |             |  |  |  |  |   |  |
| SACUBITRIL V.  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inicio dosis <b>49/51</b> mg si IECA/ARAI era de <math>&gt; 10</math>mg/160mg previamente, PAS <math>&gt; 110</math> mmHg y FG <math>&gt; 60</math>.<br/>Inicio dosis <b>29/26</b> mg si IECA/ARA II <math>\leq 10/160</math>mg o nada previamente, Child B, PAS 100-110 mmHg o FG 30-60. Tabla 14 (ANEXO I).</li> <li>2. <b>Subir dosis progresivamente</b> hasta dosis máxima tolerada. El BNP no es un biomarcador adecuado de IC en pacientes tratados con SV, ya que es un sustrato de la neprilisina. Debe utilizarse el NT-ProBNP</li> </ol>  | <p>Mecanismo dual:</p> <p><b>Valsartán:</b> inhibe receptor AT1 de AII <math>\rightarrow</math> <math>\downarrow</math>VC, <math>\downarrow</math>volemia, <math>\downarrow</math>Hipertrofia/fibrosis</p> | <p><b>Sustituto</b> de IECA (con lavado de 36 horas) o ARAII en pacientes IC-FER <math>\leq 40</math><sup>34</sup> <b>sintomáticos</b> (NYHA II-IV)<sup>30</sup> a pesar de tener ya IECA o ARA II, un BB y un ARM.</p> | <p>Reduce adicionalmente el riesgo de hospitalización por IC y muerte.</p> | <p><b>PAS <math>&lt; 100</math> mmHg.</b> no recomendable iniciarlo por falta de evidencia (si durante el tratamiento hay hipotensiones <math>\leq 95</math>, reducir dosis o interrumpir)<sup>30</sup></p> <p><b>NYHA IV</b><sup>30</sup></p> <p><b>ERC terminal</b> (FG <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no recomendado por falta de evidencia.<sup>34,46</sup> K<sup>+</sup> <math>&gt; 5,4</math> mEq/L. no recomendado<sup>46</sup></p> <p>Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.</p> <p><b>Antecedentes de angioedema.</b></p> | <p>Antecedente <b>angioedema</b> hereditario o idiopático<br/>Hipersensibilidad<br/><b>IH grave, cirrosis biliar o coelstasis.</b> (Child C)<br/>2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> Trimestre embarazo o lactancia.<br/>Uso concomitante con <b>IECA o ARA II</b> o medicamentos con <b>aliskireno</b> (en DM o IR grave)</p> | <p><b>Muy frecuentes: Hiperpotasemia, Insuficiencia renal. Hipotensión arterial sintomática PAS <math>&lt; 100</math> mmHg.</b> Demostró ser más hipotensor que el enalapril. En tal caso disminuir dosis o interrumpir temporalmente.</p> <p>Frecuentes: anemia, hipoglucemia, mareo, astenia, fatiga, cefalea, síncope, vértigo, hipotensión ortostática, tos, diarrea, náuseas, gastritis, fallo renal, fatiga, astenia.<br/>Poco frecuentes: angioedema.</p> |                        |             |             |  |  |  |  |   |  |

|   | <p>3. <b>Monitorización: función renal, PAS y electrolitos</b> (sobre todo K<sup>+</sup>). En general después de 7 y 14 días del inicio o aumento de dosis y posteriormente cada 3 meses.<sup>34</sup> <b>No suspender</b> el tratamiento en ingresos.</p>  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Molécula que combina</th> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis objetivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>fracciones de valsartán (V) y sacubitrilo (S).</td> <td>49-51 mg /12 h<br/><br/><i>En el caso de toma previa de IECA, se debe suspender al menos 36 h antes del inicio de SV.</i></td> <td>97/103 mg/12 h</td> </tr> </tbody> </table> | Molécula que combina   | Dosis inicial   | Dosis objetivo  | fracciones de valsartán (V) y sacubitrilo (S).            | 49-51 mg /12 h<br><br><i>En el caso de toma previa de IECA, se debe suspender al menos 36 h antes del inicio de SV.</i>   | 97/103 mg/12 h  | <p><b>Sacubitrilo:</b> inhibe neprilísina → ↑ [BNP]:<br/>-Vasodilata,<br/>-Inhibe renina,<br/>↓ Hipertrofia/fibrosis,<br/>↑ natriuresis/diuresis</p>  | <p>Se deben tener en cuenta las nuevas indicaciones, <b>véase apartado 7.3.</b></p>  |  | <p>Uso concomitante de medicamentos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (FGe &lt; 60 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>).<br/><i>*(FGe &lt; 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final, por lo que no se recomienda el uso de Entresto®. No se han llevado a cabo ensayos en pacientes con diálisis.</i></p> |  |  |
|---|---|---|--|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|
| Molécula que combina  | Dosis inicial   | Dosis objetivo  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| fracciones de valsartán (V) y sacubitrilo (S).              | 49-51 mg /12 h<br><br><i>En el caso de toma previa de IECA, se debe suspender al menos 36 h antes del inicio de SV.</i>   | 97/103 mg/12 h  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| <p><b>IVABRADINA</b></p>                                    | <p>Inicio a dosis bajas. Duplicar la dosis con un intervalo no inferior a 2 semanas. Intentar alcanzar la dosis objetivo o, si no es posible, la dosis máxima tolerada según la frecuencia cardíaca en reposo. Si esta se encuentra entre 50 y 60 latidos por minuto, se mantendrá la dosis actual. Monitorice la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el estado clínico.</p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis objetivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 mg/12 h<br/>Si &gt; 75 años, se puede empezar con 2,5 mg/12 h</td> <td>7,5 mg/12 h</td> </tr> </tbody> </table>  | Dosis inicial  | Dosis objetivo  | 5 mg/12 h<br>Si > 75 años, se puede empezar con 2,5 mg/12 h   | 7,5 mg/12 h   | <p>Inhibe la corriente If en el nodo sinoauricular. Ralentiza la frecuencia cardíaca.</p>   | <p>Ritmo <b>sinusal, sintomática</b> (NYHA II-IV), FEV1 ≤ 35% y FC ≥ 70 lpm tratados con dosis de BB, IECA (o ARA-II) y un ARM.</p>   | <p>Reduce el objetivo combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por IC (a expensas fundamentalmente de este último) Por tanto no se puede afirmar que disminuya la mortalidad.</p> | <p><b>IC grave (NYHA IV). Exacerbación de la IC</b> en curso o reciente <b>Frecuencia cardíaca &lt; 50 lpm</b> durante el tratamiento o &lt; 70 lpm previo al tratamiento.<br/><b>Disfunción hepática moderada. Retinopatía crónica</b>, incluida la retinitis pigmentosa.<br/><b>Interacciones de fármacos:</b><br/>Riesgo potencial de bradicardia e inducción de QT: BB, digoxina, verapamilo, diltiazem, amiodarona.<br/>Inhibidores muy potentes de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450: azoles fúngicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de proteasas del VIH.</p> | <p><b>Entidades CV inestables</b> (SCA, ACV/AIT, hipotensión grave).<br/><b>Disfunción hepática o renal grave.</b><br/><b>Embarazo o lactancia.</b><br/><b>Reacción alérgica conocida</b> u otra reacción adversa (farmacológica).</p> | <p><b>Trastornos oculares:</b><br/>- Muy frecuentes fenómenos luminosos (fosfenos).<br/>- Visión borrosa.<br/><b>Gastrointestinal:</b> náuseas y vómitos.<br/><b>Trastornos cardíacos:</b><br/>- Bradicardia.<br/>- FA.<br/>- BAV</p>  |  |  |
| Dosis inicial   | Dosis objetivo  |   |  |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| 5 mg/12 h<br>Si > 75 años, se puede empezar con 2,5 mg/12 h | 7,5 mg/12 h   |   |  |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| <p><b>HIDRALAZINA/<br/>NITRATO ISOSORBIDA</b></p>           | <p>No existen pruebas claras que apoyen el uso de un tratamiento combinado a dosis fijas para todos los pacientes con IC-FER.</p>   |   | <p><u>Hidralazina:</u> VD arterial<br/><br/><u>Nitrato isosorbida:</u> VD venoso</p> | <p>Adición al tratamiento convencional (IECA, BB y ARM) si NYHA III-IV con FEV &lt; 35% o &gt; 45% y dilatación Ventrículo izquierdo.</p> | <p>Reduce el riesgo de hospitalización por IC y muerte.<br/>Efecto superior en pacientes con ascendencia afroamericana.</p> |   | <p><b>Hipotensión sintomática LES</b><br/><b>Enfermedad renal grave</b></p>   | <p>Artralgias y mialgias<br/>Hipotensión arterial sintomática: considerar el ajuste en las dosis de la medicación concomitante. Si es asintomática no requiere intervención<br/>Pleuritis, pericarditis, Fiebre, Exantema súbito, Síndrome similar al lupus eritematoso sistémico</p> |   |  |  |  |  |  |
| <p><b>DIGOXINA 20</b></p>                                   | <p>No usar digoxina de forma rutinaria</p>  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis inicial</th> <th>Dosis objetivo para paciente de 60-80 Kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.125mg/día con aclaramiento de creatinina ≥30 ml / min</td> <td>0.0625 mg/día con aclaramiento de creatinina &lt;30 ml / min</td> </tr> </tbody> </table>   | Dosis inicial  | Dosis objetivo para paciente de 60-80 Kg  | 0.125mg/día con aclaramiento de creatinina ≥30 ml / min   | 0.0625 mg/día con aclaramiento de creatinina <30 ml / min | <p>Inhibe la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa aumentando la concentración intracelular de Na<sup>+</sup> que se intercambia con Calcio, provocando un efecto inótrupo positivo</p> | <p>Pacientes con IC, FA, y FC elevada a pesar del tratamiento con BB, o cuando estos no son tolerados</p>   | <p>No hay evidencia de que disminuya la mortalidad aunque si las hospitalizaciones por IC o por cualquier causa.</p>  | <p><b>Deben evitarse los niveles séricos más altos</b>, ya que están asociados con un mayor riesgo de toxicidad sin evidencia de mayor eficacia</p>  | <p><b>BAV de 2° o 3.er grado, sin marcapasos permanente</b><br/><b>Síndrome de preexcitación</b><br/><b>Evidencia previa de intolerancia a la digoxina</b></p>   | <p>Bloqueo sinoauricular y BAV<br/>Arritmias auriculares y ventriculares, especialmente en presencia de hipotensión<br/>Signos de toxicidad: confusión mental, náuseas, anorexia y trastornos visuales</p>   |  |  |
| Dosis inicial   | Dosis objetivo para paciente de 60-80 Kg  |   |  |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| 0.125mg/día con aclaramiento de creatinina ≥30 ml / min     | 0.0625 mg/día con aclaramiento de creatinina <30 ml / min   |   |  |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |

a1: receptor alfa adrenérgico tipo 1; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista del receptor mineralcorticoides; AII: angiotensina tipo 2; BAV: bloqueo auriculoventricular; BB: betabloqueante adrenérgico; BNP: péptido natriurético tipo B; b1: receptor beta adrenérgico tipo 1; Cl: cloro; Cr: creatinina; CV: cardiovascular; ECA: enzima convertidora de angiotensina; E2: efectos secundarios; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardíaca; FE: fracción de eyección; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; H2O: molécula de agua; H+: hidrogeniones; H-ISDN: hidralazina y dinitrato de isosorbida; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; INRA: inhibidor de neprilísina y el receptor de la angiotensina; K<sup>+</sup>: potasio; MCP: marcapasos; LES: lupus eritematoso sistémico; lpm: latidos por minuto; Na<sup>+</sup>: sodio; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PVY: presión venosa yugular; SCA: síndrome coronario agudo; Ur/BUN: nitrógeno ureico en la sangre; s: semanas; TFGe: tasa filtrado glomerular; VC: vasoconstrictor; VD: vasodilatador

**ANEXO II- CONCEPTOS Y DEFINICIONES.**

**ACE:** angiotensin-converting enzyme o encima convertidora de angiotensina.  
**ACCF/AHA:** American College of Cardiology Foundation y American Heart Association.  
**ACV:** accidente cerebrovascular.  
**AINEs:** antiinflamatorios no esteroides.  
**ALT:** alanina aminotransferasa.  
**Ang II o A II:** angiotensina II.  
**ARA-II:** antagonistas del receptor de la angiotensina II  
**ARM:** antagonista del receptor de mineralcorticoides.  
**ARNI:** *Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors*, comúnmente conocido como Sacubitril/valsartán.  
**AST:** aspartato aminotransferasa  
**BAV:** bloqueo auriculoventricular.  
**BB:** betabloqueantes.  
**B1:** receptor betaadrenérgico tipo 1.  
**Bil:** bilirrubina.  
**BNP:** péptido natriurético cerebral o tipo B.  
**BRI:** bloqueo rama izquierda.  
**Ca 125:** antígeno del cáncer 125.  
**Cr:** creatinina.  
**CV:** cardiovascular.  
**DAI:** desfibrilador automático implantable.  
**DFP:** Final Degree project.  
**DM2:** diabetes mellitus tipo 2.  
**EAC:** enfermedad arterial coronaria.  
**E/A:** E: llenado diastólico rápido;  
 A: tardío. Normal E/A >1.  
**ECV:** enfermedad cardiovascular.  
**ECG:** electrocardiograma.  
**E/E':** relación velocidad onda E por doppler pulsado de flujo transmitral, y la velocidad de la onda e' mediante doppler tisular del anillo mitral.  
**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
**ESC:** Sociedad Europea de Cardiología  
**ETT:** ecocardiografía transtorácica.  
**FA:** fibrilación auricular.  
**FC:** frecuencia cardíaca.  
**FEVI-r:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.  
**FEVI, FE o FEV:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
**FG:** filtrado glomerular.  
**GC:** gasto cardíaco.  
**GGTP:** gamma-glutamil transpeptidasa.  
**GMPC:** guanosín monofosfato cíclico.  
**HbA<sub>1c</sub>:** hemoglobina glicosilada.  
**HR:** hazard ratio.

**HTA:** hipertensión arterial.  
**HVI:** hipertrofia ventricular izquierda.  
**IAM:** infarto agudo miocardio.  
**ICC o IC:** insuficiencia cardíaca crónica.  
**ICA:** IC aguda.  
**IC-FEc:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada.  
**IC-FEm:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia.  
**IC-FEr:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.  
**IECA:** inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.  
**iSGLT2:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2  
**IVY:** Ingurgitación venosa yugular.  
**KCCQ:** *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.  
**MCH:** miocardiopatía hipertrófica.  
**mg:** miligramos.  
**Mm Hg:** milímetro de mercurio.  
**ms:** milisegundo.  
**NICE:** National Institute for Health and Care Excellence.  
**NT-proBNP:** fracción aminoterminal del propéptido natriurético de tipo B.  
**NYHA:** clase funcional de la New York Heart Association.  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud.  
**PA:** presión arterial.  
**PAS:** presión arterial sistólica.  
**PN:** péptido natriurético.  
**ProBNP:** propéptido natriurético tipo B.  
**PSP:** presión sistólica pulmonar  
**QRS:** ondas Q, R y S (combinación de 3 desviaciones), representación gráfica de la despolarización de los ventrículos del corazón formando una estructura picuda en el electrocardiograma.  
**RMC:** resonancia magnética cardíaca.  
**RR:** riesgo relativo  
**RS:** ritmo sinusal.  
**RVP:** resistencia vascular periférica.  
**RX:** radiografía de tórax.  
**SRAA:** sistemas de renina-angiotensina-aldosterona.  
**SIV:** ventrículo izquierdo durante sístole. **SNS:** sistema nervioso simpático (adrenérgico).  
**SV:** sacubitril/valsartán.  
**TFG:** tasa de filtrado glomerular.  
**TRC:** terapia de resincronización cardíaca **TDE:** tiempo desaceleración.  
**TTR:** transtirretina.

**TMO:** tratamiento médico óptimo.  
**VaD:** vasodilatación.  
**VC:** vasoconstricción.  
**VS:** volumen sistólico.  
**VD:** ventrículo derecho.  
**VI:** ventrículo izquierdo.  
**VE-VCO<sub>2</sub>:** relación ventilación minuto (VE) y producción de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>).

**Electrolitos**→Ca<sup>2+</sup>: calcio; H<sup>+</sup>: hidrogenión; K<sup>+</sup>: potasio;  
Mg<sup>2+</sup>: magnesio; Na<sup>+</sup>: sodio.

**Unidades de medidas**→ dl: decilitro; h: hora; Kg: kilogramo; l: litro; lpm: latidos por minuto; mg: miligramo; mmol: milimol; ms: milisegundos; pg/ml: picogram/milliliter.

### **ANEXO III: Proceso de implantación.**

El protocolo se presentará a los Servicios de Medicina Interna y/o Cardiología mediante una presentación que realizará el alumno ante los médicos adjuntos y residentes. Una vez realizada ésta, y aprobado por la Comisión de Calidad del Hospital, se procederá a colgar en la red del Hospital el protocolo para que pueda ser utilizado por todo el personal.

### **ANEXO IV: Proceso de monitoreo y evaluación.**

Los datos derivados de la aplicación del protocolo deben ser monitorizados y evaluados con el objetivo de asegurar el funcionamiento y éxito del mismo. A continuación se propone una lista de datos que sería conveniente monitorizar, pudiendo ser modificada convenientemente según considere el personal encargado de este proceso:

1. Número y porcentaje de pacientes con ICC con sacubitrilo-valsartán de inicio sin tener que esperar al fracaso del tratamiento médico óptimo.
2. Número y porcentaje de pacientes con ICC con enalapril de inicio.
3. Porcentaje de pacientes con ICC con sacubitrilo-valsartán de inicio que sufren una reagudización cardiaca (hospitalización) y muertes.
4. Número y porcentaje de pacientes con enalapril de inicio que sufren una reagudización cardiaca (hospitalización) y muertes.

Sería interesante también comparar dichos datos con los previos a la implantación del protocolo para ver si este genera cambios en los resultados para los pacientes y el sistema.

### **ANEXO V: Proceso de actualización del protocolo.**

Se ha decidido que el protocolo se revisará en primer lugar al año de su implantación con el objetivo de llevar a cabo una revisión precoz de los resultados del protocolo y, una vez realizada esta primera revisión, se realizarán las subsiguientes cada dos años.

Para ello, se creará una comisión formada por médicos especializados tanto del Servicio de Medicina Interna como del Servicio de Cardiología del Hospital de la Plana, los cuales se encargarán de:

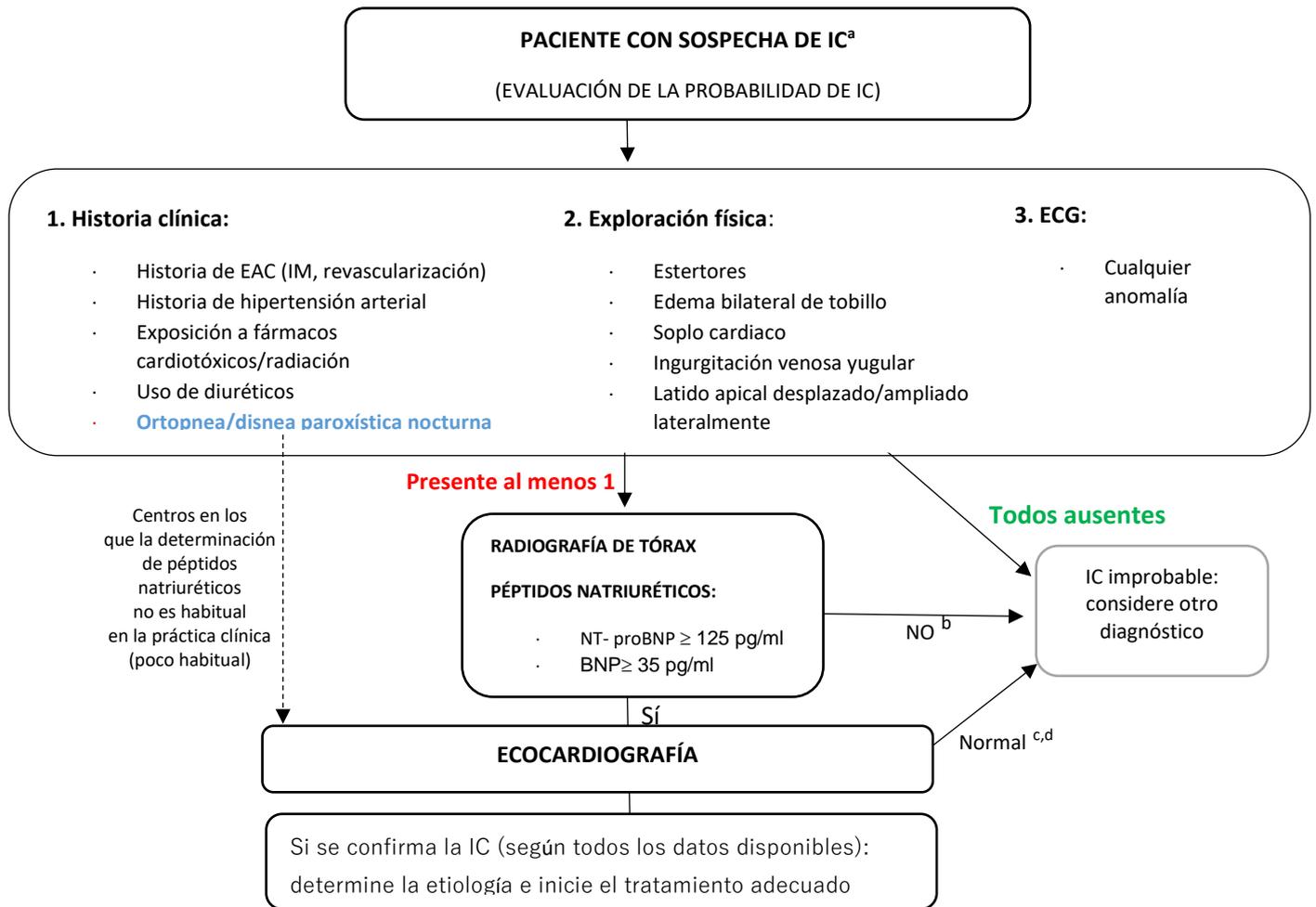
5. Evaluar en dichas revisiones los resultados obtenidos con la implantación y uso del protocolo, mediante los métodos descritos en el apartado anterior.
- Comprobar la aparición de nueva bibliografía sobre el tema y compararla en términos de evidencia a la empleada por el protocolo, siendo posible su modificación en caso de que esta última haya quedado obsoleta.
- En caso de la aparición de nueva evidencia que afecte de forma considerable a las recomendaciones del protocolo, será modificado tan pronto como sea posible, aunque no hayan pasado los dos años establecidos entre revisiones.
- Una vez valorados y realizados los cambios pertinentes, el equipo deberá escoger la siguiente fecha para la nueva actualización del protocolo.

#### **ANEXO VI: Versión reducida del protocolo.**

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo que resulta de una alteración estructural cardíaca o funcional del llenado o eyección ventricular. La IC es una enfermedad progresiva que se caracteriza por el aumento de los síntomas que conducen a hospitalizaciones repetidas, mala calidad de vida y una alta tasa de mortalidad suponiendo un elevado coste sanitario. En Europa, aproximadamente el 5% de todos los ingresos hospitalarios son debidos a IC. Aproximadamente el 40% de los pacientes con IC ingresados en el hospital son readmitidos o fallecen en el plazo de 1 año, y casi el 50% de los pacientes con IC mueren dentro de los 5 años tras el diagnóstico.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, pero es importante la utilización de pruebas complementarias que nos confirmen la anormalidad estructural o funcional cardíaca subyacente o, que por el contrario, la descarten. En la IC crónica, la disnea de esfuerzo es el síntoma más frecuente, aunque es muy inespecífico; otros síntomas más específicos que aparecen en fases más avanzadas son la ortopnea y la disnea paroxística nocturna.

A continuación, puede visualizarse el breve algoritmo diagnóstico de la insuficiencia cardíaca de presentación no aguda.



a: Paciente con sospecha de insuficiencia cardiaca de presentación no aguda.

|   |  |
|---|--|
| b: Causas de clínica de IC y concentraciones reducidas de péptidos natriuréticos.   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>· Sexo femenino</li> <li>· Obesidad</li> <li>· Edema pulmonar flash</li> <li>· Insuficiencia cardiaca de etiología proximal en el ventrículo izquierdo (insuficiencia mitral aguda, estenosis mitral)</li> <li>· Taponamiento cardiaco</li> <li>· Pericarditis constrictiva</li> </ul> |  |
| c: Volúmenes y función auriculares y ventriculares normales.  |  |
| d: Clínica de IC y péptidos elevados pero ecografía normal: considerar otras causas para la elevación de péptidos natriuréticos <sup>15</sup>   |  |
| <b>CARDIACAS</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuficiencia cardiaca</li> <li>· Síndromes coronarios agudos</li> <li>· Embolia pulmonar</li> <li>· Miocarditis</li> <li>· Hipertrofia ventricular izquierda</li> <li>· Miocardiopatía hipertrófica o restrictiva</li> </ul> |

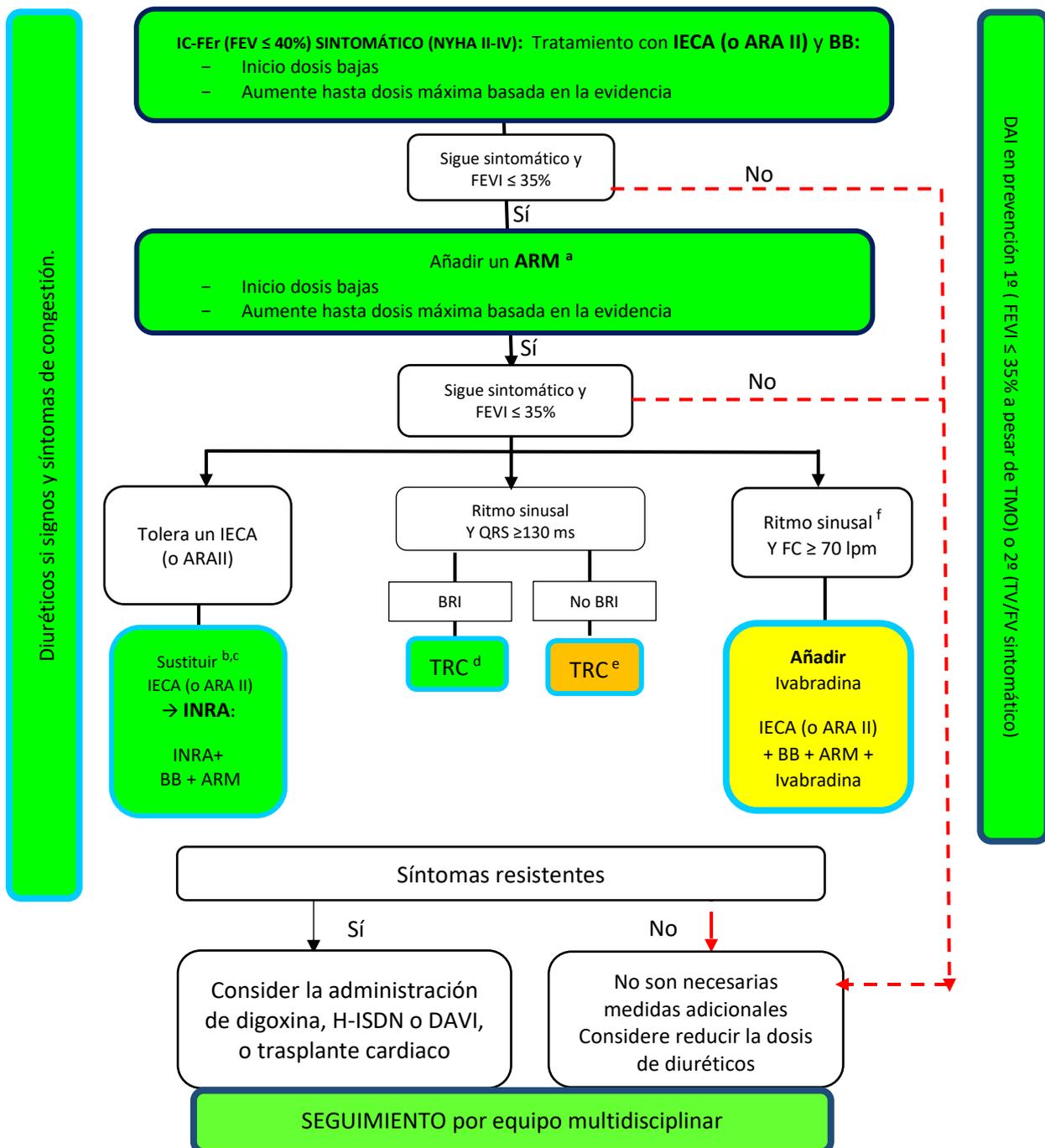
|                     |   |
|---------------------|---|
|                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Cardiopatía valvular</li> <li>· Cardiopatía congénita</li> <li>· Taquiarritmias auriculares y ventriculares</li> <li>· Contusión cardíaca</li> <li>· Cardioversión, choque por desfibrilador automático implantable.</li> <li>· Intervenciones quirúrgicas que afecten al corazón</li> <li>· Hipertensión pulmonar</li> </ul>  |
| <b>NO CARDIACAS</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Edad avanzada</li> <li>· Ictus isquémico</li> <li>· Hemorragia subaracnoidea</li> <li>· Disfunción renal</li> <li>· Disfunción hepática (principalmente cirrosis hepática con ascitis)</li> <li>· Síndrome paraneoplásico</li> <li>· Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>· Infecciones graves (incluidas neumonía y septicemia)</li> <li>· Quemaduras graves</li> <li>· Anemia</li> <li>· Anomalías metabólicas y hormonales graves (p. ej., tirotoxicosis, cetosis diabética)</li> </ul> |

*BNP: péptido natriurético de tipo B;; ECG: electrocardiograma; EAC: enfermedad arterial coronaria; IC: insuficiencia cardíaca; IM: infarto de miocardio; NT-proBNP: fracción N-terminal del pro péptido natriurético cerebral.<sup>2</sup>*

Respecto al tratamiento, disponemos generalmente de medidas no farmacológicas y farmacológicas. Por lo que respecta a los primeros, como con toda enfermedad crónica, el tratamiento de la IC requiere el planteamiento de un cambio permanente en el estilo de vida, que supone sobre todo el abandono de los hábitos de vida nocivos, como el tabaquismo y el abuso de alcohol, el seguimiento de una dieta baja en sodio adecuada y la consecución de un nivel suficiente de autocuidado. Respecto a los segundos, el tratamiento farmacológico recomendado para la IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr) incluye a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como piedra angular para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), administrados en combinación con beta-bloqueantes (BB) y/o antagonistas de la aldosterona (ARM); también llamados antagonistas de mineralocorticoides) en función de la tolerabilidad por el paciente. Por lo que respecta los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) su recomendación se limita a los pacientes que sean intolerantes a los IECA. No obstante, con el tratamiento actual, las tasas de mortalidad y morbilidad por IC siguen siendo altas. Por lo tanto, hay una necesidad médica no satisfecha de nuevas terapias para el tratamiento de la IC que puedan proporcionar una mayor reducción de la mortalidad, morbilidad y la mejora en la calidad de vida.

El nuevo desarrollo del sacubitrilo-valsartán (SV) en la IC culminó en un primer momento con el ensayo clínico PARADIGM-HF que demostró la superioridad significativa del mismo respecto al enalapril en términos de efectividad, seguridad, morbimortalidad y calidad de vida en pacientes

estables ambulatorios que previamente fueron tratados con un tratamiento médico óptimo. Pero hasta entonces no se había demostrado si el inicio directo del SV era también seguro y efectivo. En 2018/19 fueron publicados dos estudios para pacientes que tras una agudización cardíaca de novo o con IC crónica de base se les paató de inicio SV. El estudio PIONEER-HF demuestra la mayor reducción de NT-proBNP y menor riesgo de eventos adversos del inicio del SV frente al enalapril en hospitalización y el estudio TRANSITION demuestra que el inicio del SV tanto en antes del alta como después es eficaz y bien tolerado. De esta manera se abre una nueva puerta en el algoritmo terapéutico de la IC frenada por intereses económicos.



| Clase de Recomendación | Nivel de evidencia |
|------------------------|--------------------|
| I                      | A                  |
| II a                   | B                  |
| II b                   | C                  |

Algoritmo de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática y fracción de eyección reducida. El color verde indica una recomendación de clase I; el amarillo indica una recomendación de clase IIa. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista receptor de aldosterona BB: betabloqueante; BRI: bloqueo de rama izquierda; DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; H-ISDN: hidralazina y dinitrato de isosorbida; INRA: inhibidor de neprilisina y el receptor de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; RM: receptor de mineralcorticoides; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de re sincronización cardíaca; TV/FV: taquicardia ventricular, fibrilación ventricular.

<sup>a</sup> Con ingreso hospitalario por IC en los últimos 6 meses o con péptidos natriureticos elevados (BNP > 250 pg/ml o NT-proBNP > 500 pg/ml en varones y 750 pg/ml en mujeres).

<sup>b</sup> Con péptidos natriureticos plasmáticos elevados (BNP ≥ 150 pg/ml o NT-proBNP plasmático ≥ 600 pg/ml) u hospitalización por IC en los últimos 12 meses con BNP plasmático ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP plasmático ≥ 400 pg/ml.

<sup>c</sup> En dosis equivalentes a enalapril 10 mg/12 h.

<sup>d</sup> La TRC está recomendada si QRS ≥ 130 ms y BRI (en ritmo sinusal).

<sup>e</sup> Se debe considerar la TRC si QRS ≥ 130 ms sin BRI (en ritmo sinusal) o en pacientes con FA siempre que se disponga de captura biventricular (decisión individualizada).

<sup>f</sup> Con un ingreso por IC en el año anterior.

Hasta la fecha no se ha demostrado de modo convincente que ningún tratamiento reduzca la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEC o IC-FEm. Sin embargo, dado que estos pacientes suelen ser mayores y muy sintomáticos y frecuentemente tienen mala calidad de vida, un objetivo importante del tratamiento es aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Por último, y no menos importante, se debe dar especial importancia al seguimiento multidisciplinar del paciente con insuficiencia cardíaca crónica. Este último se beneficia de un seguimiento regular y de la monitorización de parámetros biomédicos para garantizar la seguridad y la optimización del tratamiento médico, además de detectar la aparición de complicaciones o el progreso de la enfermedad que podrían requerir la modificación del tratamiento. La monitorización pueden llevarla a cabo los propios pacientes durante consultas a domicilio, en consulta de atención primaria u hospitalaria, mediante monitorización a distancia con o sin dispositivos implantados o asistencia telefónica estructurada. El método óptimo de monitorización dependerá de la organización y de los recursos locales, y también de cada paciente.

## **BLOQUE 11. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES**

---

Los participantes declaran no tener intereses.

## BLOQUE 12. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Douglas L. Mann, Murali Chakinala. Insuficiencia cardíaca: fisiopatología y diagnóstico. En: A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson and J. Loscalzo. Harrison Principios de Medicina Interna: Volumen 2. 19ª Edición. MCGRAW-HILL. 2016. p. (1500-1516). Sección 4. Capítulo 279.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129.
3. Servicio de estudios epidemiológicos y estadísticas sanitarias, subdirección general de epidemiología y vigilancia de la salud. Informe técnico del sistema de información de salud pública. Situación epidemiológica de la enfermedad cardiovascular. Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Valencia, 2015.
4. Las 10 principales causas de defunción OMS [Internet]. World Health Organization. [citado 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [citado 5 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>
6. España en cifras 2018 [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://www.ine.es/prodyser/espa\\_cifras/2018/21/index.html](https://www.ine.es/prodyser/espa_cifras/2018/21/index.html)
7. Actualidad y Formación en Cardiología [Internet]. [citado 6 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.cardioteca.com/>
8. 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*. julio de 2012;33(14):1750-7.
9. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail*. Octubre de 2014;2:440-6.
10. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. Fármacos que afectan las funciones renales y cardiovasculares. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11ª Edición. MCGRAW-HILL. Iberoamericana. 2010 p.737-953.
11. Katz AM. Chapter 1 - Evolving Concepts in the Pathophysiology of Heart Failure. En: Mann DL, editor. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Second Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011 [citado 2 de abril de 2019]. p. 1-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416058953100014>
12. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen C-H, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 7 de octubre de 2015;36(38):2576-84.
13. Manzano Espinosa L, Aldudo Avilés C. Protocolos: Manual práctico de manejo integral del paciente con insuficiencia cardíaca crónica. Sociedad Española de Medicina Interna. SEMI 2018. Madrid: IMC; 4ª Edición.

14. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid; 2016. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
15. Marzal Martín D, López-Sendón Hentschel J, L Rodríguez Padial L. Proceso asistencial simplificado de la insuficiencia cardíaca. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2016.
16. Robles Gamboa C. Insuficiencia cardíaca crónica. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. junio de 2017;12(35):2100-15.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. Actualización enfocada de ACC / AHA / HFSA 2017 de la Guía de ACCF / AHA para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de 2013: un informe del Grupo de trabajo de la American College of Cardiology / American Heart Association sobre guías de práctica clínica y la Sociedad de insuficiencia cardíaca de América. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 776.
18. Anguita Sanchez M, Lambert Rodríguez JL, Bover Freire R, Comin Colet J, Crespo Leiro MG, González Vílchez F, et al. Tipología y estándares de calidad de las unidades de insuficiencia cardíaca: consenso científico de la Sociedad Española de Cardiología. Revista Española de Cardiología. 2016;69(10):940-50.
19. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 11 de septiembre de 2014;371(11):993-1004.
20. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 10 de noviembre de 2016;375(19):1868-77.
21. Área del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Manual de diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica. 2011.
22. Guía clínica de Insuficiencia cardíaca: tratamiento y seguimiento [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.fisterra-com.sangva.a17.csinet.es/guias-clinicas/insuficiencia-cardiaca/>.
23. Javier Segovia Cubero , Luis Alonso-Pulpón Rivera , Roberto Pereira Moral , Lorenzo Silva Melchor, Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2012;57:250-9 - Vol. 57 Núm.03 DOI: 10.1157/13059107.
24. Sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. [Internet]. Informe de posicionamiento terapéutico. AEMPS. PT ENTRESTO /V1/27102016. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi\\_cardiaca.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf).
25. Catálogo de medicamentos. Bot Plus. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. CARMEDIA S.L. 2018
26. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (NG106)- ClinicalKey [Internet]. [citado 5 de abril de 2019]. Disponible en: [https://www-clinicalkey-es.sangva.a17.csinet.es/#!/content/nice\\_guidelines/65-s2.0-NG106?scrollTo=%23putting-this-guideline-into-practice](https://www-clinicalkey-es.sangva.a17.csinet.es/#!/content/nice_guidelines/65-s2.0-NG106?scrollTo=%23putting-this-guideline-into-practice).
27. Stephen S Gottlieb, MD, Sharon A Hunt, Susan B Yeon, JD, FACC. Pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction. UpToDate 2019 [Internet]. [Topic updated: Dec 7, 2018; cited Feb 2019] Available from: [https://www-uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/pharmacologic-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejectionfraction?search=insuficiencia%20cardiaca&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H 17676502](https://www-uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/pharmacologic-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejectionfraction?search=insuficiencia%20cardiaca&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H 17676502).

28. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 6 de enero de 2015;131(1):54-61.
29. Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 [citado 5 de diciembre de 2018];(6). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012721.pub2/abstract>.
30. Gázquez Pérez R, Sierra Sánchez JF, Martínez López, Fraga Fuentes MD. Sacubitrilo/ valsartán para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Informe GENESIS-SEFH, octubre 2016. MADRID: SEFH (ed.), ISBN. 978-84-617-8125-6.
31. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinology*. mayo de 2017;5(5):333-40.
32. Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJV, Deschaseaux C, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*. enero de 2017;10(1).
33. Insuficiencia cardíaca - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-failure/diagnosis-treatment/drc-20373148>.
34. Mark H Drazner, MD, MSc, Stephen S Gottlieb, Susan B Yeon, JD, FACC. Use of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in heart failure with reduced ejection fraction. UpToDate 2019 [Internet]. [Topic updated: Jan 16, 2019; cited Feb 2019]. Available from: [https://www.uptodate.com.sangva.a17.csinet.es/contents/use-of-angiotensin-receptor-neprilysin-inhibitor-in-heart-failure-with-reduced-ejectionfraction?search=sacubitrilo&source=search\\_result&selected\\_title=2~26&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com.sangva.a17.csinet.es/contents/use-of-angiotensin-receptor-neprilysin-inhibitor-in-heart-failure-with-reduced-ejectionfraction?search=sacubitrilo&source=search_result&selected_title=2~26&usage_type=default&display_rank=1)
35. Manuel Anguita Sánchez y Nicolás Manito Lorite. Sacubitrilo/valsartán: un cambio de paradigma en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. *Sociedad Española de Cardiología. Monografías. Volumen 5, Número 2* Mayo 2017;5(2):1-2
36. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 13 de septiembre de 2018;379(11):1007-16.
37. Llàcer P, et al. Antígeno carbohidrato 125 en insuficiencia cardíaca. Nueva era en la monitorización y control del tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.08.020>
38. Comín-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, Cainzos-Achirica M, Badosa N, Verdú JM. Transiciones de cuidados entre insuficiencia cardíaca aguda y crónica: pasos críticos en el diseño de un modelo de atención multidisciplinaria para la prevención de la hospitalización recurrente. *Rev Esp Cardiol*. 1 de octubre de 2016;69(10):951-61.

39. Use of angiotensin II receptor blocker in heart failure with reduced ejection fraction - UpToDate [Internet]. [citado 6 de abril de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/use-of-angiotensin-ii-receptor-blocker-in-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction?search=Use%20of%20angiotensin%20II%20receptor%20blocker%20in%20heart%20failure%20with%20reduced%20ejection%20fraction&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/use-of-angiotensin-ii-receptor-blocker-in-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction?search=Use%20of%20angiotensin%20II%20receptor%20blocker%20in%20heart%20failure%20with%20reduced%20ejection%20fraction&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
40. Wilson S Colucci, MD, Stephen S Gottlieb, Susan B Yeon, JD, FACC. Overview of the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. UpToDate 2019 [Internet]. [Topic updated: Dec 5, 2018; cited Feb 2019] Available from: [https://www.uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/overview-of-the-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction?search=treatment%20heart%20failure&source=searchresult&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/overview-of-the-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction?search=treatment%20heart%20failure&source=searchresult&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
41. Wilson S Colucci, MD Shannon M Dunlay, MD, MS, Donna Mancini, Susan B Yeon, JD, FACC. UpToDate 2019 [Internet]. [Topic updated: Jun 14, 2017; cited Feb 2019] Available from: [https://www.uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-advancedheartfailure?Search=diagnosis%20heart%20failure%20chronic&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-advancedheartfailure?Search=diagnosis%20heart%20failure%20chronic&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
42. Sánchez DMA, Electo P, Fillat DÁC. Registro RECALCAR. La atención al paciente con Cardiopatía en el Sistema Nacional de Salud. Recursos, actividad y calidad asistencial informe 2018. Comité Ejecutivo de la Sociedad Española de Cardiología. :127. Disponible en: [https://secardiologia.es/images/institucional/sec-calidad/sec-recalcar/Informe\\_RECALCAR\\_201\\_Final.pdf](https://secardiologia.es/images/institucional/sec-calidad/sec-recalcar/Informe_RECALCAR_201_Final.pdf)
43. Damman K, Tang WHW, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol*. 11 de marzo de 2014;63(9):853-71.
44. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 28 de mayo de 2018;6(6):489-98.
45. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Noè A, Carr D, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):327-336.
46. Cerezo DAS. Manejo práctico de sacubitrilo-valsartán en la consulta del cardiólogo [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. [citado 24 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://secardiologia.es/clinica/publicaciones/actualidad-cardiologia-clinica/abril-2018/9427-manejo-practico-de-sacubitrilo-valsarta-n-en-la-consulta-del-cardio-logo>
47. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 7 de febrero de 2019;380(6):539-48.
48. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD003838. DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub3