REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 49. 2020
Suplemento

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en
- **Free Medical Journals**
- **IMBIOMED**
- **Latindex**
- **Lilacs**
- **Periódica UNAM**
- **Scopus**



Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de la Insuficiencia Cardíaca

- Integrando los inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina a los distintos escenarios de la insuficiencia cardíaca.

La Revista de la Federación Argentina de Cardiología, adhiere a los principios éticos del Grupo Heart.

Fundada en 1970

Editada en Buenos Aires, Argentina

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Vol. 49. 2020
SUPLEMENTO

Autoridades de la Revista

Editor Jefe
• Héctor Luciardi *(2010-a la fecha)*
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Co-Editor
• Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editor de Suplementos
• Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editores Asociados
• Luis Guzmán
UNC-Universidad Nacional de Córdoba
• Armando Pacher
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Editores Consultores
• Gianni Tognoni
Instituto Mario Negri de Milán. Italia
• Juan Badimón
Mount Sinai de Nueva York. USA

Editores Eméritos

• Fernando de la Serna *(1970-1975)*
• Horacio Cingolani *(1975-1976)*
• Osvaldo Robiolo *(1976-1982)*
• Carlos Baudino *(1982-1985)*
• Raúl Breglia *(1985-2005)*
• Luis Guzmán *(2005-2010)*

Comité Editorial Nacional

Luis Aguinaga
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Raúl Altman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Carlos Becker
UNL-Universidad Nacional del Litoral

Juan Beloscar
UNR-Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe

Mario Bendersky
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

Sofía Berman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Julio Bono
Sanatorio Allende. Córdoba

Edmundo Cabrera Fisher
CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires

Eduardo Conci
Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba

Daniel Corsiglia
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

Carlos Cuneo
Instituto de Prevención Cardiovascular. Salta

Sergio Chaín
Centro Radiológico Méndez Collado. Tucumán

Rafael Díaz
ECLA-Estudios Clínicos de LatinoAmérica

Adrián D'Ovidio
UCC-Universidad Católica de Cuyo

Eduardo Escudero
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

Fernando Faccio
UNL-Universidad Nacional del Litoral

Eduardo Farías
UNN-Universidad Nacional del Nordeste

Gabriela Feldman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Francisco Femenia
Hospital Español. Mendoza

Arturo Fernández Murga
Isntituto de Cardiología. Tucumán

Jorge Garguichevich
Sanatorio Los Arroyos. Rosario

Lilia Lobo Márquez
Isntituto de Cardiología. Tucumán

Roberto Lombardo
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Hugo Londero
Sanatorio Allende. Córdoba

Ricardo López Santi
Hospital Italiano de La Plata

Alberto Lorenzatti
Instituto Médico DAMIC. Córdoba

Stella Macín
UNN-Universidad Nacional del Nordeste

Felipe Martínez
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

José Milei
UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires

Juan Muntaner
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Marcelo Orias
Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra. Córdoba

Raúl Ortego
UNM- Universidad Nacional de Mendoza

Jorge Pasca
UBA-Universidad de Buenos Aires

Eduardo Perna
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

Sergio V. Perrone
UCA-Universidad Católica Argentina

Ricardo Pichel
UF-Universidad Favaloro. Buenos Aires

Domingo Pozzer
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

Aldo Prado
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Hugo Ramos
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

José Luis Ramos
Hospital Italiano. Rosario

Alberto Robredo
Hospital Público Materno Infantil. Salta

Ricardo Ronderos
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

José Sala
Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba

Alberto Sampaolesi
UCC-Universidad Católica de Córdoba

Felipe Somoza
Hospital Materno Neonatal. Córdoba

Walter Stoerman
CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad

Miguel Tibaldi
UCC- Universidad Católica de Córdoba

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Vol. 49. 2020
SUPLEMENTO

Comité Editorial Internacional

Juan Badimon
Mount Sinai Hospital. New York, USA

Josep Brugada
Hospital Clinic. Barcelona, España

Alain Carpentier
Free University of Brussels, ULB Belgium

Juan Chachques
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, France

Costantino Costantini
Fundación Costantino Costantini Curitiba, Brasil

Adolfo De Bold
Universidad de Ottawa. Ontario, Canadá

Alejandro De La Sierra
University of Barcelona, España

Marcelo Di Carli
Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Valentín Fuster
School of Medicine at Mount Sinai New York, USA

Mario García
Montefiore Medical Center-Albert Einstein College of Medicine, NYC, USA

Carlos García Guevara
Cardiocentro Pediátrico "William Soler", La Habana, Cuba

Mario González
Milton S. Hershey Medical Center Penn State Health, USA

Vicente Lahera
Universitat Autònoma de Barcelona, España

Robert Lang
University of Chicago hospital. Chicago, USA

Carlos Martínez Sánchez
Instituto Nacional de Cardiología, México

Alberto Morganti
University of Milan, Italia

Natesa Pandian
Tufts Medical Center - Boston, USA

Andrés Pérez Riera
Fundaçao do ABC Faculdade de Medicina, São Paulo, Brasil

Julio Sandoval Zárate
Instituto Nacional de Cardiología, México

Julia Segura
Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Gianni Tognoni
Instituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italia

Héctor Ventura
University of Queensland New Orleans, USA

Raúl Weiss
Ohio State University, USA

Comité de Honor

Raúl Breglia *(Córdoba)* · Luis de la Fuente *(Buenos Aires)* · Sergio Hauad *(Tucumán)* · Emilio Kuschnir *(Córdoba)*

Autoridades Mesa Directiva 2020

Presidente
Alberto Lorenzatti

Vicepresidente 1º
Eduardo Perna

Vicepresidente 2º
Luis Aguinaga Arrascue

Secretario
Diego Felipe Martínez

Pro-Secretario
Rodrigo Zoni

Tesorero
Mildren del Sueldo

Pro-Tesorero
Eduardo Farias

Vocales
Marcos de la Vega
Mariana Cruz
Marcela Tripolone
Santiago Vigo
Fernando Gragera

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Propiedad intelectual Nº 157282. **Gerencia Editorial:** *Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com.* **Editorial FAC:** *edifac@fac.org.ar* / **Editor:** *hectorlucasluciardi@gmail.com* / **www.revistafac.org.ar.** **Diseño:** *Mali Bernachea.* *Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.*

Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de la insuficiencia cardíaca.

• *Integrando los inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina a los distintos escenarios de la insuficiencia cardíaca.*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 5 de diciembre de 2020
Aceptado el 16 de diciembre de 2020
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación a esta presentación

Comité Ejecutivo

Eduardo R Perna (FAC)[1]; Enrique Fairman (SAC)[2]; Daniela García Brasca (FAC)[3]; Mirta Diez (SAC)[4]; Lilia Lobo Márquez (FAC)[5]; Alberto Fernández (SAC)[6]; Fabián Diez (FAC)[7]; José Luis Barisani (SAC)[8]; Felipe Martinez (FAC)[9]; Jorge Thierer (SAC)[10].

Comité de redacción

Roberto Colque (FAC)[11]; Rodolfo Pizarro (SAC)[12]; María L Coronel (FAC)[1]; Lucrecia Burgos (SAC)[4]; Cecilia Moris (FAC)[13]; Guillermo Liniado (SAC)[14]; Juan Pablo Escalante (FAC)[15]; Stella Maris Pereiro (SAC)[16]; Mariano Maydana (FAC)[17]; Oscar Salomone (SAC)[18]; Cristian Nuñez (FAC)[19]; María Florencia Renedo (SAC)[20].

Comité de revisión

Juan P Címbaro Canella (FAC)[21]; Alfredo Hirchson Prado (SAC)[22].

1 División Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J F Cabral, Corrientes. MTFAC

2 Insuficiencia Cardíaca, Clínicas Bazterrica y Santa Isabel, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

3 Hospital Italiano de Córdoba. Córdoba. MTFAC

4 Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

5 Instituto de Cardiología, Tucumán. MTFAC

6 Cardiología, Sanatorio Modelo Quilmes, Buenos Aires. MTSAC

7 Unidad Coronaria, Sanatorio Plaza y Servicio de Cardiología, Sanatorio Parque, Rosario. MTFAC

8 Área Insuficiencia Cardíaca, Hospital Presidente Perón, Avellaneda. Jefe de Unidad Coronaria, Clínica Adventista Belgrano, Buenos Aires. MTSAC

9 Universidad Nacional de Córdoba, Instituto DAMIC – Fundación Rusculleda. Córdoba. Argentina. MTFAC

10 Unidad Insuficiencia Cardíaca, CEMIC. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

11 Unidad de Cuidados Coronarios, Sanatorio Allende Cerro, Córdoba. MTFAC

12 Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

13 Servicio Cardiológico Sarmiento, Sanatorio Sarmiento, Tucuman. MTFAC

14 Área de Insuficiencia Cardíaca, Hospital General de Agudos Dr Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

15 Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario. MTFAC

16 Sección Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Complejo Médico "Churruca-Visca". Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

17 Sección Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Departamento de Cardiología, Hospital San Juan de Dios, La Plata. MTFAC

18 Hospital Privado Universitario, Instituto Universitario para las Ciencias Biomédicas. Córdoba. MTSAC

19 Servicio de Cardiología, Clínica El Castaño y Servicio de Cardiología, CIMAC, San Juan. MTFAC

20 Servicio de Insuficiencia Cardíaca, Asistencia Circulatoria Mecánica y Trasplante Cardíaco, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

21 División de Trasplante Cardíaco, Instituto de Cardiología J F Cabral, Corrientes. MTFAC

22 Departamento de Medicina, Hospital "Bernardino Rivadavia", Ciudad Autónoma de Buenos Aires. MTSAC

ÍNDICE

1. Introducción 8

2. Escenarios en insuficiencia cardíaca 8
2.1. Estadios y clase funcional 8
2.2. Función del ventrículo izquierdo 9
2.3. Puntos de contacto: el ciclo continuo de la insuficiencia cardíaca 10
2.3.1. Ambulatorio 10
2.3.2. Hospitalización 11
2.4. Situación clínica 11
2.4.1. Progresión clínica en insuficiencia cardíaca 11
2.4.2. Descompensación de insuficiencia cardíaca crónica 12
2.4.3. Insuficiencia cardíaca de nueva aparición 13
2.5. Hospitalización por IC y recorrido transicional 13
2.5.1. Admisión 14
2.5.2. Estabilización 15
2.5.3. Prealta 15
2.5.4. Seguimiento temprano 15
2.5.5. Seguimiento alejado 15
2.6. Condiciones con impacto en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca 15
2.6.1. Etiología 15
2.6.2. Diabetes 16
2.6.3. Presión arterial 16
2.6.4. Fallo renal 16
2.6.5. Edad y Fragilidad 16
2.6.6. Sexo 16
2.6.7. Aspectos logísticos y de farmacia 17

3. Estrategias de manejo en insuficiencia cardíaca 17
3.1. Recomendaciones generales 17
3.2. Insuficiencia cardíaca ambulatoria con fracción de eyección reducida (≤40%) 17
3.2.1. Tratamiento farmacológico 17
3.2.2. Evidencias con inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina 19
3.2.2.1. Disfunción ventricular asintomática 19
3.2.2.2. Insuficiencia cardíaca crónica 19
3.2.2.2.1. Efectos principales 19
3.2.2.2.2. Población tratada con dosis óptimas y subóptimas de inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina 20
3.2.2.2.3. Población sin tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina 20
3.2.2.2.4. Interacción con otros tratamientos 20
3.2.2.3. Insuficiencia cardíaca de diagnóstico reciente 20
3.2.2.4. Efecto sobre el remodelado reverso y la insuficiencia mitral 20
3.2.2.5. Uso en condiciones con impacto en el tratamiento 20
3.2.3. Tratamiento no farmacológico 22

3.3. Insuficiencia cardíaca ambulatoria con fracción de eyección >40% 22
3.3.1. Fracción de eyección de 41-49% 22
3.3.2. Tratamiento farmacológico 22
3.3.3. Evidencias con inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina 23
3.4. Hospitalización por insuficiencia cardíaca 23
3.4.1. Uso de medicación por vía oral en el paciente hospitalizado por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida descompensado 23
3.4.2. Evidencias con inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina 23
3.4.3. Tratamiento en insuficiencia cardíaca descompensada con fracción de eyección >40% 24
3.5. Insuficiencia cardíaca avanzada 24

4. Incorporación de los inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina a la estrategia terapéutica 25
4.1. Uso de inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina en los escenarios clínicos 25
4.2. Aspectos prácticos del inicio y titulación 25

5. Aspectos no resueltos. Perspectivas 27

Bibliografía 29

• ABREVIATURAS

ARM: Antagonistas del receptor mineralocorticoideo
ARNI: inhibidores de neprilisina y receptor de angiotensina
BB: Bloqueadores betaadrenérgicos
BNP: Péptido natriurético tipo B
BRA: Bloqueantes del receptor de la angiotensina
CDI: Cardio-desfibrilador implantable
CF: Clase funcional
CV: Cardiovascular
DICC: Descompensación de la IC crónica
DM: Diabetes mellitus
DM2: Diabetes mellitus tipo 2
DVIA: Disfunción del VI asintomática
FC: Frecuencia cardíaca
FE: Fracción de eyección
HIC: Hospitalización por IC
HR: Hazard ratio
IC: Insuficiencia cardíaca
IC95%: Intervalo de confianza del 95%
ICFEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
ICFEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
ICFEri: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango intermedio
ICNA: IC de nueva aparición
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
iSGLT2: Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
MBE: Medicina basada en la evidencia
NNT: Número necesario a tratar
NT-proBNP: Porción amino terminal de BNP
OR: odds ratio
PN: Péptidos natriuréticos
RRR: Reducción de riesgo relativo
S/V: Sacubitrilo/valsartán
SICA: Síndrome de IC aguda
TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado
TRC: Terapia de resincronización cardíaca
VI: Ventrículo izquierdo

• ACRÓNIMOS

ARGEN-IC: Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Aguda
CHAMP-HF: Change the Management of Patients With Heart Failure
CHARM: Candesartan in Heart Failure
CHECK-HF: Chronisch Hartfalen ESC-richtlijn Cardiologische praktijk Kwaliteitsproject HartFalen
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
EVALUATE HF: Effects of Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Mild to Moderate HF With Reduced Ejection Fraction
LIFE: LCZ696 in Hospitalized Advanced Heart Failure
OFFICE-IC-AR: Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Crónica
OPTIMIZE-HF: Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure
PARADIGM-HF: Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure
PARAGON-HF: The Prospective Comparison of ARNI [angiotensin receptor–neprilysin inhibitor] with ARB [angiotensin-receptor blockers] Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction
PARALLAX: A Randomized, Double-blind Controlled Study Comparing LCZ696 to Medical Therapy for Comorbidities in HFpEF Patients
PARAMOUNT: Prospective comparison of ARNI with ARB on. Management Of heart failUre with preserved ejectioN fraction.
PEP-CHF: Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure
PIONEER-HF: Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode
PRIME: Pharmacological Reduction of Functional, Ischemic Mitral Regurgitation
PROVE-HF: Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure
SHIFT: Systolic Heart failure treatment with If inhibitor ivabradine Trial
TITRATION: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group Study to Assess the Safety and Tolerability of Initiating LCZ696 in Heart Failure Patients Comparing Two Titration Regimens
TOPCAT: Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist
TRANSITION: A Multicenter, Randomized, Open Label, Parallel Group Study Comparing Pre-discharge and posT-discharge tReatment Initiation With LCZ696 in heArt Failure patieNtS With Reduced ejectIon-fracTion hospItalized for an Acute decOmpensation eveNt

1. INTRODUCCIÓN

Los progresos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) son continuos, pese a lo cual la enfermedad permanece como uno de los principales desafíos de la cardiología debido tanto a su prevalencia como a su decepcionante pronóstico. Se trata de un síndrome con formas clínicas heterogéneas y mecanismos fisiopatológicos diferentes que condicionan una estrategia de abordaje compleja.

La Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología han considerado necesario establecer en conjunto, lineamientos de cómo abordar el uso de ARNI en los diferentes escenarios del continuo de la IC. Estas recomendaciones no pretenden reemplazar a las actuales guías disponibles del tema, sino a partir de la evidencia disponible aportar una toma de posición basada en el juicio crítico para colaborar en las decisiones frente al paciente.

Tras varios años de estancamiento en los progresos terapéuticos, a partir del estudio **PARADIGM-HF** en el año 2014 con sacubitrilo/valsartán (S/V), nuevas alternativas superadoras generaron gran expectativa pero también la necesidad de definir cómo implementarlas ante las múltiples situaciones clínicas que la enfermedad plantea[1].

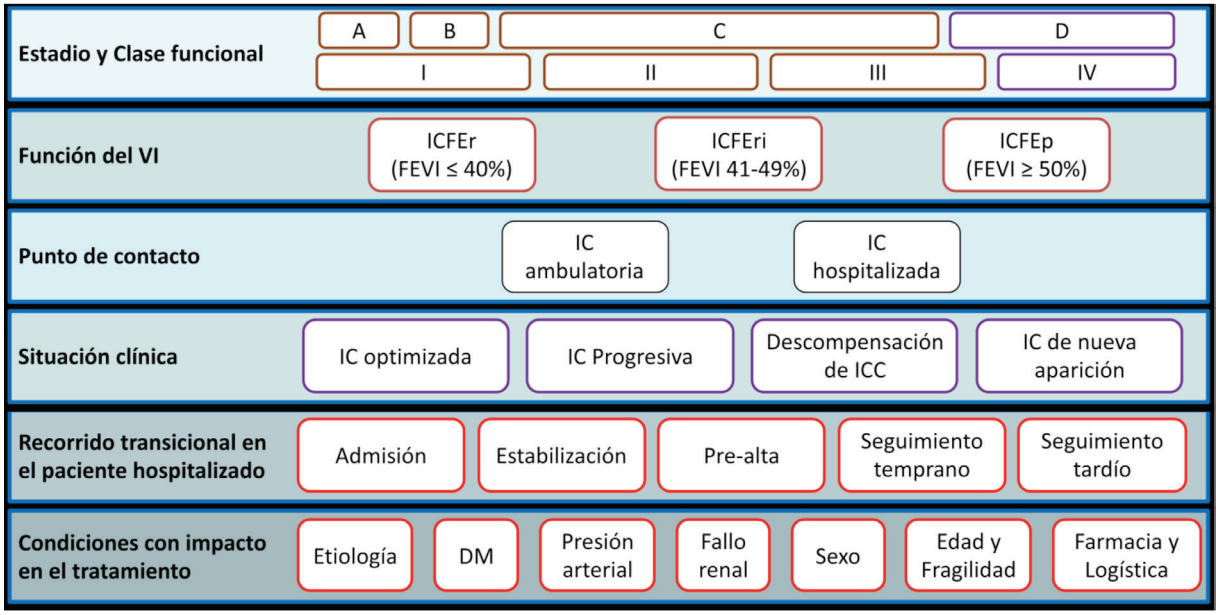
El presente documento está básicamente dividido en dos secciones. En la primera se plantean los diferentes escenarios clínicos que propone la IC, con el objeto de definir cuál es la mejor estrategia terapéutica en cada uno de ellos. *(Figura 1)* Se toman en cuenta la presentación clínica de acuerdo con el estadio y la clase funcional, la fracción de eyección y la consecuente estratificación de la IC, y la comprensión dinámica de fases recurrentes: ambulatorio-hospitalizado, que implican diferencias en los tratamientos, pero siempre orientados a la etapa posterior (prevenir la descompensación y la re-hospitalización). Una parte de esta sección está dedicada a analizar diferentes aspectos que condicionan el tratamiento y no deben soslayarse en el paciente individual: comorbilidades, estado de fragilidad, vinculación con otras enfermedades coexistentes, circunstancias que demandan plasticidad para adaptar los recursos terapéuticos a las posibilidades concretas a fin de individualizar el mejor tratamiento posible.

La segunda sección está dirigida a ordenar el tratamiento de acuerdo con los diferentes escenarios planteados. Si bien mencionamos todos los tratamientos, el objetivo es analizar en particular los criterios para integrar la indicación de S/V. En cada situación se analiza la evidencia disponible, el peso de ésta y los aspectos no resueltos. Finalmente, se proponen recomendaciones terapéuticas que esperamos sirvan como sustento para la práctica cotidiana.

2. ESCENARIOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

2.1. Estadios y clase funcional

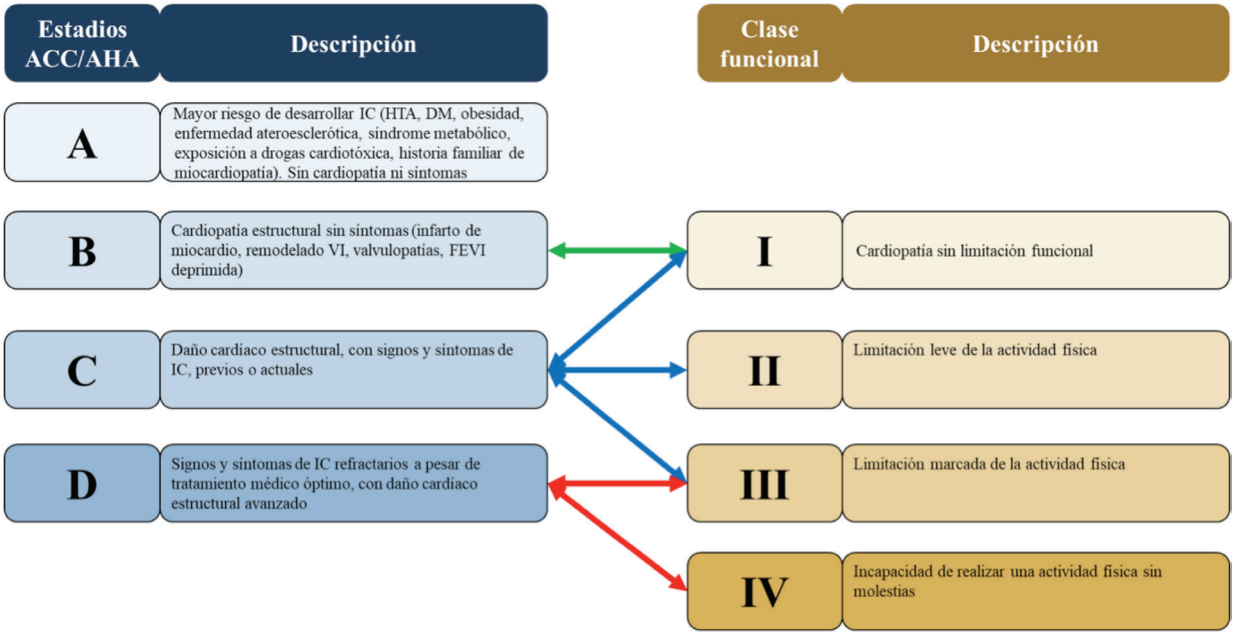
Existen diferentes formas de clasificar a la IC. Dentro de las más utilizadas se encuentran la clase funcional de la New York Heart Association (CF), los estadios de la enfermedad *(Figura 2)*, la situación clínica y la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI). La CF se emplea para describir la gravedad de los síntomas e intolerancia al ejercicio, y constituye un predictor sencillo y robusto de mortalidad [2,3].



ICFEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; **ICFEri:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en el rango intermedio; **ICFEp:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, **DM:** diabetes mellitus

---

FIGURA 1.
Escenarios en insuficiencia cardíaca.



ACC/AHA: *American College of Cardiology/American Heart Association;* **IC:** insuficiencia cardíaca; **HTA:** Hipertensión arterial; **DM:** Diabetes Mellitus; **VI:** Ventrículo izquierdo; **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FIGURA 2.
Clasificación de la insuficiencia cardíaca según estadios y clase funcional.

La clasificación de la IC en estadios propone el concepto de una enfermedad evolutiva pero que a su vez se puede prevenir, demorar su aparición o enlentecer su progresión mediante intervenciones sobre los factores de riesgo en el estadio A; con la implementación de estrategias diagnósticas y terapéuticas en la etapa de la disfunción del VI asintomática (DVIA) en el estadio B; facilitar su abordaje con estrategias terapéuticas específicas en pacientes con daño establecido y síntomas asociados en el estadio C; así como seleccionar terapias avanzadas ante síntomas persistentes y/o progresivos y severa disfunción VI a pesar de la terapia médica en el estadio D [4-6].

En la toma de decisiones terapéuticas es importante considerar que se puede avanzar a un estadio superior, pero no se regresa al previo, excepto en presencia de miocardiopatías transitorias. De tal manera, más allá de la relación inobjetable entre la gravedad de la sintomatología y la supervivencia, los estadios también marcan pronóstico. Un paciente en estadio C, aun cuando se encuentre en CF I tiene riesgo elevado de hospitalización y muerte [7]. Por ello, la aplicación simultánea de ambas clasificaciones mejorará la precisión sobre la estratificación de riesgo [8,9].

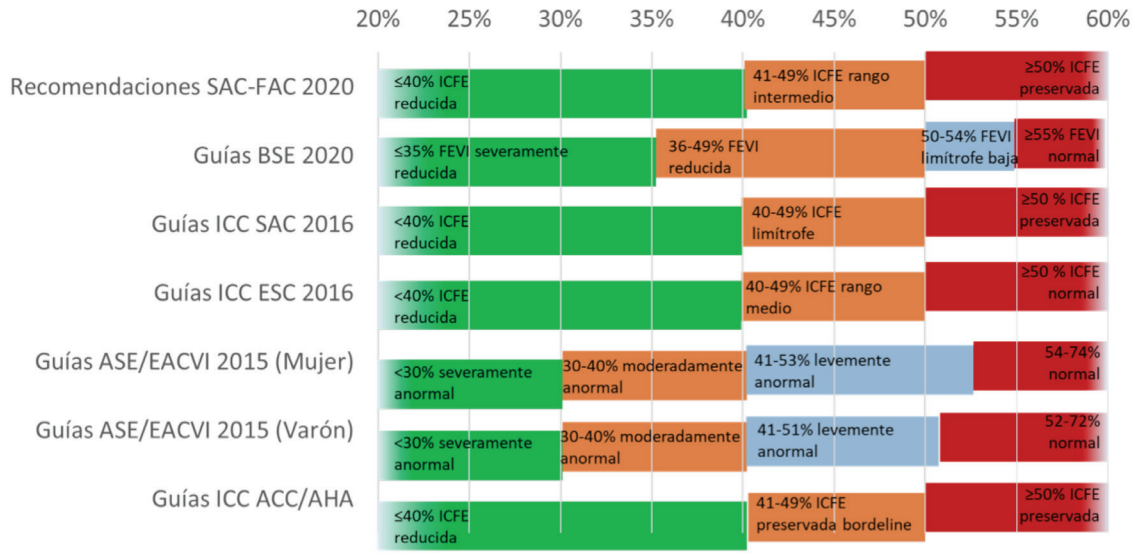
2.2. Función del ventrículo izquierdo

Clasificación de la insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo: Beneficios y limitaciones

La IC es un síndrome clínico en el que puede encontrarse un amplio espectro de anormalidades de la función cardíaca. Los síntomas y signos característicos de esta entidad pueden evidenciarse tanto en pacientes con ventrículos dilatados y contractilidad disminuida como con ventrículos pequeños y contractilidad conservada. En ambos extremos de esta diversidad fenotípica se han observado alteraciones tanto de la función sistólica como diastólica en una amplia gama de estudios de imágenes, hemodinámicos y fisiología celular, lo que desalienta la nomenclatura de falla "diastólica" o "sistólica" en la definición de la entidad [10-13].

Entendiendo estas limitaciones en la caracterización de la función ventricular, la comunidad cardiológica ha adoptado desde hace varias décadas la clasificación fenotípica de acuerdo con la medición de la FE del VI en: preservada y reducida [2,14,15]. Esta dicotomización ha sido validada por una enorme evidencia, en estudios que encuentran diferencias en la demografía, etiología, comorbilidades, pronóstico y lo que es más importante, la respuesta al tratamiento farmacológico [16-19]. Interpuesta entre ambas entidades se ha propuesto la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango intermedio (ICFEri), quedando delineadas 3 categorías de acuerdo con la fracción de eyección: reducida (≤40%), intermedia (>40%-49%) y preservada (≥50%)[14]. La prevalencia de estos fenotipos ha cambiado a lo largo del tiempo, con un incremento en la IC con FE preservada (ICFEp) a expensas de una reducción de la IC con FE reducida (ICFEr) [4,20–22].

Si bien la medición de la FE es ampliamente utilizada y necesaria para orientar la terapéutica, son conocidas sus limitaciones de acuerdo a la variabilidad inter-observador y



SAC: Sociedad Argentina de Cardiología; **FAC:** Federación Argentina de Cardiología; **BSE:** British Society of Echocardiography; **ICC:** Insuficiencia cardíaca crónica; **ESC:** *European Society of Cardiology;* **ASE/EACVI:** *American Society of Echocardiography/ European Association of Cardiovascular Imagine;* **ACC/AHA:** *American College of Cardiology/American Heart Association;* **ICFE:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección; **FEVI:** Fracción de eyección del VI.

FIGURA 3.

Esquema con las diferentes definiciones de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y su impacto en la caracterización de la insuficiencia cardíaca. (*Modificado de Hudson S et al.*[210])

el método de imagen utilizado en la medición y la propia dinámica de la función ventricular [23]. Existen variaciones en el punto de corte de los valores de FE utilizados en diferentes estudios y recomendaciones de sociedades científicas; lo que motiva actualmente una controversia sobre la nomenclatura de los fenotipos de la insuficiencia cardíaca basada en la FE. *(Figura 3)* Sumado a esto, nueva evidencia focaliza sobre un grupo de pacientes con mayor mortalidad y FE "supranormal" lo que podría configurar un nuevo fenotipo de IC [24].

En este espectro amplio, los dos extremos parecen estar bien diferenciados. Desde el punto de vista fisiopatológico los problemas del llenado ventricular prevalecen en la ICFEp y la dificultad de la eyección ventricular es más importante en la ICFEr. Estos cambios funcionales obedecen a cambios estructurales y mecanismos fisiopatológicos también diferentes, encontrándose biomarcadores mayormente relacionados a inflamación en la primera y a estrés/injuria del miocardiocito en la segunda [25,26]. Estas diferencias fisiopatológicas podrían explicar la clara evidencia científica que soporta la inhibición neurohormonal en el grupo con ICFEr y la necesidad de buscar otros mecanismos terapéuticos para los pacientes con ICFEp.

Si bien los fenotipos en los extremos de esta variable continua son diferentes, los valores de FE intermedios se encuentran en personas que tienen características fisiopatológicas relacionadas con ambos grupos y la evidencia sugiere que es un rango donde se superponen ambos estadios, pero en algunos casos se trata de una transición hacia mayor deterioro de la función ventricular [27–29], lo que explicaría la respuesta poco clara a los tratamientos validados. Sumado a las dificultades metodológicas para medir la FE, los puntos de corte para identificar a este grupo con FE en rango intermedio representan un desafío a la luz de los efectos de los inhibidores de neprilisina y receptor de angiotensina (ARNI) en esta población [30].

Con el objetivo de facilitar su aplicación en la práctica diaria, estas recomendaciones se basarán en tres fenotipos adoptados previamente: ICFEr (FEVI ≤40%), ICFEri (FEVI 41-49%) e ICFEp (FEVI ≥50%) [31]. El análisis de la evidencia respecto al uso terapéutico de los ARNI será discutido en estos grupos.

2.3. Puntos de contacto: El ciclo continuo de la insuficiencia cardíaca.

2.3.1. Ambulatorio.

La evolución de un paciente con IC representa un ciclo continuo que involucra períodos sin progresión clínica, progresión lenta, episodios de empeoramiento agudo y progresión rápida [32]. La distinción de puntos de contacto con la atención médica permitirá considerar distintas perspectivas en su manejo. *(Figura 4).*

En el escenario ambulatorio resulta desafiante el diagnóstico de IC y su etiología [33,34]. Es importante realizar la estratificación del riesgo para entender el pronóstico alejado del paciente y anticipar quienes tendrán una evolución rápida hacia formas avanzadas de la enfermedad o estadio D. También es importante el estudio de comorbilidades asociadas y valorar el requerimiento de terapéuticas avanzadas [6,35].

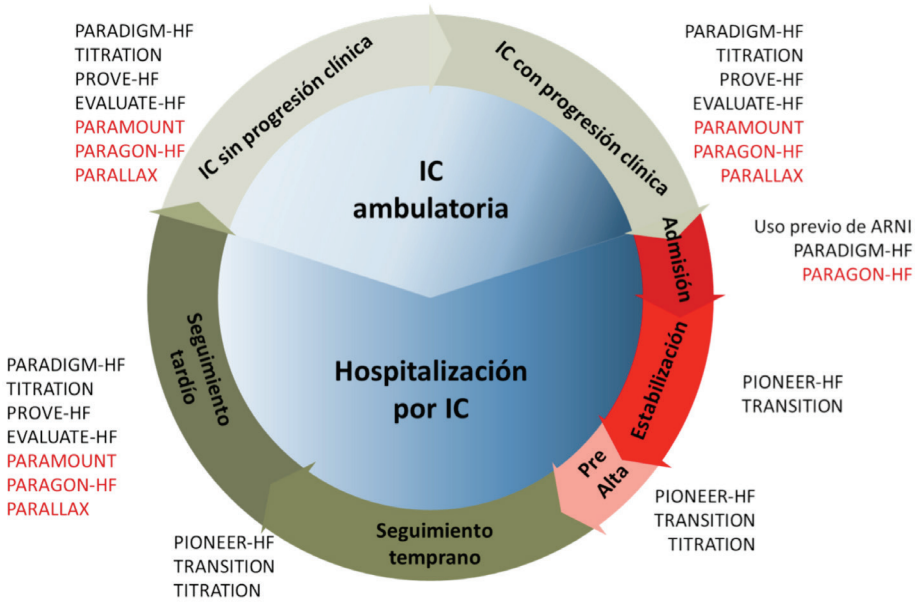


FIGURA 4.
El ciclo continuo de la insuficiencia cardíaca: puntos de contacto y el recorrido transicional durante la hospitalización, junto a los estudios que han evaluado el rol de los ARNI en ICFEr (negro), ICFEri e ICFEp (rojo).

2.3.2. Hospitalización.

Los episodios de empeoramiento agudo llevan al síndrome de IC aguda (SICA), que requieren admisión hospitalaria y, muchas veces, el manejo en áreas de cuidados intensivos [36-38] Esto lleva a una atención médica rápida dirigida a la estabilización de su cuadro clínico. La hospitalización por IC (HIC) impacta directamente en el pronóstico tanto por el alto riesgo durante la internación, como por la mayor incidencia de eventos en la etapa temprana post alta -denominada de transición- durante la cual es clave el contacto precoz [8,35,39]. La implementación de estrategias de atención durante el período de transición o fase vulnerable ha logrado reducir el número de re-hospitalizaciones y muerte por IC, mejorando también la calidad de vida [40-42].

Las unidades de IC permiten un abordaje integral y multidisciplinario y posibilitan el seguimiento continuo y organizado del paciente desde su internación, durante el período de transición y en forma ambulatoria [40,43-47]. Más recientemente, la telemedicina ha expandido la posibilidad de seguimiento a partir del monitoreo de síntomas y signos en forma diaria y la factibilidad de intervenciones del equipo de salud[48-51]. La educación sobre la importancia de la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico y sobre los signos de alarma, y la consulta médica precoz demostraron reducir las hospitalizaciones [52-54].

2.4. Situación clínica.

2.4.1. Progresión clínica en insuficiencia cardíaca.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) define la IC crónica "estable" como aquella cuyos síntomas y signos no han cambiado en el último mes. Conceptualmente existen algunos cuestionamientos a esta definición dado que el término estable tiende a invisibilizar el carácter progresivo de la enfermedad. Esta característica es fundamentalmente derivada de la activación neurohormonal. Por otro lado, es frecuente una subestimación de la sintomatología -existe menos del 50% de concordancia entre la valoración del médico y la clase funcional real-. Asimismo es frecuente mantener similar estado clínico a expensas del incremento en la dosis de diurético, que conlleva un impacto negativo sobre el pronóstico en términos de hospitalización y mortalidad [55,56]. Con un criterio basado en la terapéutica más que en el estado clínico, se ha sugerido reemplazar el término "estable" por "optimizada", para enfatizar que la adecuación del tratamiento médico recomendado por las guías es la única manera de interferir sobre la progresión de la enfermedad[55,56].

Muchas veces la progresión clínica de la IC es un proceso evolutivo lento que puede pasar inadvertido si no se lo busca activamente. Basado en la práctica habitual, es recomendable analizar modificaciones en la capacidad funcional, alteraciones en el examen físico, y variables paraclínicas, como ecocardiograma, biomarcadores, test funcionales y sistemas de puntajes validados para la estratificación del riesgo tanto en forma ambulatoria como hospitalaria [57-59]. *(Tabla 1 - Tabla 2).*

El extremo final de la progresión es la IC avanzada, etapa donde los tratamientos convencionales resultan insuficientes para controlar los síntomas, siendo necesario considerar otras terapéuticas como el tratamiento sintomático especializado, la asistencia circulatoria mecánica, el trasplante cardíaco o los cuidados paliativos. Se estima que la prevalencia oscila entre 1 al 10% de los pacientes con IC [6,55,56,60].

TABLA 1.
Principales scores validados en insuficiencia cardíaca crónica

Seattle Heart Failure Model (SHFM)[211]	Considera 20 variables que representan parámetros clínicos, terapéutica, dispositivos y laboratorio. Predice supervivencia a 1,2 y 3 años en ICFEr e ICFEp. Validación prospectiva en 6 cohortes.
Heart Failure Survival Score (HFSS)[212]	Cohorte de derivación y de validación. Modelo de estratificación de riesgo invasivo y no invasivo, incluyendo MCP isquémica, FEVI, FC reposo, PAM, MVo2, natremia, CDI y PCP. Predice supervivencia libre de eventos al año (trasplante cardíaco y/o muerte) en IC avanzada.
HF-ACTION Predictive Risk Score Model[213]	Punto final combinado primario (PFP): mortalidad o internación por cualquier causa. Punto final secundario (PFS): mortalidad por cualquier causa. La duración del ejercicio en el TECP fue el principal predictor de PFP y PFS. Predictores del PFP: KKCQ, urea, género masculino. Predictores del PFS: urea, sexo masculino, bajo IMC.
Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure Risk Score (MAGGIC)[101]	Derivado de un conjunto de registros internacionales. Incluye 13 variables: edad, sexo, DM, EPOC, TBQ, IC <18 meses, BB, IECA/BRA, CF NYHA, PAS, IMC, Cr, FEVI. La inclusión de BNP mejora capacidad pronóstica. Predice hospitalizaciones por IC o por causa CV y mortalidad por cualquier causa.
Get With the Guidelines–Heart Failure Risk Score (GWTG-HF)[214]	Considera 7 variables: edad, PAS, FC, urea, Natremia, EPOC, raza. Luego fue validado junto a otras: CF NYHA, Anemia, FA, FEVI, BNP, Cr, PCR. Predice mortalidad luego de una internación por IC con Fey reducida o preservada.
Metabolic Exercise Cardiac Kidney Indexes (MECKI)[215]	Predictor pronóstico: Hemoglobina, Natremia, MDRD, FEVI, MVo2 y VE/VCO2. Punto final compuesto de mortalidad CV o TxC en urgencia al año, 2, 3 y 4 años.
A systems BIOlogy Study to TAilored Treatment in Chronic Heart Failure (BIOSTAT-CHF)[216]	Variables demográficas, biomarcadores, proteómica y genómica. Alternativas terapéuticas ante la falta de respuesta. Predice la respuesta al tratamiento individualizado luego de la optimización.
PREDICT-HF Risk calculator[217]	Datos derivados del estudio PARADIGM-HF y validado en un ensayo clínico y un registro. Predice morbilidad y mortalidad en pacientes ambulatorios con ICFEr a 1 y 2 años. El modelo está basado en 28 variables clínicas y de laboratorio sencillas en una población actual. Posee una calculadora disponible en *http://www.predict-hf.com*
Barcelona Bio-HF Calculator[218]	Validado en PARADIGM-HF. Variables clínicas (edad, sexo, FEVI, CF NYHA, tiempo de evolución, internaciones), comorbilidades (anemia, falla renal, DM), tratamiento (BB, diuréticos, IECA/BRA, ARM, sacubitrilo/valsartán) y dispositivos (CDI, TRC). Incluye biomarcadores (BNP, TnTas, ST2). Predice mortalidad por cualquier causa, hospitalización por IC y el combinado de ambas a 5 años.

FEVIr: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida; **FEVIp:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada; **FC:** frecuencia cardíaca; **PAM:** presión arterial media; **CDI:** cardiodesfibrilador implantable; **MVo2:** consumo de oxígeno; **PCP:** presión capilar pulmonar ; **DM:** diabetes mellitus; **TBQ:** tabaquismo; **IC:** insuficiencia cardíaca; **BB:** beta bloqueantes; **IECA:** inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; **BRA:** bloqueantes receptores de angiotensina; **CF:** clase funcional; **CR:** creatinina; **PAS:** presión arterial sistólica ; **IMC:** índice de masa corporal; **FA:** fibrilación auricular; **PCR:** proteína C reactiva ; (VE/VCO2) relación ventilación/ producción dióxido de carbono ; **CV:** cardiovascular: **TxC:** trasplante cardíaco; **FEVI:** fracción de eyección ventrículo izquierdo; **ARM:** antagonistas receptores mineralocorticoides; **TRC:** terapia de resincronización cardíaca; **BNP:** péptido natriurético tipo B; **ST2:** Supresión de la tumorigenicidad-2; **TnTas:** Troponina de alta sensibilidad.

En este ciclo continuo de la IC es necesario reconocer los marcadores de deterioro progresivo, la presencia de comorbilidades [39,55,60] y estratificar adecuadamente el riesgo para detectar a la población que requiera la derivación a centros de mayor complejidad para terapias avanzadas o cuidados paliativos [39,60]. El abordaje integral del paciente con IC durante todo el espectro clínico de su evolución y la implementación de estrategias organizadas dentro de los programas de IC han demostrado un impacto no sólo en la reducción del número de internaciones y mortalidad por IC sino un aumento en la calidad de vida y capacidad funcional [6,39,55].

2.4.2. Descompensación de insuficiencia cardíaca crónica.

La descompensación de la IC crónica (DICC) es una de las formas más graves y requiere admisión hospitalaria y frecuentemente, en áreas críticas. Representa un quiebre en la evolución de la enfermedad con marcado agravamiento de su pronóstico. Económicamente el 60 % del costo de la insuficiencia cardíaca se genera durante la fase hospitalaria de la enfermedad [61-63]. La mediana de edad de estos pacientes es mayor que la de los pacientes ambulatorios y se distribuye en proporciones equivalentes entre aquellos con función ventricular deteriorada y preservada, con una estancia media de 5-10 días [34,64-66].

TABLA 2.
Principales scores validados en insuficiencia cardíaca aguda

3C-HF Score[219]	Evalúa sobrevida en IC aguda basal y luego de tratamiento. IC con FEVI preservada y deteriorada. Predice mortalidad al año por cualquier causa o trasplante en urgencia. Predictores independientes: CF NYHA III-IV, FEVI <20%, valvulopatía severa, no BB, no IECA, DM, FA, falla renal, anemia, edad avanzada, HTA.
Emergency HF Mortality Risk Grade score (EHMRG Risk Score)[220]	Predice mortalidad a 7 día en IC aguda descompensada evaluada en el DE. Estudio canadiense. Validado en cohorte española.
PROTECT prognosis model[221]	Evaluó 37 variables clínicas al ingreso por IC aguda. Predictores de mortalidad o reinternación por cualquier causa; mortalidad o reinternación por causa CV o renal y mortalidad por cualquier causa a 30 y 180 días. Urea principal predictor, 18 variables como predictores independientes. Las más utilizadas: edad, edemas, internación previa, PAS, natremia, urea, creatinina y albúmina.
OPTIME-CHF score[222]	Análisis de la población del OPTIME–CHF trial para predecir evolución. Variables: severidad de la disnea, FC, extensión de rales y congestión (IY, edema, hepatomegalia).
Get With the Guidelines–Heart Failure (GWTG-HF) Risk Score[214]	Predice mortalidad hospitalaria en IC aguda con FEVI reducida o preservada. Cohorte japonesa. Considera 7 variables: edad, PAS, FC, urea, natremia, EPOC, raza. Luego fue validado junto a otras: CF NYHA, Anemia, FA, FEVI, BNP, Cr, PCR. Predictor independiente de mortalidad por cualquier causa y eventos CV.
ADHERE[81]	Predictores de mortalidad intrahospitalaria en IC aguda descompensada. Cohorte de EE. UU. Análisis de 39 variables. Principales predictores: U > 43 mg/dl, PAS < 115 mmHg, Cr>2.7 mg/dl,
Acute Heart Failure Index (AHFI)[223]	Análisis de 21 variables en pacientes con IC aguda en el DE. Punto final primario muerte o evento no fatal (IAM, TV, shock, PCRe, ARMec o reperfusión miocárdica). Punto final secundario: muerte por cualquier causa o reinternación por IC a 30 días.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **CF:** Clase funcional; DM: diabetes; **BB:** beta bloqueantes; **IECA:** inhibidores enzima convertidora de angiotensina; **BRA:** bloqueantes receptor angiotensina; **ARM:** antagonistas receptores mineralocorticoides; **CDI:** cardiodesfibrilador implantable; **TRC:** terapia de resincronización cardíaca; **BNP:** péptido natriurético tipo B;**ST2:** Supresión de la tumorigenicidad-2; **TnTas:** Troponina de alta sensibilidad; **IC:** insuficiencia cardíaca; **PAS:** presión arterial sistólica; **HTA:** hipertensión arterial; **FA:** fibrilación auricular; **FC:** frecuencia cardíaca; **IY:** ingurgitación yugular; **Cr:** creatinina; **PCR:** proteína C reactiva; **CV:** cardiovascular; **U:** urea; **DE:** departamento de emergencia; **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **TV:** taquicardia ventricular; **PCRe:** paro cardíaco reanimado; **ARMec:** asistencia respiratoria mecánica

2.4.3. Insuficiencia cardíaca de nueva aparición.

Otra forma clínica de presentación que ocurre en 12 a 63% de las HIC es la IC de nueva aparición (ICNA) o de novo, donde se incluyen pacientes que presentan síntomas de IC por primera vez [55,67-69]. Se estima que el 30 a 58% de ellos presenta ICFEr [55].

Los factores de riesgo para la aparición de ICNA son múltiples y se requiere de un abordaje diagnóstico y etiológico exhaustivo para identificar y corregir las causas y factores precipitantes. Comparado con la DICC, tiene una evolución más benigna. Su mortalidad es aproximada al 6% a los 3 meses y al 18% al año, con una tasa de reingreso a los 3 meses de 13% y de 30% al año [6,55].

Se ha demostrado que esta población es la que más se beneficiaría con el inicio precoz de tratamiento con eficacia demostrada, debido a que se produce una reducción del potencial de recuperación miocárdica a medida que la enfermedad avanza. Al egreso de una internación por ICNA debe intentarse que el paciente reciba todos los fármacos con beneficio pronóstico demostrado al menos en dosis iniciales [58,59].

La ICNA puede presentarse también en el contacto ambulatorio, y aquellos que no precisan internación presentan una expectativa de vida 2,4 años mayor que los que requieren admisión al momento del diagnóstico [70].

2.5. Hospitalización por insuficiencia cardíaca y recorrido transicional.

La HIC representa un concepto amplio que incluye diversos SICA, que se presentan como DICC o ICNA, que requieren el tratamiento urgente, habitualmente endovenoso en un ámbito hospitalario. La HIC es un punto de inflexión en la historia del paciente con alta morbimortalidad [37,71,72].

Clínicamente se presenta con disnea o fatiga frecuentemente acompañado de signos de congestión, como rales pulmonares, edemas periféricos e ingurgitación yugular, o bajo gasto cardíaco [73-75]. En un 80% de casos, el paciente con IC que consulta a una institución de salud, suele hacerlo por el servicio de emergencia, y allí los esfuerzos deben dirigirse al correcto diagnóstico y estratificación de riesgo [64,76]. En un estudio de 50.816 pacientes, con edad media de 76,4

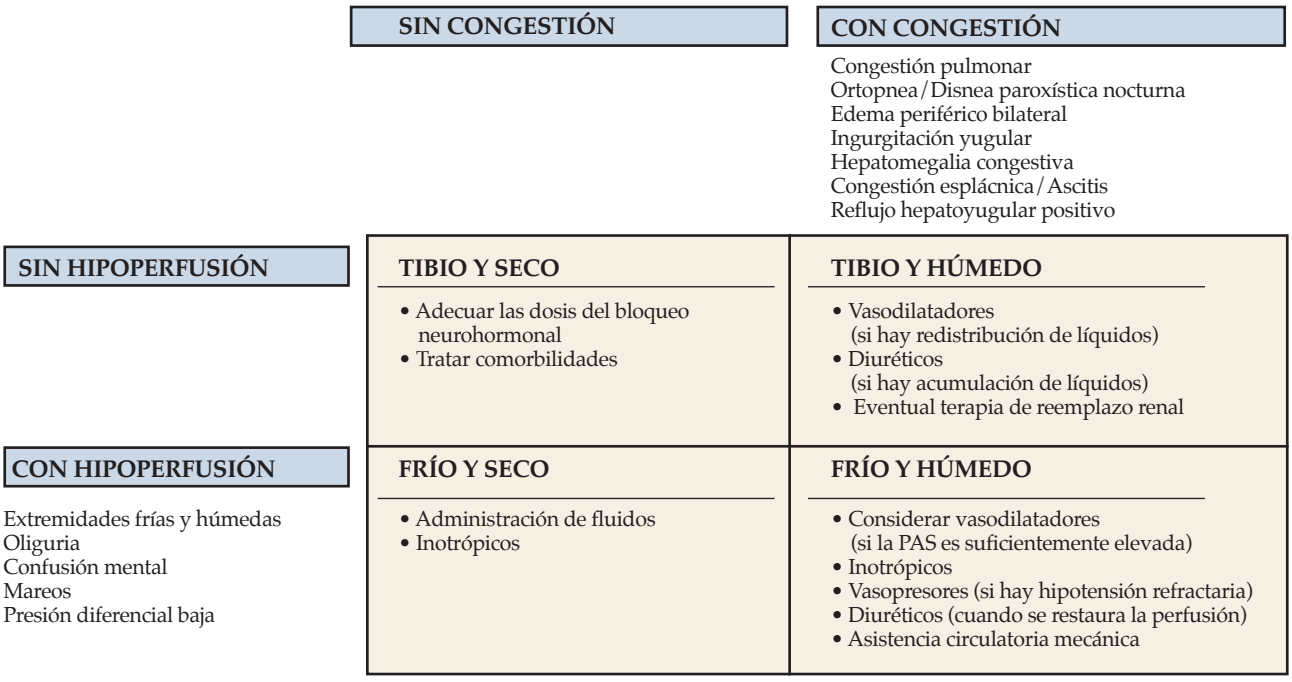


FIGURA 5.
Perfiles clínicos en insuficiencia cardíaca aguda y algoritmo terapéutico

años, que consultaron a urgencias por IC, el 31,7% fue dado de alta sin ingreso hospitalario [77]. Estos pacientes, registraron un riesgo precoz de mortalidad que resultó comparable o superior a los hospitalizados, evidenciando la necesidad de una estratificación de riesgo adecuada.

Los desencadenantes de un episodio de descompensación aguda pueden ser de origen cardiovascular: síndromes coronarios agudos, hipertensión arterial, enfermedad valvular, arritmias, tromboembolismo pulmonar agudo. Existen también causas de origen no cardiovascular como las infecciones, diabetes, anemia, insuficiencia renal. La falta de adherencia al tratamiento médico y el incumplimiento de las recomendaciones higiénico- dietéticas deben ser también consideradas. En el estudio **OPTIMIZE-HF,** dos tercios de los pacientes presentaban uno o más factores precipitantes de su internación [78]. Los más frecuentes fueron: arritmias, cardiopatía isquémica, procesos respiratorios y mala adherencia al tratamiento [78]. Independientemente de la causa subyacente o precipitante, la congestión sistémica y/o pulmonar, secundaria al aumento de las presiones de llenado del VI con o sin disminución del gasto cardíaco, es un hallazgo casi universal [73,79,80].

Independiente de la presentación de la HIC, el curso clínico podría dividirse en diversas fases: admisión, estabilización, prealta y seguimiento post-alta temprano y tardío.

2.5.1. Admisión.

La evaluación del paciente debe ser integral, con adecuado examen físico, interrogatorio, monitoreo multiparamétrico y métodos complementarios (biomarcadores cardíacos, electrocardiograma y métodos de imágenes) para evitar errores diagnósticos [2,37,38,74,81].

Se han identificado variables asociadas con mal pronóstico, siendo la edad avanzada, las internaciones previas por IC, el deterioro de la función renal, los péptidos natriuréticos elevados y la presión arterial baja las más relevantes[57,82]. El retraso en el diagnóstico de SICA y la demora inicial en el tiempo al tratamiento conllevan una peor evolución [83]. Actuando precozmente se intentará limitar el daño cardíaco, renal y hepático, y prevenir la tromboembolia pulmonar aguda. Tras el diagnóstico, el tratamiento será endovenoso con diuréticos únicamente o en combinación con vasodilatadores y/o inotrópicos dependiendo del perfil clínico de ingreso. *(Figura 5)*

Se pueden presentar entonces, diferentes escenarios que requieran estrategias de manejo y abordajes terapéuticos personalizados. La mayoría de los SICA se presentan con perfil clínico tipo B (húmedos/tibios) por lo que el objetivo principal de las intervenciones terapéuticas se orienta a conseguir la descongestión clínica y hemodinámica [62,73,80,84]. Obtener ambas impacta en los resultados, pero es importante remarcar que los síntomas de congestión suelen desaparecer antes que los signos, y ambos antes que la congestión hemodinámica, de modo que una guía terapéutica exclusiva por indicadores clínicos hará detener el proceso de descongestión antes de lo indicado [85]. La disminución del peso corporal, como dato aislado, no se ha asociado a mejor evolución [86]. La disminución de los niveles de péptidos natriuréticos (PN) (péptido natriurético tipo B [BNP] y porción amino terminal de BNP [NT-proBNP]) se asocia a una diuresis efectiva y una reducción en sus niveles mayor

al 30% al alta con respecto al valor de ingreso, se ha relacionado con mejor pronóstico [87].

2.5.2. Estabilización.

Los principales objetivos durante una internación son definir la etiología, la detección de factores desencadenantes, evaluación de comorbilidades, la descongestión y compensación clínica, y la optimización del tratamiento médico según las guías y tolerancia [6,39,55,58,59].

El paciente hospitalizado puede después seguir diferentes trayectorias: recuperarse de las alteraciones estructurales y funcionales; mejorar y estabilizar el cuadro clínico; o progresar a IC avanzada. Los determinantes hacia una u otra evolución son múltiples y aún no han sido del todo dilucidados [88].

2.5.3. Prealta.

Obtener la estabilidad hemodinámica y alcanzar el estado de euvolemia darán paso a lo que se conoce como proceso de transición. Este proceso, comienza en la misma hospitalización, una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica y cuando ya no se precisa la medicación endovenosa, y continúa por un mínimo de 30 días posteriores al alta [86,89].

La transición es un proceso asistencial organizado y coordinado, basado en una atención individualizada y en la optimización terapéutica personalizada, y sus objetivos son evitar nuevas hospitalizaciones y mejorar el pronóstico de la IC [35,41,43,55]. El alta institucional debe ser planificada, brindando el tiempo necesario para la educación del paciente y su familia, la comprensión de la toma correcta de la medicación, la entrega de material informativo con pautas de alarma para prevenir una posible descompensación y la programación de visitas. Es importante la participación del personal de enfermería en todo el proceso [40,41,90-92]. Una comunicación telefónica a las 48-72 horas del egreso y una visita programada a los 7-10 días han demostrado reducir en forma significativa el número de re-internaciones por IC [39,55,93].

Los principales objetivos médicos y consejos para preparar el alta hospitalaria son: [14,38,94].

- Resolución (o mejoría) de los signos y síntomas de IC
- Recibir medicación oral
- Tener una función renal estable al menos las 24 horas previas al alta
- Dosaje de PN al alta (de encontrarse disponible)
- Registrar el peso al alta
- Revisar el resto de la medicación y comorbilidades
- Brindar información personalizada
- Planear un seguimiento precoz (a los 7-10 días) por cardiología
- Evaluar la inclusión en un programa de seguimiento especializado en IC

Considerando el elevado riesgo posterior al alta, se recomienda dentro de las primeras 48-72 horas un primer contacto telefónico para confirmar que tanto el paciente como el acompañante o cuidador, han comprendido las indicaciones brindadas [39,95,96].

2.5.4. Seguimiento temprano.

El siguiente componente del proceso de transición, es una cita precoz para la primera visita presencial programada a fin de evaluar la presencia de congestión, estabilidad hemodinámica, función renal y electrolitos, régimen terapéutico, comprensión del mismo y adherencia [35]. La transición culmina cuando el paciente, tras un seguimiento de al menos 30 días presenta: [35,55].

- Ausencia de progresión de síntomas congestivos
- Estabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica ≥100 mmHg y frecuencia cardíaca <70 lpm en pacientes con ritmo sinusal), sin síntomas y/o signos de congestión y/o hipoperfusión
- Función renal y electrolitos estables
- Conocimientos en autocuidado, signos de alarma y adherencia terapéutica
- En pacientes con ICFEr las dosis de fármacos con impacto pronóstico deberían ajustarse a la evidencia según tolerancia.

2.5.5. Seguimiento alejado.

Una vez superada la HIC, uno de los problemas residuales más relevantes es la tasa elevada de re-hospitalizaciones por IC y mortalidad. La fase de seguimiento temprano representa el período más vulnerable, con un riesgo de readmisiones por IC del 30%; dentro de los 60 días luego del alta se estima que uno cada dos pacientes será readmitido[97]. Esta situación, cercana al 20% en el primer mes y al 50% a 6 meses, se asocia a una mortalidad hospitalaria de 4-10% y de 20-40% al año [98]. El 50% de las re-internaciones por IC son debidas a causas cardiovasculares mientras que en el resto de los casos se deben a la presencia de comorbilidades[6,39,55,93]. Se estima que alrededor del 75% de las re-internaciones pueden ser prevenidas [39,55].

Las re-internaciones por IC se deben en la mayor parte de los casos a la presencia de signos congestivos. En algunos pacientes, el monitoreo hemodinámico ambulatorio mediante dispositivos electrónicos implantables constituye una herramienta complementaria útil para anticipar los cambios hemodinámicos que anteceden a una descompensación e implementar los ajustes necesarios [39,49,93,99].

Dentro de los factores asociados a una re-internación se encuentran el tratamiento incompleto al egreso, el alta apresurada con compensación incompleta y persistencia de congestión, falta de coordinación y comunicación entre los servicios involucrados y la dificultad para un contacto médico en forma temprana. Los factores psicosociales y socioeconómicos junto a la mala adherencia y falta de educación también se relacionan a un mayor riesgo de re-internación.

2.6. Condiciones con impacto en el tratamiento.

2.6.1. Etiología.

La IC tiene diferentes etiologías que es imperativo identificar dado que intervenir sobre la causa puede modificar el curso de la enfermedad e incluso revertirla con significativo impacto en el pronóstico.

La enfermedad coronaria es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca, tanto en registros nacionales e internacionales como en ensayos clínico y debe considerarse en todos los casos [66,71,100]. También deben descartarse otras etiologías potencialmente corregibles como valvulopatías. En otros casos, los tratamientos pueden ser específicos como en la miocardiopatía amiloidótica. El pronóstico y la decisión terapéutica a largo plazo también pueden ser diferente ante causas potencialmente recuperables como por ejemplo la IC post miocarditis o la IC causada por el consumo de alcohol o cardiotoxicidad de drogas antineoplásicas.

2.6.2. Diabetes.

La estrecha vinculación epidemiológica y fisiopatológica entre la diabetes mellitus (DM) y la IC determinan que siempre ante la presencia individual de una de ambas deba descartarse la otra enfermedad.

La presencia de IC condiciona el tratamiento de la DM, en cuanto a los objetivos terapéuticos y los fármacos a utilizar. Existen drogas contraindicadas como las glitazonas o la saxagliptina y drogas recomendadas como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Por otro lado la mayor vulnerabilidad de los pacientes limita la intensidad del tratamiento hipoglucemiante [31].

Desde la perspectiva de la IC, la presencia de DM, compromete seriamente su pronóstico y complejiza la optimización de los tratamientos efectivos por menor tolerancia a los mismos y la asociación con otras comorbilidades [101,102].

2.6.3. Presión arterial.

La presión arterial probablemente es la variable con mayor impacto en el pronóstico y el tratamiento farmacológico de la IC. Mientras que la hipertensión es reconocida como un factor de riesgo para evolucionar a la IC, la hipotensión arterial es un marcador pronóstico importante en la mayoría de los sistemas de puntaje [103,104]. La mayoría de las drogas beneficiosas en los pacientes con ICFEr son también antihipertensivas y muchos de estos pacientes tienden a la hipotensión. Por otro lado, las dosis objetivo demostradas por la evidencia son elevadas por lo que alcanzar las dosis plenas de todas las drogas se transforma en un desafío terapéutico y hace necesario un manejo artesanal en la etapa de titulación. En el registro **CHECK-HF,** los pacientes con ICFEr con menor presión arterial recibieron más drogas para IC pero a menor dosis que la evidencia publicada [105]. Es recomendable persistir en alcanzar el objetivo terapéutico, pero manteniendo la flexibilidad para prevenir o superar las potenciales complicaciones.

Por otro lado, la presión arterial al ingreso está asociada de manera inversa con el riesgo de morbi-mortalidad en pacientes admitidos por SICA, y esto ocurre por igual en aquellos con función sistólica del VI preservada o reducida[106-108].

2.6.4. Fallo renal.

No es posible pensar en IC sin considerar la función renal. El deterioro de la función renal está asociado con un incremento del riesgo de evolución adversa en IC, y su rol pronóstico es comparable a la FE del VI [109]. A largo plazo, alguna de las drogas que modulan los mecanismos neurohormonales, como es el caso del S/V, enlentece la progresión de la disfunción renal [110]. Sin embargo, es frecuente que al iniciar el tratamiento el filtrado glomerular se reduzca tanto en la fase ambulatoria como durante la internación. La interpretación fisiopatológica de esta reducción es fundamental para determinar la continuidad del tratamiento. Descartar hipovolemia, nefrotoxicidad y también evaluar complicaciones como la hiperkalemia es necesaria para poder adoptar una actitud permisiva y con un criterio dinámico y un seguimiento muy cercano para no discontinuar el tratamiento.

2.6.5. Edad y Fragilidad.

La IC es una enfermedad que progresa en severidad con la edad; tanto la mortalidad como la HIC se incrementan con el envejecimiento. La fragilidad es común en pacientes de edad avanzada con IC con una prevalencia entre 15 a 51%, lo que se relaciona con aumento de hospitalización y mortalidad [111-113]. Tanto la fragilidad física como la IC comparten características y tienen relación con las comorbilidades. Los pacientes frágiles tienen peores resultados clínicos y peor calidad de vida en IC.

La coexistencia de deterioro cognitivo y fragilidad física mostró peores resultados en re-hospitalización y mortalidad [114]. Debe considerarse la fragilidad para la valoración de los pacientes con IC, siendo recomendable la utilización de estrategias multidisciplinarias [115].

2.6.6. Sexo.

El riesgo de desarrollar IC es similar en hombres y mujeres a lo largo de la vida. Mientras que la ICFEr afecta a hombres y mujeres, con un predominio en el sexo masculino, la ICFEp es el fenotipo predominante en el sexo femenino, representando más del 50% de las personas afectadas en este grupo. Diferencias intrínsecas al sexo y factores epidemiológicos contribuyen a la ocurrencia de estos hallazgos [116].

En los ensayos farmacológicos en IC existe en general una proporción de 3 hombres por cada mujer incluida [117]. Aunque los resultados muestran la misma tendencia en ambos sexos, los intervalos de confianza son más estrechos en los hombres. Sin embargo, las intervenciones terapéuticas no deberían ser diferentes entre ambos.

El registro **CHECK-HF** reportó que las mujeres reciben menos frecuentemente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y más bloqueadores beta-adrenérgicos (BB) que los hombres, pero con pequeña diferencias en las dosis recomendadas [118].

2.6.7. Aspectos logísticos y de farmacia.
Polifarmacia.

La polifarmacia es frecuente en pacientes mayores de 65 años. Un estudio reciente informa que el 84% de los adultos mayores con IC consumen al menos 5 medicamentos y casi la mitad, más de 10 fármacos, situación que va en aumento sobre todo a expensas de medicación no cardiovascular y no relacionada con la IC sino con comorbilidades [119]. Entre los factores que conducen a la polifarmacia se debe considerar que hasta 60% de los pacientes tiene cinco o más comorbilidades y el hecho que existen diferentes médicos involucrados en la atención. Un enfoque para ayudar a reducir la polifarmacia es "desprescribir" los medicamentos innecesarios o inapropiados [120].

Inercia y uso óptimo de drogas para IC

La inercia clínica es definida por la falta de intensificación del tratamiento en un paciente que no ha logrado los objetivos basados en las recomendaciones de guías, y es uno de los principales factores en el control inadecuado de diversas enfermedades crónicas, incluyendo la IC. Los factores que contribuyen a la inercia clínica incluyen al médico en el 50% de los casos, al paciente en el 30% y el sistema de salud en el 20% [121]. La inercia médica juega un rol importante en el limitado impacto del tratamiento respecto a la sobrevida observada en los registros. El 37% de los médicos no prescriben el tratamiento recomendado por las guías, pero también existe la ausencia de adherencia de los pacientes, expresada por el hecho que solo el 63% fueron adecuadamente adherentes [66,122].

Datos de registros internacionales muestran que el uso adecuado de drogas con evidencia demostrada en IC, así como lograr dosis óptimas de las mismas, están asociados a menor riesgo de HIC y mortalidad [54,123]. Sin embargo, esta evidencia no se ha trasladado eficientemente a la práctica clínica [124,125].

Accesibilidad

Si bien no existe una definición universal de acceso a la medicación, se han descripto cinco dominios involucrados: disponibilidad (relación entre el tipo y calidad de medicina requerida y brindada), asequibilidad del usuario para pagar la medicación, accesibilidad al tratamiento cuando lo necesita, aceptabilidad en el mundo real y de manera apropiada y calidad de estándares aprobados por las entidades regulatorias [126]. Esto implica desde el rol de las agencias nacionales en facilitar la aprobación y control de medicamentes de alta calidad y costo accesible, hasta las limitaciones socioeconómicas para adquirir y mantener un tratamiento adecuado. De tal manera, existen múltiples barreras para el uso adecuado de drogas en diversas enfermedades cardiovasculares, incluyendo la IC, y la situación se agrava en países de bajos y medianos ingresos [44,127]. Sin dudas, mejorar el acceso a estas medicaciones constituye una estrategia clave que debe ser tenida en cuenta para reducir la morbimortalidad.

3. ESTRATEGIAS DE MANEJO EN INSUFICIENCIA CARDIACA

3.1. Recomendaciones generales

La etapa ambulatoria de la IC es un período de progresión lenta, que puede transcurrir aún sin traducción clínica y relativamente baja tasa de eventos. Sin embargo, pese a esta relativa estabilidad no debe detenerse la optimización de la medicina basada en la evidencia (MBE), particularmente en ICFEr. Es en este período donde también se busca reforzar las medidas higiénico-dietéticas, el manejo de las comorbilidades, la educación del paciente y su familia, estimular la adherencia al tratamiento y fomentar la rehabilitación cardiopulmonar controlada y supervisada [2].

En esta etapa resulta de gran importancia el monitoreo en búsqueda de congestión, utilizando medios clínicos, imágenes y biomarcadores. Intervenciones oportunas frente a hallazgos positivos permiten prevenir descompensaciones. Se debe analizar el riesgo de muerte súbita y tratar de prevenirla. Esto implica no sólo un óptimo tratamiento farmacológico y eléctrico, sino también descartar factores que predispongan o gatillen este evento.

En definitiva, los puntos clave en este periodo son:

- Medidas higiénico-dietéticas
- Monitoreo frecuente (presencial- telemonitoreo).
- Optimización de la terapia basada en evidencia y ajuste dinámico del régimen diurético
- Estimular y controlar la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico.
- Educación sobre la enfermedad, medidas de automonitoreo y autocuidado
- Identificación y manejo de las comorbilidades.
- Plan de vacunación anual.
- Estratificar el riesgo de muerte súbita
- Diseñar un plan de seguimiento personalizado.

3.2. Insuficiencia cardíaca ambulatoria con fracción de eyección reducida (≤40%)

3.2.1. Tratamiento farmacológico

Diuréticos

Los diuréticos están indicados (dosis mínima eficaz) para la prevención y tratamiento de los síntomas de congestión, independientemente de la FE del VI.[6] No existen ensayos clínicos que demuestren reducción de la mortalidad. Puede ser necesario reducir su dosis al incorporar al tratamiento S/V e iSGLT2 por riesgo de diuresis excesiva e hipotensión, pero en la mayor parte de los casos en los estudios aleatorizados se ha mantenido la dosis previamente instituida [31]. *(Tabla 3)*

Inhibidores del sistema renina angiotensina

Los beneficios en términos de morbimortalidad de la inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA) con IECA y bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) en ICFEr han sido ampliamente demostrados en los ensayos clínicos y están recomendados por las guías [15,128,129]. No obstante, en el

TABLA 3.
Recomendaciones de tratamiento farmacológico (excepto ARNI) de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Se recomienda la prescripción de **diuréticos** (dosis mínima eficaz) en pacientes con ICFEr, ICFEri e ICFEp con signos y/o síntomas de congestión, para mejorar los síntomas.
Los **IECA/BRA** están indicados en pacientes con ICFEr sintomática, para reducir el riesgo de muerte y de hospitalización por IC, cuando no pueden recibir ARNI
Los **IECA** están indicados en pacientes asintomáticos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.
En los pacientes con ICFEri (40-49%) podrían considerarse los **BRA o IECA** con la finalidad de reducir las hospitalizaciones.
En los pacientes con hipertensión arterial con ICFEp, la presión arterial sistólica y diastólica debe ser controlada, para lo cual se recomienda la prescripción de **IECA o BRA.**
En los pacientes normotensos con ICFEp podrían considerarse los **BRA** con la finalidad de reducir las hospitalizaciones.
Los **ARM** están indicados en pacientes con ICFEr sintomática, para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por IC.
Los **ARM** podrían considerarse para pacientes con ICFEri sintomática, sin contraindicaciones, para reducir el riesgo del punto final combinado de muerte CV y hospitalización por IC.
Los **betabloqueantes** están indicados en pacientes con ICFEr, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.
Los **betabloqueantes** podrían considerarse en pacientes con ICFEri sintomática, con ritmo sinusal, para reducir el riesgo de muerte CV y hospitalización por IC.
Los **inhibidores SGLT2** están indicados en pacientes con ICFEr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte, independiente de la presencia de DM
Se recomienda el uso de **ivabradina** en pacientes con ICFEr sintomática, en ritmo sinusal, con una FC en reposo >70 lpm, a pesar del tratamiento con betabloqueantes, para reducir el riesgo combinado de hospitalización y muerte por IC.
En pacientes con IC y FA con FC no controlada, a pesar del tratamiento con betabloqueantes, puede considerarse la asociación de **digoxina**.

ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; **ARNI:** inhibidores de los receptores de angiotensina y neprilisina; **IECA:** inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; **BRA:** bloqueadores de receptores de angiotensina; **IC:** insuficiencia cardíaca; **ARM:** antagonistas de los receptores mineralocorticoides; **CV:** cardiovascular; **FE:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **SGLT2:** cotransportador sodio-glucosa tipo 2; **FA:** fibrilación auricular; **FC:** frecuencia cardíaca; **lpm:** latidos por minuto; **DM:** diabetes mellitus

estudio **PARADIGM-HF,** el enalapril resultó inferior al S/V en reducir la mortalidad cardiovascular (CV) y las HIC[1].

En base a estos resultados, en los pacientes con ICFEr ya tratados con IECA o BRA se recomienda reemplazarlos por S/V con el objetivo de reducir las hospitalizaciones y la mortalidad [99]. *(Tabla 3)*

Antagonistas de receptores de mineralocorticoides

En la ICFEr los antagonistas del receptor mineralocorticoideo (ARM) reducen la mortalidad total, mortalidad CV y hospitalización por IC [6,15].

El riesgo de hiperkalemia y deterioro de la función renal es dosis dependiente y puede incrementarse en pacientes con DM y enfermedad renal tratados con inhibidores del SRA. La asociación de ARM y S/V tiene menor riesgo de hiperkalemia que la asociación ARM-inhibidores del SRA [15,130]. *(Tabla 3)*

Betabloqueantes

Los BB son efectivos en reducir mortalidad total, con impacto en la mortalidad cardiovascular y muerte súbita. También reducen la hospitalización y mejoran la capacidad de ejercicio y la función ventricular [6,15]. *(Tabla 3)*

Gliflozinas

Dos grandes estudios y un metaanálisis demostraron el beneficio de los iSGLT2 en pacientes con ICFEr en términos de reducción de la mortalidad cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca [131-133]. Este beneficio es independiente del resto del tratamiento que los pacientes se encuentren recibiendo y de la presencia de DM2. *(Tabla 3)*

Ivabradina

La ivabradina es un inhibidor de los canales If del nódulo sinusal que disminuye la frecuencia cardíaca (FC) sin ocasionar efectos hemodinámicos. En el estudio SHIFT, la iva-

TABLA 4.
Resumen de los ensayos aleatorizados de sacubitrilo-valsartán en pacientes con ICFEr

Tema	Estudio	Año	Características	Número de pacientes	Intervención	Comparador	Punto final primario	Seguimiento
ICFEr crónica	PARADIGM-HF [1]	2014	CF II-IV, FEVI ≤40%, PN elevados	8399	S/V	Enalapril	Muerte CV o 1° HIC	27 meses
	TITRATION [140]	2016	CF II-IV, FEVI ≤ 35%	498	Régimen condensado	Régimen conservador	Eventos adversos preespecificados (hipotensión, disfunción renal, hiperpotasemia, angioedema)	12 semanas
	EVALUATE-HF [136]	2019	CF II-IV, FEVI ≤ 40%, Hipertensión arterial	464	S/V	Enalapril	Impedancia aórtica	12 semanas
ICFEr con IM funcional	PRIME [148]	2019	CF II-IV, FEVI 25%–50%, IM funcional crónica (AORE> 0,1 cm2 a pesar de 6 meses de bloqueador de SRA y BB)	118	S/V	Valsartán	Cambios en el AORE	12 meses
IC aguda	PIONEER-HF [137]	2019	HIC; FEVI ≤ 40%, PN elevados	881	S/V	Enalapril	Cambio promediado en el tiempo de NT-proBNP	8 semanas
	TRANSITION [200]	2019	CF II-IV, FEVI ≤ 40%, HIC	1002	Inicio S/V prealta hospitalaria	Inicio S/V post alta hospitalaria	Dosis objetivo de S/V de 97/103 mg dos veces al día	10 semanas

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **CF:** Clase funcional; **S/V:** Sacubitrilo/Valsartán; **CV:** Cardiovascular; **HIC:** Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca; **PN:** Péptidos natriuréticos. **IM:** Insuficiencia mitral. **AORE:** Área del orificio regurgitante efectivo. **ICAD:** Insuficiencia cardíaca aguda descompensada

bradina redujo el punto final primario combinado de muerte CV y HIC en pacientes con ICFEr, ritmo sinusal y FC ≥70 latidos/minuto que habían sido hospitalizados por IC en los 12 meses previos y que recibían tratamiento con la dosis máxima tolerada de BB, IECA o BRA y ARM [134]. *(Tabla 3)*

Digoxina

La digoxina disminuyó la HIC sin impacto en la sobrevida en ICFEr y ritmo sinusal tratados con IECA [135]. Actualmente, se recomienda su uso en pacientes con ICFEr con fibrilación auricular y FC elevada a pesar del tratamiento con BB o cuando estos no son tolerados, y en pacientes con ritmo sinusal que persisten con síntomas, a pesar de tratamiento óptimo, con el objetivo de reducir las internaciones por IC.15 *(Tabla 3)*

3.2.2. Evidencias con inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina

3.2.2.1. ***Disfunción ventricular asintomática***

No existen estudios que hayan evaluado puntos finales clínicos en pacientes en estadio A y B de IC. El estudio **EVALUATE HF** incluyó una población con FE <40%, de los cuales el 14% se encontraba en CF I y demostró que, comparado con enalapril, el S/V reduce los volúmenes ventriculares y de la aurícula izquierda en forma significativa [136,137]. En presencia de deterioro de la función ventricular asintomática es razonable considerar el uso de S/V en algunos pacientes seleccionados, con rápida progresión del deterioro o severa disminución de la función ventricular.

3.2.2.2. Insuficiencia cardíaca crónica

3.2.2.2.1. ***Efectos principales***

En el 2014 se publicó el estudio **PARADIGM-HF** que comparó S/V con enalapril en ICFEr [1]. Incluyó pacientes con IC ambulatoria, con dosis estable de su medicación previa con IECA o BRA (en dosis equivalentes al menos a 10 mg/día de enalapril), sintomáticos en CF II-IV con FEVI ≤40%. *(Tabla 4)* El estudio fue detenido prematuramente por cumplir el criterio preespecificado de superioridad. El S/V demostró superioridad frente al enalapril con una reducción del punto final primario de muerte CV u HIC (hazard ratio [HR] 0,80; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,73-0,87; p<0,001). El beneficio fue significativo en cada uno de los componentes: muerte cardiovascular (HR 0,80; IC95%: 0,71-0,89; p<0,001) y HIC (HR 0,79; IC95%: 0,71-0,89; p<0,001). Además, redujo la muerte por cualquier causa un 16% (HR 0,84; IC95%: 0,76- 0,93; p <0,001). El S/V presentó un mejor perfil de seguridad que el enalapril en cuanto al empeoramiento de la función renal o hiperkalemia. Se observó una mayor incidencia de hipotensión sintomática, aunque esto no llevó al abandono del tratamiento. Los beneficios del S/V están respaldados también por estudios del mundo real [138,139].

El estudio **TITRATION** evaluó seguridad y tolerancia a S/V, comparando dos regímenes de titulación ascendente en pacientes con FE del VI ≤35%. En ambos esquemas, condensado y conservador, la titulación fue efectiva, resultando mejor tolerada la titulación gradual en pacientes más vulnerables [140].

3.2.2.2.2. ***Población tratada con dosis óptimas y subóptimas de inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina***

En un análisis ulterior de **PARADIGM-HF,** se evidenció que, a equivalencia de las dosis entre ambos regímenes, el beneficio del S/V se mantuvo en la misma proporción, aunque se utilizaran dosis inferiores a las recomendadas [138].

En el ensayo **PROVE-HF,** un análisis del subgrupo de pacientes que no lograron la dosis objetivo (35% del total), también obtuvo una mejoría de la FE del VI, y disminución del índice de volumen telediastólico y telesistólico del VI, índice de volumen auricular izquierdo, sin cambios significativos en la relación E/e' [141].

Igualmente, en un subestudio del ensayo PIONEER-HF, no se encontró heterogeneidad entre la dosis alcanzada de S/V y el efecto sobre la reducción de NT-proBNP (p=0,69), la reducción de muerte CV o re-hospitalización por IC (p=0,42) o los eventos adversos preespecificados a las 8 semanas [142].

3.2.2.2.3. ***Población sin tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina***

El estudio **PARADIGM-HF** excluyó tanto a los pacientes sin tratamiento previo con IECA o BRA como a aquellos con tratamiento previo insuficiente (menor a 10 mg/día de enalapril o equivalente con otras drogas) [1]. En el estudio **PIONEER-HF** no existió interacción entre el tratamiento previo con estas drogas y el efecto del S/V, con una incidencia de eventos adversos comparable [143].

En el análisis preespecificado del subgrupo de pacientes sin tratamiento previo con IECA/BRA y/o ICNA del estudio **PROVE-HF,** los resultados demostraron un mayor efecto del S/V, con mejoría de la FE del VI y reducción de volúmenes del VI y aurícula izquierda [141].

En el estudio **TITRATION,** el 7% de los pacientes incluidos no recibía previamente IECA/BRA. En estos pacientes la tasa de eventos adversos fue baja y similar al resto de los pacientes [140].

3.2.2.2.4. ***Interacción con otros tratamientos***

Una de las interacciones más importantes para tener en cuenta es con los IECA, por lo que debe existir un intervalo de al menos 36 horas entre su suspensión y el inicio del tratamiento con S/V, para minimizar el riesgo de angioedema.

El beneficio del S/V sobre el enalapril fue independiente del tratamiento farmacológico de base [144]. No se han encontrado diferencias según el uso concomitante de digoxina, ARM, y diuréticos, ni tampoco por la dosis utilizada de betabloqueantes.

En relación con los iSGLT2, tanto la dapagliflozina como la empagliflozina mostraron que su efecto es independiente de la administración de ARNI [132,133,145].

3.2.2.3. Insuficiencia cardíaca de nueva aparición.

La magnitud del impacto del S/V comparado con enalapril fue similar en ICNA y en DICC, de acuerdo con un subanálisis preespecificado del **PIONEER-HF.** El 34% de los pacientes tenían ICNA y no incidió en el efecto del S/V, comparado con enalapril sobre la muerte CV o re-hospitalización por IC [143].

Un análisis post-hoc del estudio **TRANSITION** evaluó 286 pacientes (28,8% del total) que presentaban ICNA. En este grupo, el porcentaje que alcanzó la dosis objetivo de S/V fue 56% comparado con 44,8% en los pacientes con DICC (RR 1,30; IC95% 1,12-1,52). Más aún, 90% de aquellos con ICNA lograron mantener la dosis (cualquiera que fuera) de S/V. La tasa de eventos adversos serios fue menor entre los pacientes sin historia de IC (13% vs 21%; reducción de riesgo relativo [RRR] 0,61, IC95% 0,43–0,85), al igual que la tasa de discontinuación permanente del tratamiento [146].

3.2.2.4. Efecto sobre el remodelado reverso y la insuficiencia mitral.

Como efecto adicional, S/V ha demostrado inducir una "remodelación reversa" en el VI, con una reducción en los volúmenes ventriculares, un aumento en la FE y una mejoría en la función diastólica como fue demostrado en el estudio **PROVE-HF,** que comparó las variables obtenidas basalmente y luego de 12 meses de tratamiento con S/V [147]. Comparado con enalapril, el S/V en el estudio **EVALUATE-HF** redujo los volúmenes de cavidades izquierdas y la relación E/e, sin mejoría significativa en la FE ni en la rigidez aórtica [136]. También se han reportados resultados favorables sobre el grado de regurgitación mitral en pacientes con insuficiencia mitral secundaria en el estudio **PRIME,** en comparación con valsartán [136,148].

3.2.2.5. Uso en condiciones con impacto en el tratamiento.

Etiología

En el estudio **PARADIGM-HF,** la etiología isquémica representó el 60% de la población, mientras que el resto se dividió en miocardiopatía dilatada idiopática (19%), hipertensiva (11,5%), y el 9,5% restante entre alcohólica, viral, valvular, diabetes, relacionada a drogas o periparto [149]. El impacto del tratamiento con S/V fue superior al del enalapril en todos los grupos.

Dentro de la etiología isquémica, se analizó un punto final llamado "coronario", que incluía muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, hospitalización por angina inestable, hospitalización por angina y revascularización, el cual se redujo con S/V, a expensas de disminución de la mortalidad CV [150].

Un subanálisis del **PARADIGM-HF** sugiere un menor riesgo de muerte CV u HIC, en los pacientes con miocardiopatía chagásica cuando fueron tratados con SV [151]. Al momento de redactar estas Recomendaciones se encuentra en desarrollo un estudio específico de ARNI en este grupo [152].

Más recientemente, un estudio que incluyó 1576 enfermos tratados con S/V demostró que, comparado con la miocardiopatía isquémica, aquellos con etiología no isquémica tenían una FE del VI basal más baja, pero con una recuperación significativamente mayor [153]. Este incremento se correlacionó con mejores resultados clínicos al cabo de 8 meses.

Diabetes Mellitus

En el estudio PARADIGM-HF los pacientes con ICFEr y DM tipo 2 (DM2) se beneficiaron con S/V en reducción de riesgo de muerte CV y HIC [1,154]. Asimismo, se observó un mejor efecto de protección renal en los pacientes con DM2, independiente de la presencia de insuficiencia renal [110]. Los pacientes con DM2 que recibieron S/V tuvieron una mayor reducción de HbA1c a pesar de efectos mínimos sobre la glucosa plasmática en ayunas. Estos datos muestran una ventaja para el control glucémico del S/V por encima del enalapril [155].

El efecto del S/V en pacientes con ICFEr sobre el remodelado cardíaco reverso, reducción en la concentración de NT-proBNP y mejoría del estado de salud, evaluado por el cuestionario de calidad de vida, se extiende también a aquellos con DM, con resultados comparables al grupo sin DM [156].

Presión arterial

Las drogas que en la IC interactúan con los mecanismos neurohormonales tienden a disminuir la presión arterial, lo cual puede significar una limitación a la aplicación del tratamiento en un número significativo de pacientes. El S/V reduce la presión arterial y es necesario un seguimiento cercano, especialmente en aquellos pacientes con presión arterial en el límite inferior para ajustar en forma apropiada las dosis terapéuticas y el tratamiento concomitante. Pese a generar más hipotensión, en el estudio **PARADIGM HF** la tasa de suspensión del tratamiento no fue mayor [157].

Fallo renal.

El incremento de la creatinina sérica ≥2,5 mg/dl ocurrió menos frecuentemente con S/V que con enalapril.1 Incluso el deterioro de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) fue más lento con S/V, sin que esta diferencia tuviera injerencia en los eventos.110 Dicho efecto, fue aún más significativo en pacientes con DM2 [158].

Por otro lado, el SV fue evaluado en enfermedad renal crónica (TFGe 20-60 ml/min/1,73m2) sin IC, donde no demostró diferencias respecto a irbesartán [159].

Si bien las guías recomendaban utilizarlo en pacientes con TFGe ≥30 ml/min/1,73m2, en aquellos con mayor deterioro de la función renal podría utilizarse con cautela, particularmente en programas de manejo específico de IC, comenzando con dosis bajas, y evaluando estrechamente la función renal y el potásico sérico.

Sexo

En el estudio **PARADIGM-HF,** las mujeres representaron 22% de la población incluida, y el beneficio clínico de S/V no fue afectado por sexo [1]. Un subanálisis preestablecido del **PARAGON-HF** en pacientes con IC con FE ≥45% sugiere mayor beneficio en las mujeres, lo que sirve para generar hipótesis pero aún sin impacto clínico [160].

Edad y Fragilidad

En el estudio **PARADIGM-HF** la edad promedio fue de 63,8 años y el beneficio clínico de S/V fue consistente a través de grupos prespecificados, incluyendo pacientes <55 y >75 años de edad, comparado con enalapril [161]. El inicio de S/V en personas más jóvenes tiene implicancias ya que son los que obtienen mayor beneficio clínico y en años de vida ganados. Sin embargo, el número necesario a tratar (NNT) para reducir un evento de muerte CV u HIC a 5 años fue similar en el rango de edad del estudio PARADIGM-HF, 15 para ≤65 años y 14 en todos los otros grupos, con resultados semejantes en los otros puntos finales [162]. El S/V fue eficaz y seguro también en individuos >70 y >80 años con ICFEr en la práctica clínica de la vida real y, aunque la dosis obtenida fue menor en añosos, el retiro de la droga se relacionó a peor pronóstico [163].

Como sucede con la mayoría de las intervenciones farmacológicas, el resultado de su utilización en pacientes con fragilidad no se ha explorado suficientemente. Sin embargo, el cambio a S/V resultó en mejoría significativa en el estado nutricional y funcional en la ICFEr, así como en la depresión, particularmente en individuos con IC avanzada [164-166]. Además, el S/V mostró mejoría en todas las actividades físicas y sociales evaluadas a través del cuestionario de Kansas City comparado con enalapril, con la mayor respuesta en tareas del hogar y actividad sexual, mejorando las limitaciones comunes en ICFEr [167].

Aspectos logísticos y de farmacia

Polifarmacia

El empleo combinado de BB, ARNI y ARM en ICFEr muestra una reducción estimada de la mortalidad del 63% comparado con placebo basado en un reciente meta-análisis en red de 57 estudios randomizados [168]. Con la adición de iSGLT2 se estimó que la reducción de la mortalidad a 2 años alcanza 73%, y la actualización del tratamiento con el esquema de estas cuatro drogas se asoció con un incremento significativo de años de vida libre de HIC, y ha sido sugerido que el uso de bajas dosis de todas es preferible a lograr alta dosis de una a expensas de otra, similar al uso de polifarmacia en el cáncer [169-171]. La posibilidad de implementar esta combinación se ve limitada en países de menores recursos, donde la mortalidad por ICFEr es mayor [172].

Entre las estrategias para mejorar la aplicación de la MBE se incluye el apoyo a médicos, la relación entre diferentes subespecialidades y el contacto con los pacientes por vía telefónica. Una manera adicional de medir y comunicar los beneficios de estas terapias es a través de la determinación del tiempo medio de supervivencia restringido a un período de tiempo establecido, en el cual se evalúa el efecto combinando riesgo y edad. En el caso del S/V, si bien la tasa de eventos es más baja en pacientes de menor riesgo, menos sintomáticos y más jóvenes, la extensión potencial de la supervivencia es mayor [173].

Recientemente, se ha planteado desde un enfoque pragmático el posible rol de desarrollar y evaluar una polipíldora

con dosis fijas de un BB, ARNI, iSGLT2 y ARM, lo cual ha sido eficaz en el uso de múltiples drogas para el tratamiento de HIV, hipertensión arterial y enfermedad aterosclerótica [174].

Inercia y uso óptimo de drogas para IC

El registro **CHAMP-HF** mostró que sólo el 12,8% de los pacientes estaba recibiendo ARNI y que en pacientes con ICFEr, sin contraindicaciones, no recibían IECA/BRA/ARNI el 26,2%, BB el 32,9% y ARM el 65,9% [124]. El tratamiento simultáneo con las 3 drogas para IC se utilizó en menos del 25% y sólo el 1% las recibía en dosis máximas. Similares resultados se observaron en el registro **CHECK-HF** [175].

En pacientes hospitalizados por ICFEr, elegibles para S/V, el 90% son dados de alta sin haberlo iniciado. De este grupo, sólo en el 2% se inicia el tratamiento a los 90 días de la externación.176 En Argentina el problema no es menor, el registro **ARGEN-IC** informó que entre los pacientes con ICFEr dados de alta luego de una HIC el 21,3% no recibe BB, 43,7% no recibe ARM y sólo al 8,8% se le indicó SV [79]. En cambio, en el registro **OFFICE-IC-AR,** en individuos ambulatorios con ICFEr, tratados por cardiólogos vinculados a sociedades científicas líderes, la utilización de S/V fue 38% [177].

Accesibilidad

En Estados Unidos, S/V fue costo-efectivo por sobre enalapril, tanto en el ámbito ambulatorio como durante la internación [155,178]. Dicho aspecto varía según los países, encontrándose incluso diferencias dentro de Latinoamérica. Hay informes en que el S/V fue costo-efectivo en Colombia [179] y Brasil [180]. En Chile, se sugiere individualizar muy bien los casos dado el elevado costo [181]. En nuestro país, el informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud reconoce los beneficios del S/V pero también indica que el impacto presupuestario de la incorporación es muy elevado y recomienda que la prescripción de la medicación se realice de acuerdo con los criterios de las guías [182].

3.2.3. Tratamiento no farmacológico

De los pacientes aleatorizados en el ensayo **PARADIGM-HF,** 1243 (15%) tenían un dispositivo, cardiodesfibrilador implantable (CDI) o terapia de resincronización cardíaca (TRC) y 2640 (31%) tenían un procedimiento de revascularización coronaria previo. Las tasas en el punto final primario y muerte CV fueron similares independientemente del uso de dispositivo y antecedente de revascularización coronaria. Sin embargo, hubo relativamente pocos eventos en aquellos con tales dispositivos y potencia limitada para mostrar una diferencia entre pacientes con y sin dispositivo[1,183].

En un subanálisis recientemente publicado, se reportó que a pesar que el CDI fue subutilizado en la mayoría de las regiones del mundo, su uso se asoció con tasas más bajas de muerte súbita cardíaca, independientemente de la etiología de IC [183]. Es interesante señalar que el beneficio del S/V sobre la muerte súbita se observó incluso en aquellos con CDI (HR 0,49; IC95%: 0,25-0,99).

3.3. Insuficiencia cardíaca ambulatoria con fracción de eyección >40%.

Hasta el presente, no existe evidencia de que los antagonistas neurohormonales hayan demostrado impacto en puntos finales duros (muerte/HIC) en esta población de pacientes. Existe acuerdo en la prescripción de diuréticos, ejercicio físico y tratamiento de las comorbilidades [4,22].

3.3.1. Fracción de eyección de 41-49%.

En ICFEri, los análisis de subgrupos sugieren que las drogas consideradas en tratamiento habitual de IC generan un efecto similar que en la población con ICFEr, con una tendencia a una disminución de los eventos clínicos [4,22].

3.3.2. Tratamiento farmacológico

En esta sección se abordará la evidencia de la terapia farmacológica en ICFEri e ICFEp, con especial interés en el grupo ARNI.

Betabloqueantes

Un metaanálisis con los datos individuales de pacientes incluidos en 11 estudios randomizados con BB y estratificado por FE y ritmo cardíaco, mostró que entre aquellos con FE 40-49% y ritmo sinusal, los BB se asociaron con una reducción no significativa de la HIC (HR 0,83; IC95% 0,60-1,13) y la mortalidad global (HR 0,59; IC95% 0,34-1,03) y disminución de la muerte cardiovascular (HR 0,48; IC95% 0,24-0,97). Este beneficio no se verificó en presencia de fibrilación auricular. En el reducido número de pacientes evaluados con FE >49% no se evidenciaron beneficios [184].

Antagonistas del receptor mineralocorticoideo.

La evidencia del uso de espironolactona proviene del estudio TOPCAT, que no demostró mejorar el punto final combinado de muerte CV, paro cardíaco resucitado u HIC. Sin embargo, esta última fue significativamente menor con espironolactona, principalmente en el subgrupo incluido por valores elevados de BNP [185].

En un subestudio que evaluó la eficacia de la espironolactona en función de la FE, se observó que su beneficio es mayor cuanto menor es la FE, tanto en el punto final primario (FE <50%: HR 0,72; IC 95% 0,50-1,05; versus FE ≥60%: HR 0,97; IC 95% 0,76-1,23) como en la HIC (FE <50%: HR 0,76, IC95% 0,46-1,27 versus FE ≥60%: HR 0,98, IC95% 0,74-1,30) [186].

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina y Bloqueantes de los Receptores de Angiotensina II.

El programa **CHARM** evaluó el candesartán en diferentes grupos de pacientes con IC. En un análisis de acuerdo con la FE, se observó que el beneficio sobre el punto final primario de muerte CV u HIC fue similar entre aquellos con FE ≤40% (HR 0,76; IC95% 0,61-0,96) y entre 41-49%(HR 0,82; IC95% 0,75-0,91), mientras que no hubo beneficio en aquellos con FE ≥50% (HR 0,95; IC95% 0,79–1,14)[186,187] Tampoco el irbersartán demostró resultados favorables sobre el punto final de muerte CV u HIC en ICFE >45% [188].

El estudio **PEP-CHF** falló en demostrar beneficios con perindopril sobre el punto final primario, pero se observó una tendencia a disminución de las hospitalizaciones [189].

3.3.3. Evidencias con inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina.

El estudio **PARAMOUNT** fue el primero que comparó S/V con valsartán en IC con FE ≥45% [190]. Los pacientes que recibieron S/V evidenciaron una mayor reducción del NT-proBNP a las 12 semanas de tratamiento (HR 0,77; IC95% 0,64-0,92), asi como en el volumen y dimensión de la aurícula izquierda.

Posteriormente, el estudio **PARAGON-HF** comparó S/V con valsartán en 4822 pacientes con FE ≥45%. *(Tabla 4)*. La reducción del punto final combinado de HIC o muerte CV no alcanzó significación estadística (HR 0,87; IC95% 0,75-1,01; p=0.06) [191]. Las HIC se redujeron un 15% (HR 0,85; IC95% 0;72-1,00), sin efectos sobre la mortalidad CV (HR 0,95; IC95% 0,79-1,16). El uso de S/V se asoció con mayor proporción de sujetos que mejoraron la CF (15% vs 12,6%; p<0,05) y menor incidencia de eventos renales (1,4% vs 2,7%; p< 0,05). En el análisis preespecificado, se observaron efectos beneficiosos con interacción significativa en dos subgrupos: sexo femenino y FE por debajo de la mediana de 57%. Por un lado, en las mujeres tratadas con S/V se observó una reducción significativa del punto final primario (HR 0,73; IC95% 0,59-0,90), mientras que en hombres la diferencia no fue significativa. En pacientes con FE ≤57% el S/V se asoció con mejor evolución respecto del valsartán en el punto final primario (HR 0,78; IC95% 0,64-0,95), mientras que esto no ocurrió en aquellos con FE >57% [30,160].

Estos resultados se encuentran en línea con que a menor FE la respuesta terapéutica tiene más semejanza con la que presentan los pacientes con ICFEr; sugiriendo un rol más trascendente de los mecanismos neurohormonales en estos casos. El mayor beneficio encontrado en las mujeres podría responder a mecanismos fisiopatológicos o a que la FE normal es mayor en las mujeres.

Un análisis conjunto de los estudios **PARADIGM-HF** y **PARAGON,** con más de 13 mil pacientes, muestra que en aquellos con FE ≥45% hay mayor prevalencia de hipertensión y diabetes, menos enfermedad coronaria y fueron menores los niveles de PN.30 Se observó una tendencia a reducción de HIC con S/V en casos con FE levemente reducida, y también confirmó que el límite superior de FE hasta donde se extiende este beneficio es mayor en mujeres que en hombres [30].

El estudio **PARALLAX** comparó S/V con el tratamiento individualizado con enalapril, valsartán o placebo en 2575 pacientes con FE del VI 40% [192]. A las 12 semanas la disminución del NT-proBNP fue 16% mayor con S/V (razón geométrica de media ajustada: 0,84; IC95% 0,80-0,88). Sin embargo, la mejoría en la distancia caminada a 6 minutos fue similar entre los grupos.

En resumen, en IC con FE >40%, los ARNI han sido testeados contra IECA o BRA mostrando reducción de los valores del NT-proBNP sin que se refleje en reducción significativa de eventos combinados, mientras que hay una tendencia a reducción en las HIC en el grupo S/V, pero este hallazgo necesita ser validado en forma prospectiva [190,192].

3.4. Hospitalización por insuficiencia cardíaca

El manejo inicial, particularmente en el momento de la admisión se realiza a través de drogas administradas por vía endovenosa, incluyendo diuréticos, vasodilatadores e inotrópicos. El tratamiento detallado durante esta fase está fuera de los objetivos de estas recomendaciones y puede ser revisado en las guías específicas [2,6,15,35,38,84].

3.4.1. Uso de medicación por vía oral en el paciente hospitalizado por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida descompensado

En el paciente ambulatorio con ICFEr, los beneficios de las drogas que interfieren con los mecanismos neurohormonales son incontrastables. Sin embargo, la evidencia entre los pacientes descompensados es muy limitada [193,194].

En el contexto de la hospitalización se intentará continuar con estos tratamientos cuando sea clínicamente posible y es altamente recomendable que al momento del alta el paciente ya tenga su tratamiento con drogas con impacto beneficioso en el pronóstico lo más completo posible [195].

Algunas condiciones clínicas pueden restringir el uso de drogas recomendadas por las guías. La hipotensión limita el uso de IECA, BRA, ARNI, BB y en menor medida ARM; la bradicardia condiciona la indicación de BB; en tanto el deterioro de la función renal y la hiperkalemia limitan a los IECA, BRA, ARNI y ARM. En la etapa hospitalaria, un seguimiento estricto de la función renal permite una actitud más permisiva en relación con el uso de antagonistas del SRA y ARNI y la elevación de la creatinina. Siempre es conveniente en esta etapa de titulación evaluar la tolerancia de a una droga por vez y se recomienda agregar nuevas drogas en dosis bajas, antes que alcanzar la dosis plena de una para recién agregar otra. La elección de la droga de inicio estará supeditada al fenotipo y situación clínica del paciente.

En pacientes con ICFEp, la evidencia más allá de la descongestión es limitada; sin embargo, es razonable el uso de bloqueantes neurohormonales hasta lograr la presión arterial y frecuencia cardiaca adecuadas.

3.4.2. Evidencias con los inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina

La hospitalización brinda una oportunidad para optimizar el tratamiento con un control cercano que permita disminuir el riesgo y mejorar la adherencia [72,196].

El estudio **PARADIGM-HF** excluyó a pacientes con IC hospitalizados. Sin embargo, entre aquellos incluidos y que requirieron hospitalización, la tasa de re-hospitalización fue menor entre los asignados a S/V [1,197].

El ensayo **PIONEER-HF** evaluó a los pacientes internados por IC descompensada, tanto DICC como ICNA, con

FE≤40%, con y sin tratamiento previo [198]. Luego de la estabilización hemodinámica, los pacientes recibieron aleatoriamente S/V o enalapril. El objetivo principal del estudio fue la reducción proporcional en el tiempo de la concentración de NT-proBNP en las semanas 4 y 8. Los objetivos de seguridad fueron empeoramiento de la función renal, hiperkalemia, hipotensión sintomática y angioedema y como punto final exploratorio se evaluó la evolución clínica a 8 semanas. La reducción del NT-proBNP tras el inicio del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo tratado con S/V vs enalapril (HR 0,71; IC 95%: 0,63-0,85; p <0,001) desde la primera semana, y el efecto sobre los objetivos de seguridad no difirieron significativamente entre ambos grupos. En el análisis exploratorio de resultados clínicos, el S/V se asoció a mejor evolución comparado con enalapril (odds ratio [OR] 0,56; IC95% 0,37-0,84) a expensas fundamentalmente de reducción de la re-hospitalización. Adicionalmente, se observó una reducción en la concentración de troponina T de alta sensibilidad, un biomarcador de injuria miocárdica.

Cabe destacar que el 52% de los pacientes del **PIONEER-HF** no recibían previamente IECA o BRA y un 65% se presentó como ICNA, manteniéndose el beneficio del fármaco en estos subgrupos. Además, la eficacia y seguridad del S/V fue consistente en todos los niveles de dosis (p de heterogeneidad 0,69). No obstante, se recomienda continuar la titulación hasta alcanzar la dosis máxima tolerada [199].

El estudio **TRANSITION** evaluó la seguridad de iniciar el tratamiento prealta. Con un diseño abierto, que incluyó pacientes hospitalizados con ICFEr, 29% de ICNA y 24% sin tratamiento previo con IECA o BRA, mostró que la tasa de optimización de dosis de S/V fue similar en el seguimiento a 10 semanas entre los que iniciaron S/V prealta o en la fase precoz post egreso. Tanto el porcentaje de pacientes que alcanzaron la dosis plena como los efectos adversos fueron comparables [146,200]. Un dato interesante, fue que hubo una diferencia de solo tres días entre la rama prealta y postalta, observándose una reducción de la concentración del NT-proBNP del 33%, similar a la ocurrida en el estudio **PIONEER**.

Por lo tanto, el estudio **TRANSITON** demostró la factibilidad y seguridad de iniciar el tratamiento en pacientes con una HIC tras su estabilización clínica, tanto en ICNA como aquellos que no estaban medicados previamente con IECA, y esto, sumado a los resultados del estudio **PIONEER** permite concluir que el inicio durante la hospitalización, luego de la estabilidad clínica es más efectivo e igualmente seguro.

En el 2019 se presentó la extensión del estudio **PIONEER HF,** estudio abierto de 8 a 12 semanas, donde todos los pacientes recibían S/V [201]. Se observó una reducción de los niveles de NT-proBNP de un 35,8% en el grupo que cambió de enalapril a SV y una reducción adicional del 18,5% en el grupo tratado con SV, precozmente. En un análisis exploratorio, los pacientes tratados con SV desde la hospitalización presentaron un 33% menos de eventos (muerte, hospitalización por IC o necesidad de asistencia ventricular o trasplante) que los que cruzaron posteriormente al fármaco. Estos datos reafirman que el S/V reduce los niveles de NT-proBNP y que esta reducción es mayor si se inicia el fármaco en forma precoz.

El efecto favorable del S/V en la reducción de los niveles del NT-proBNP, fue evidente desde el inicio del tratamiento en la hospitalización, extendiéndose, además, al período vulnerable de seguimiento temprano posterior al alta, durante el cual la morbilidad y la mortalidad es elevada.

Por ello, excepto por la presencia de alguna contraindicación, es recomendable que todos los pacientes con ICFEr egresen de la internación recibiendo S/V.

En muchos casos no es posible alcanzar la dosis objetivo, y en ellos la máxima dosis tolerada deberá prescribirse. Siempre es más beneficioso una dosis reducida que la ausencia del tratamiento. Especialmente en los pacientes vulnerables es recomendable comenzar con dosis bajas.

El beneficio del S/V es similar entre aquellos con o sin tratamiento previo con IECA o BRA. Es necesario monitorear la dosis de diuréticos, ya que en ocasiones es necesario ajustarlas luego de iniciado S/V. Sin embargo no se recomiendan reducciones anticipadas [84,202]. Se recomienda titular los BB concomitantemente con S/V.

3.4.3. Tratamiento en insuficiencia cardíaca descompensada con fracción de eyección >40%

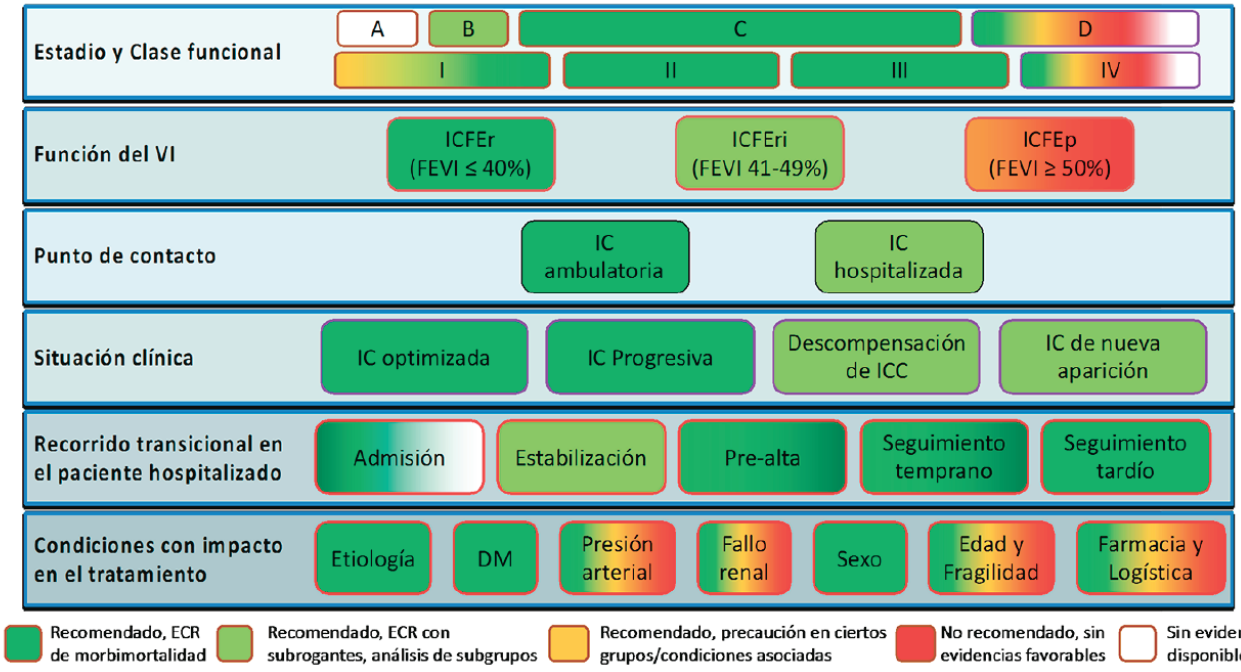
Hasta el presente no existe evidencia de la utilidad del S/V en pacientes hospitalizados con ICFEp. El estudio **PARAGON-HF** no incluyó pacientes en fase hospitalaria. Un análisis reciente de dicho estudio mostró que una HIC en ICFEp identifica a pacientes de alto riesgo para eventos en el seguimiento cercano, y los beneficios absolutos y relativos del S/V comparado con valsartán se amplificaron cuando se inició temprano luego del alta [203]. Estos datos sugieren un potencial rol durante el período de seguimiento temprano del S/V en ICFEp luego de una HIC, que debería ser evaluado en estudios prospectivos.

3.5. Insuficiencia cardíaca avanzada

Es muy escasa la evidencia disponible en IC avanzada. La proporción de pacientes en CF IV incluida en los ensayos es marginal y en la práctica cotidiana es muy difícil alcanzar las dosis recomendadas en especial debido a la hipotensión que presentan estos pacientes [55].

En el **PARADIGM-HF** menos del 1% tenían síntomas en CF IV. Casi el 20% de los pacientes que fueron evaluados fueron incapaces de completar el período de run-in, por hipotensión o disfunción renal, señales de IC avanzada. El **PIONEER-HF** incluyó sólo el 9% de los pacientes con síntomas CF IV.

El ensayo **LIFE,** actualmente en desarrollo, evalúa la seguridad, eficacia y tolerabilidad de S/V en comparación con valsartán en pacientes con ICFEr avanzada [204].



ICFEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; **ICFEri:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en el rango intermedio; **ICFEp:** Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, **DM:** diabetes mellitus **ECR:** Ensayo clínico randomizado

---

FIGURA 6.
Recomendaciones para el uso de ARNI según el escenario clínico.

4. INCORPORACIÓN DE LOS INHIBIDORES DE NEPRILISINA Y RECEPTORES DE ANGIOTENSINA A LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA.

4.1. Uso de inhibidor de neprilisina y receptores de angiotensina en los escenarios clínicos.

Una característica saliente de la IC es la multiplicidad de formas clínicas y su dinámica en las diferentes etapas que la enfermedad atraviesa. Es razonable entonces que este pleomorfismo implique adaptaciones en la estrategia terapéutica. *(Figura 4)*

La evidencia que sustenta el uso de ARNI es sólida y amplia, desde ensayos clínicos randomizados (ECR) que evaluaron fundamentalmente el impacto sobre la morbimortalidad hasta análisis en subpoblaciones específicas. En concordancia con ello, la evidencia para la recomendación de ARNI se ha clasificado en 5 categorías:

1. Recomendado, basado en ECR de morbimortalidad;
2. Recomendado, basado en ECR con puntos finales subrogantes, análisis de subgrupos y en algunos casos también por afinidad clínica;
3. ecomendado, con precaución en ciertos subgrupos o condiciones asociadas;
4. No recomendado, basado en evidencias no favorables y
5. Sin evidencias disponibles.

En la *Figura 6* se muestra las recomendaciones para el uso de ARNI en los distintos escenarios, aplicando las evidencias disponibles hasta el momento. Sin embargo, es importante reconocer que, en algunas situaciones clínicas, la recomendación puede variar según el perfil individual del paciente, como ocurre por ejemplo ante la presencia de fallo renal e hipotensión.

Una visión detallada de las recomendaciones para el uso de ARNI en situaciones clínicas comunes y según la FE del VI y el punto de contacto, analizadas en este documento, puede observarse en la *Tabla 5*.

4.2. Aspectos prácticos del inicio y titulación.

El uso de ARNI en la práctica habitual, como ocurre con otras drogas en IC, requiere de una actitud proactiva del médico. Esto contempla desde la selección del candidato en base al escenario clínico, la individualización del fenotipo de IC y el punto de contacto (ambulatorio u hospitalizado). Se debe establecer la indicación, descartar la existencia de contraindicaciones, y evaluar las situaciones clínicas que demanden mayor precaución -aquellos pacientes con presión arterial limítrofe, o con deterioro de la función renal-. Conocer esta información es clave para responder 3 preguntas que definen la prescripción: ¿a quién?, ¿cuándo?, y ¿en qué dosis? que demandan un exhaustivo juicio clínico para determinar el momento y la forma de administración. *(Figura 7 y Tabla 6)*

La titulación del S/V debe hacerse de manera progresiva, basada las siguientes consideraciones: el uso previo y dosis de BRA o IECA (intervalo libre de IECA de 36 horas antes de iniciar S/V), la presión arterial inicial y durante el

TABLA 5.
Indicaciones para el uso ARNI en Insuficiencia Cardíaca.

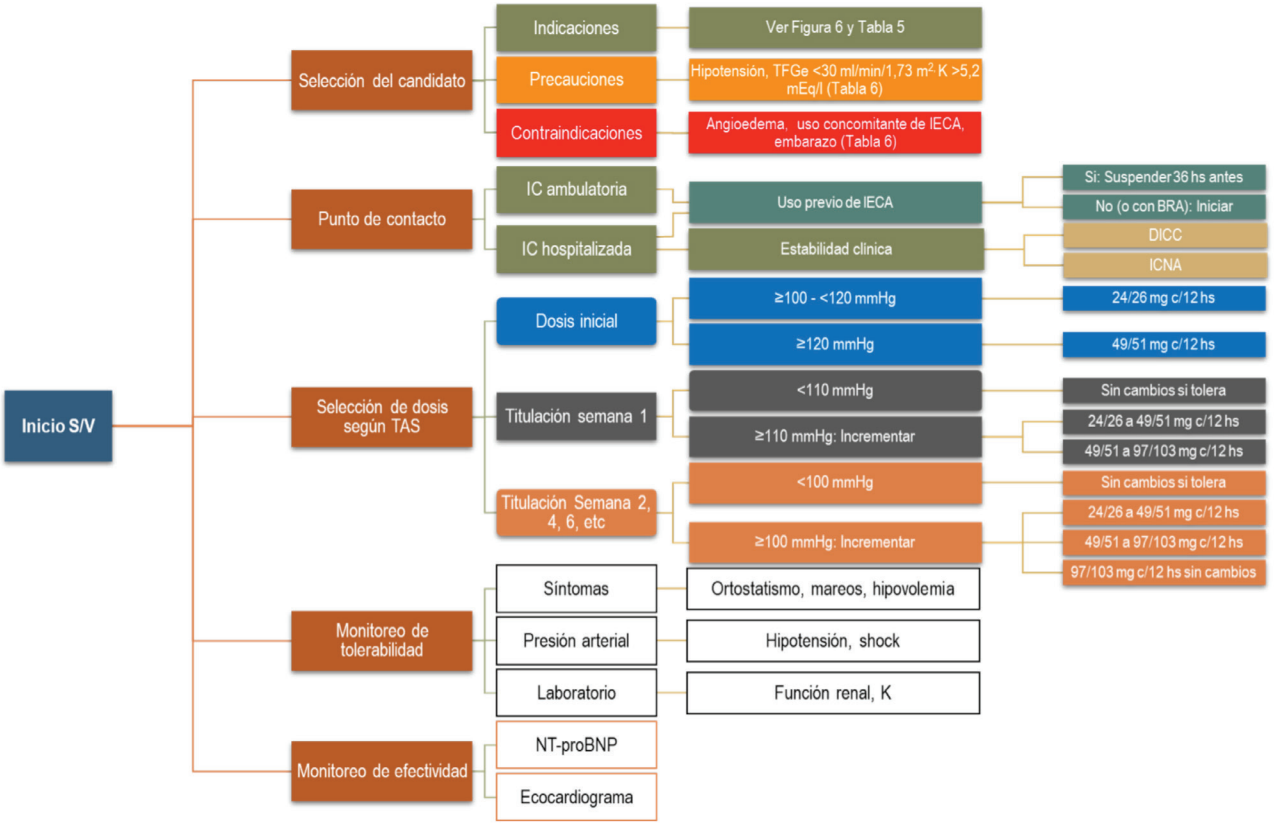
ICFEr (≤40%)
• IC ambulatoria
* En disfunción ventricular asintomática, que nunca desarrollo IC (Estadio B), se evaluará su utilización en presencia de deterioro muy severo de la función (FE del VI ≤ 30%) o ante caída acelerada de la FE en ausencia de causa corregible.
* En todos los pacientes con síntomas actuales o previos (Estadios C-D) en ausencia de contraindicaciones: - Se recomienda el inicio de S/V en aquellos que no reciben tratamiento con IECA/BRA - Se recomienda el cambio a S/V en aquellos que actualmente reciben tratamiento con IECA/BRA
• IC hospitalizada
* En pacientes tratados antes de la hospitalización con S/V - Se recomienda no discontinuar el tratamiento cuando la condición hemodinámica lo permita. - En caso de reducción o suspensión se recomienda la titulación o reinicio cuando se logre la estabilización, previo al alta.
* En pacientes no tratados antes de la hospitalización con S/V - En pacientes que no reciben tratamiento con IECA/BRA se recomienda el inicio de S/V en presencia de estabilidad hemodinámica, sin requerimiento de inotrópicos o vasodilatadores endovenosos, con dosis estables de diuréticos, antes del alta. - En pacientes que reciben tratamiento con IECA/BRA se recomienda el cambio a S/V en presencia de estabilidad hemodinámica, sin inotrópicos o vasodilatadores endovenosos, con dosis estables de diuréticos, antes del alta - Tratamiento con IECA: se debe considerar un intervalo libre de IECA de 36 hs antes del inicio. Si el caso lo requiere, se puede considerar el uso de BRA en este período para evitar el empeoramiento de la IC. - Tratamiento con BRA: no se requiere intervalo en el cambio
IC con FE > 40%
• FE de 41-49%
*En todos los pacientes con síntomas actuales o previos, en ausencia de contraindicaciones: - Se podría considerar el inicio de S/V en aquellos que no reciben tratamiento con IECA/BRA - Se podría considerar el cambio a S/V en aquellos que actualmente reciben tratamiento con IECA/BRA
• FE de ≥50%
* El S/V en general no está recomendado en esta población. * El S/V podría considerarse en las siguientes situaciones: - En mujeres - FE de 50-57% - En casos con hospitalizaciones por IC dentro de los 6 meses previos.

ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; **IC:** insuficiencia cardíaca; **FE:** fracción de eyección; **FEVI :** fracción de eyección ventrículo izquierdo; **S/V:** sacubitrilo/valsartán; **IECA:** inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; **BRA:** bloqueadores de receptores de angiotensina;

seguimiento, la presencia de intolerancia o efectos adversos manifestados por síntomas y/o anormalidades de laboratorio. *(Figura 7)* En el manejo ambulatorio de la ICFEr, una vez establecida la dosis de inicio, la velocidad de titulación puede hacerse con un esquema habitual de aumento de dosis cada 3-4 semanas o cada 1-2 semanas según el esquema de progresión del estudio **TITRATION** [140,205] *(Tabla 6)*.

En el ámbito de una hospitalización por IC, en los pacientes tratados previamente con ARNI se intenta mantener el mismo esquema si la condición hemodinámica y renal lo permiten. En aquellos pretratados con IECA/BRA, así como los que no recibe ninguno de ellos, el S/V se debería iniciar en individuos con ICFEr, hemodinámicamente estables, como ya fue descripto debe transcurrir un período de 36 horas libre de IECA, la dosis inicial se define en base a la dosis previa de IECA/BRA, la presión arterial y la función renal. Es recomendable incrementar la dosis con una frecuencia semanal o bisemanal [198,206]. Esta estrategia ha mostrado en diversos estudios que 32,5 a 55% de los casos alcanzaron la dosis máxima de S/V, y más del 80% toleraron la droga en el seguimiento de al menos 8 semanas [198,200,206].

Independiente del escenario clínico, dos premisas deben guiar el uso de S/V: el inicio debe ser lo más precoz posible y el objetivo final es lograr la dosis máxima de 97/103 mg dos veces al día o la máxima tolerada para el paciente individual.



TAS: tensión arterial sistólica; **IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; **TFGe:** tasa de filtrado glomerular efectivo; **K:** potasio; **DICC:** descompensación de insuficiencia cardíaca crónica; **ICNA:** Insuficiencia cardíaca de Nueva aparición

---

FIGURA 7.
Recomendaciones prácticas para el uso de S/V

Los efectos adversos más frecuentes son la hipotensión arterial, el fallo renal y la hiperkalemia, que ocurren con incidencia similar en el contexto ambulatorio y hospitalario precoz y tardío. Por ello, el monitoreo estricto de la volemia, el ajuste de la dosis de diuréticos y la evaluación integral de toda la medicación que utiliza el paciente permitirán reducir la incidencia de intolerancia a la medicación.

5. ASPECTOS NO RESUELTOS. PERSPECTIVAS.

La IC y su manejo cambiaron de manera importante en los últimos 30 años, particularmente en la población con FE reducida. El tratamiento dirigido a bloquear al sistema neurohumoral patológicamente activado con IECA, BRA, BB y ARM inició la era de las "drogas que modifican la evolución de la enfermedad", mejorando la función ventricular, los síntomas y la morbimortalidad. La reducción de la FC con ivabradina también se sumó al beneficio, como el uso de CDI y TRC, que redujeron la muerte CV y arrítmica. En los últimos años, se adicionaron otras dianas terapéuticas, como la fibrilación auricular, la insuficiencia mitral funcional, la viabilidad, el déficit de hierro, la prevención del tromboembolismo en ritmo sinusal y la amiloidosis, que buscan un posicionamiento en la estrategia de manejo de la IC. Sin embargo, la batalla no está ganada como lo demuestran las elevadas tasas de mortalidad, sobre todo en la DICC y la ICNA.

El S/V fue y continúa siendo evaluado en un amplio programa que abarca ICFEr, ICFEp, DICC, ICNA, fase post-alta, posinfarto de miocardio con disfunción ventricular, pacientes CF IV y vida real. Las guías internacionales y nacionales proponen un alto nivel de recomendación para el S/V en ICFEr.

Los resultados robustos del beneficio del S/V en los diferentes estudios ya han sido analizados, pero cuando se trasladan a la vida real surge el interrogante si el beneficio es para todos los pacientes. Usando los datos de la población incluida en el registro sueco de IC y los criterios de selección del **PARADIGM,** se vio que la principal causa de no cumplir con estos criterios fue el valor bajo de PN, seguido por el filtrado glomerular y la hiperkalemia [207]. La ausencia de síntomas fue también una causa de no prescripción en pacientes que por otro lado cumplían con los criterios **"PARADIGM"** en un análisis de un centro del Reino Unido [208]. La edad de la población y el porcentaje de sexo femenino del **PARADIGM** también son menores que en la población de IC de la vida real como ocurre

TABLA 6.
Consideraciones prácticas para el uso ARNI en Insuficiencia Cardíaca.

CONSIDERACIONES PARA EL USO
• **Se recomienda el inicio de S/V de manera precoz y titulación progresiva hasta dosis máxima tolerada (Figura 7)**
* La dosis inicial y la velocidad de titulación se deben seleccionar en base al uso previo y dosis de IECA/BRA y a la presión arterial - Sin IECA/BRA o dosis bajas (enalapril ≤ 10 mg/día, valsartán <160 mg/día), TAS < 110 mmHg o TFGe < 60 ml/min/1,73 m2 • Empezar por dosis bajas de S/V: 24 mg/26 mg, cada 12 horas • Titulación lenta: 3-4 semanas - Con IECA/BRA a dosis altas (enalapril > 10 mg/día, valsartán ≥ 160 mg/día) o TAS ≥ 110 mmHg • Empezar por dosis intermedias de S/V: 49 mg/51 mg, cada 12 horas • Titulación rápida dejando 2 semanas entre cada escalón de dosis
• **Si bien el manejo de S/V no requiere la intervención del especialista, se sugiere la derivación a programas de manejo específico de IC ante las siguientes circunstancias**
* Imposibilidad del iniciar el S/V en pacientes con indicaciones claras * Dificultad en la titulación * Dificultad en el manejo del resto de las drogas para IC * Dificultad en el seguimiento adecuado de pacientes con IC
• **Se recomienda precaución en el uso de S/V en las siguientes situaciones**
* TFGe ≥30 ml/min/1,73m2: No requiere ajuste de dosis de inicio * TFGe <30 ml/min/1,73m2: Dosis de inicio de S/V de 24 mg/26 mg, cada 12 horas, y titulación lenta, con monitoreo frecuente de función renal y niveles de potasio. * Disfunción hepática leve (Child-Pugh A): No requiere ajuste de dosis de inicio * Disfunción hepática moderada (Child-Pugh B): Dosis de inicio de S/V de 24 mg/26 mg, cada 12 horas, y titulación lenta * Estenosis de la arteria renal * Hipotensión * Hipovolemia * Posinfarto de miocardio * Edad ≥ 75 años * Pacientes frágiles
• **El uso de S/V esta contraindicado en las siguientes situaciones**
* Dentro de las 36 hs del uso de IECA * Historia de angioedema * Embarazo * Disfunción hepática severa (Child-Pugh C) * Uso concomitante de aliskiren en pacientes con DM * Hipersensibilidad conocida a BRA o ARNI * Imposibilidad de mantener el tratamiento

ARNI: inhibidores de los receptores de angiotensina y neprilisina; **S/V:** sacubitrilo/ valsartán; **IECA:** inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; **BRA:** bloqueadores de receptores de angiotensina; **PAS:** presión arterial sistólica; **TFG:** tasa de filtrado glomerular; **IC:** insuficiencia cardíaca; **DM:** diabetes mellitus.

en los trabajos aleatorizados. A pesar de estos análisis y considerando a la IC una enfermedad evolutiva, donde aún los pacientes asintomáticos en estadio C tienen alta mortalidad, en nuestra opinión el traslado de la evidencia del programa de S/V a la vida real se acompañará de un sustancial beneficio. Incrementar la tasa de su uso se reflejará en reducción del número de hospitalizaciones y muertes en la población de ICFEr y en menor proporción en ICFEri.

La seguridad respecto al deterioro cognitivo a largo plazo fue cuestionada porque el sacubitrilo inhibe la degradación del B amiloide. Mientras se esperan resultados de estudios en curso para evaluar la función cognitiva a largo plazo, un análisis de los eventos adversos del **PARADIGM-HF,** no encontró diferencia en la proporción de demencia en ambos grupos [209]. En el presente, el aumento de médicos y enfermeros especializados, así como lo programas de manejos y clínicas de IC constituyen una herramienta que permite mejorar el diagnóstico preciso y precoz de la IC y mejorar la adherencia a las recomendaciones de tratamiento, reduciendo la brecha entre los resultados de los trabajos aleatorizados y el mundo real. En el futu-

ro, las grandes bases de datos (big data), la inteligencia artificial y la farmacogenómica permitirán avanzar en la prevención y la lucha contra la IC.

BIBLIOGRAFIA

1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. **2014**; 371: 993-1004.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol. **2013**; 62: e147-e239.
3. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brons J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure: description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. Eur Heart J. **1994**; 15: 303-310.
4. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure. J Am Coll Cardiol. **2019**; 73: 2756-2768.
5. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. JACC Heart Fail. **2020**; 8: 523-536.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. **2016**; 18: 891-975.
7. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. J Am Coll Cardiol. **2009**; 54:1695-1702.
8. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of "Stage D" heart failure: Insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). Am Heart J. **2008**; 155: 339-347.
9. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages. Circulation. **2007**; 115: 1563-1570.
10. Fukuta H, Little WC. The Cardiac Cycle and the Physiologic Basis of Left Ventricular Contraction, Ejection, Relaxation, and Filling. Heart Fail Clin. **2008**; 4: 1-11.
11. Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Mysiak A, Karolko B, Marwick TH. Contributions of Nondiastolic Factors to Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. **2016**; 67: 659-670.
12. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circulation. **2003**; 107: 714-720.
13. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart Failure With a Normal Ejection Fraction. Circulation. **2003**; 107: 656-658.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. **2016**; 37: 2129-2200m.
15. Marino J, Barisani JL, Thierer J, Liniado G, Pereiro SM, Francesia A y col. Consenso De Insuficiencia Cardiaca Cronica. Rev Argent Cardiol. **2016**; 84: 1-50.
16. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. **2017**; 19: 1574-1585.
17. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. Preserved ejection fraction: a study using the Swedish Heart Failure Registry. Clin Res Cardiol. **2019**; 108: 1025-1033.
18. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure and Reduced vs Preserved Ejection Fraction. Circ J. **2009**; 73: 1893-1900.
19. Doughty RN, Cubbon R, Ezekowitz J, et al. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J. **2012**; 33: 1750-1757.
20. Chang PP, Wruck LM, Shahar E, et al. Trends in Hospitalizations and Survival of Acute Decompensated Heart Failure in Four US Communities (2005–2014). Circulation. **2018**; 138: 12-24.
21. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The Emerging Epidemic of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Curr Heart Fail Rep. 2013;10:401-410.
22. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. **2020**; 17: 559-573.
23. McGowan JH, Cleland JGF. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: A systematic review of 3 methods. Am Heart J. **2003**; 146: 388-397.
24. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? Eur Heart J. **2020**; 41: 1249-1257.
25. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail. **2015**; 17: 1006-1014.
26. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, et al. Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction. JACC Heart Fail. **2017**; 5: 507-517.
27. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). Eur J Heart Fail. **2014**; 16: 1049-1055.
28. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. **2018**; 72: 591-601.
29. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart Failure With Recovered Ejection Fraction. Circulation. **2014**; 129: 2380-2387.
30. Solomon SD, Vaduganathan M, L. Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation. **2020**; 141: 352-361.
31. Diez M, Perna ER, Fairman E, Cursack G, Thierer J, Martinez F y col. Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de la Insuficiencia Cardíaca. Uso de nuevas drogas antidiabéticas en insuficiencia cardíaca. Rev Fed Arg Cardiol. **2020**; 49 (4).
32. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. Am J Cardiol. **2005**; 96: 11-17.
33. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. Eur J Heart Fail. **2016**; 18: 613-625.
34. Fairman EB, Diez M, Fernández AA, y col. Participación de la Argentina en el registro Europeo de insuficiencia cardíaca. Rev Argent Cardiol. **2017**; 85: 332-339.
35. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. **2019**; 74: 1966-2011.
36. Pang PS, Komajda M, Gheorghiade M. The current and future management of acute heart failure syndromes. Eur Heart J. 2010; 31: 784-793.
37. Gheorghiade M, Pang PS. Acute Heart Failure Syndromes. J Am Coll Cardiol. **2009**; 53: 557-573.
38. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emer. Eur J Heart Fail. **2015**; 17: 544-558.
39. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure. Circulation. **2012**; 126: 501-506.
40. Mai Ba H, Son Y-J, Lee K, Kim B-H. Transitional Care Interventions for Patients with Heart Failure: An Integrative Review. Int J Environ Res Public Health. **2020**; 17: 2925.
41. Comín-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, Cainzos-Achirica M, Badosa N, Verdú JM. Transiciones de cuidados entre insuficiencia cardiaca aguda y crónica: pasos críticos en el diseño de un modelo de atención multidisciplinaria para la prevención de la hospitalización recurrente. Rev Esp Cardiol. **2016**; 69: 951-961.
42. Ng TMH, Menon R, Hauptman PJ. Reconfiguring the Hospital-to-Home Transition Into an Active Treatment Period for Patients With Heart Failure. JAMA Cardiol. **2017**; 2: 467-468.
43. Anguita Sánchez M, Lambert Rodríguez JL, Bover Freire R, et al. Tipología y estándares de calidad de las unidades de insuficiencia cardiaca: consenso científico de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. **2016**; 69: 940-950.

44. Torres A, Gómez E. Capítulo 3. Unidades de falla cardiaca: una propuesta para el sistema de salud colombiano. Rev Colomb Cardiol. **2016**; 23: 13-19.
45. Davidson BT, Allison TL. Improving heart failure patient outcomes utilizing guideline-directed therapy. Nurse Pract. **2017**; 42: 3-14.
46. Marzal Martín D, López-Sendón Hentschel JL RPL. Proceso Asistencial Simplificado de La Insuficiencia Cardiaca. Sociedad Española de Cardiología; **2016**.
47. Valle A, Arrarte V, Pinilla JMG, et al. Consenso de expertos en la asistencia multidisciplinaria y el abordaje integral de la insuficiencia cardiaca. Desde el alta hospitalaria hasta la continuidad asistencial con primaria. Rev Española Cardiol Supl. **2020**; 20: 3-12.
48. Zhu Y, Gu X, Xu C. Effectiveness of telemedicine systems for adults with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail Rev. **2020**; 25: 231-243.
49. Adamson PB, Ginn G, Anker SD, Bourge RC, Abraham WT. Remote haemodynamic-guided care for patients with chronic heart failure: a meta-analysis of completed trials. Eur J Heart Fail. **2017**; 19: 426-433.
50. Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al. Effectiveness of Remote Patient Monitoring After Discharge of Hospitalized Patients With Heart Failure. JAMA Intern Med. **2016**; 176: 310-318.
51. Bekfani T, Fudim M, Cleland JGF, et al. A current and future outlook on upcoming technologies in remote monitoring of patients with heart failure. Eur J Heart Fail. Published online November 18, **2020**:ejhf.2033.
52. Leppin AL, Gionfriddo MR, Kessler M, et al. Preventing 30-Day Hospital Readmissions. JAMA Intern Med. **2014**; 174: 1095-1107.
53. Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to Reduce 30-Day Rehospitalization: A Systematic Review. Ann Intern Med. **2011**; 155: 520-528.
54. Komajda M, Schöpe J, Wagenpfeil S, et al. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. Eur J Heart Fail. **2019**; 21: 921-929.
55. Anguita M, Bayés-Genís A, Cepeda JM, et al. Consenso de expertos sobre la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: más allá de las guías. Rev Española Cardiol Supl. **2020**; 20: 1-46.
56. Anguita M. Insuficiencia cardiaca y medicina basada en la evidencia: no todo está en las guías. Rev Esp Cardiol. **2020**; 73: 802-803.
57. Passantino A. Predicting mortality in patients with acute heart failure: Role of risk scores. World J Cardiol. **2015**; 7: 902-911.
58. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. ESC Heart Fail. **2019**; 6: 1105-1127.
59. Cleland JGF, Lyon AR, McDonagh T, McMurray JJV. The year in cardiology: heart failure. Eur Heart J. **2020**; 41: 1232-1248.
60. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. **2018**; 20: 1505-1535.
61. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. **2020**; 141.
62. Perna ER, Coronel ML, Cimbaro Canella JP, Blanchet MJ. La realidad creciente de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca: la prevención como mejor opción ante la falta de progresos terapéuticos. Rev Fed Arg Cardiol. **2017**; 46: 3-12.
63. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. ESC Heart Fail. **2014**; 1: 110-145.
64. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. **2018**; 137.
65. Butler J, Braunwald E, Gheorghiade M. Recognizing Worsening Chronic Heart Failure as an Entity and an End Point in Clinical Trials. JAMA. **2014**; 312: 789.
66. Perna ER, Coronel ML, Címbaro Canella JP, Echazarreta D. Revisión de insuficiencia cardíaca en Argentina Avances y retrocesos luego de dos décadas de registros y más de 19000 pacientes incluidos. Insuf Card. **2015**; 10: 2-10.
67. Senni M, Gavazzi A, Oliva F, et al. In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. Int J Cardiol. **2014**; 173: 163-169.
68. Franco J, Formiga F, Chivite D, et al. New onset heart failure — Clinical characteristics and short-term mortality. A RICA (Spanish registry of acute heart failure) study. Eur J Intern Med. **2015**;26:357-362.
69. Choi KH, Lee GY, Choi J-O, et al. Outcomes of de novo and acute decompensated heart failure patients according to ejection fraction. Heart. **2018**; 104: 525-532.
70. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. BMJ. **2019**; 364: l223.
71. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. J Am Coll Cardiol. **2014**; 63: 1123-1133.
72. Pascual-Figal DA, Fernández-Rodriguez JM. Hospitalización: el momento más vulnerable. Rev Española Cardiol Supl. **2019**; 18: 17-23.
73. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. **2005**; 149: 209-216.
74. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. JACC Heart Fail. **2018**; 6: 273-285.
75. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. JACC Heart Fail. **2018**; 6: 543-551.
76. Storrow AB, Jenkins CA, Self WH, et al. The Burden of Acute Heart Failure on U.S. Emergency Departments. JACC Heart Fail. **2014**; 2: 269-277.
77. Lee DS, Schull MJ, Alter DA, et al. Early Deaths in Patients With Heart Failure Discharged From the Emergency Department. Circ Heart Fail. **2010**; 3: 228-235.
78. Fonarow GC, Abraham W, Albert N, et al. Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical Outcomes-Findings From OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med. **2008**; 168: 847.
79. Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, Arakaki D, Coronel L, Cáceres L y col. Registro Argentino de Insuficiencia Cardiaca Aguda (ARGEN-IC). Evaluación de cohorte parcial a 30 días. Rev Argent Cardiol. **2020**; 88: 118-125.
80. Cleland J. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. **2003**; 24: 442-463.
81. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group and I. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA. **2005**; 293: 572-580.
82. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk Prediction in Patients With Heart Failure. JACC Heart Fail. **2014**; 2: 440-446.
83. Matsue Y, Damman K, Voors AA, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. J Am Coll Cardiol. **2017**; 69: 3042-3051.
84. Lobo Marquez L, Cursack G, Garcia Brasca D, Echazarreta D, Perna E. Algoritmo de insuficiencia cardíaca aguda. Manejo inicial: etapa prehospitalaria, departamento de emergencias, internación en unidad coronaria-. Insuf Card. **2018**; 13: 24-39.
85. Njoroge JN, Cheema B, Ambrosy AP, et al. Expanded algorithm for managing patients with acute decompensated heart failure. Heart Fail Rev. **2018**; 23: 597-607.
86. Mehta RH, Rogers JG, Hasselblad V, et al. Association of Weight Change With Subsequent Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure. Am J Cardiol. **2009**; 103: 76-81.
87. Dhaliwal AS, Deswal A, Pritchett A, et al. Reduction in BNP Levels With Treatment of Decompensated Heart Failure and Future Clinical Events. J Card Fail. **2009**; 15: 293-299.
88. Wilcox JE, Fonarow GC, Ardehali H, et al. "Targeting the Heart" in Heart Failure. JACC Heart Fail. **2015**; 3: 661-669.

89. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. Eur Heart J. **2013**; 34: 835-843.
90. Navarrete S. Capítulo 8. Educación al paciente y su familia. Rev Colomb Cardiol. **2016**; 23: 34-37.
91. Rodríguez MJ. Capítulo 9. Transición del cuidado hospitalario al cuidado ambulatorio. Rev Colomb Cardiol. **2016**; 23: 38-40.
92. Molano DY, Hernández C. Capítulo 7. Papel de la enfermera en las unidades de falla cardiaca y educación en falla cardiaca. Rev Colomb Cardiol. **2016**; 23: 31-33.
93. Lattimer C, Desai AS, Malik AK et al. An Interdisciplinary Guide for Safer Care Transitions and Fewer Readmissions for Heart Failure. PRIME Education https//primeinc.org/cme/monograph/1442 Published online **2017**: 1-46.
94. Fernández JM, Arévalo JC, Beltrán M, Camafort M, Casado J, Cerqueiro JM, Conde A, Formiga F, González Franco A, Llàcer P, Manzano L, Morales JL, Pérez Calvo JI, Pérez Silvestre J CJ. Protocolo de manejo de la insuficiencia cardíaca aguda. Sociedad Española de Medicina Interna. https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/protocolo-manejo-ica.pdf.
95. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. Decision Making in Advanced Heart Failure. Circulation. **2012**; 125: 1928-1952.
96. Hernandez A, Greiner M, Fonarow G, et al. Relationship Between Early Physician Follow-up and 30-Day Readmission Among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure. JAMA. **2010**; 303: 1716-1722.
97. O'Connor CM, Miller AB, Blair JEA, et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: Results from efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) program. Am Heart J. **2010**; 159: 841-849.e1.
98. Yancy CW. Acute Heart Failure. Searching for a New Evident Truth. J Am Coll Cardiol. **2017**; 69: 1420-1423.
99. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. **2019**; 21: 1169-1186.
100. Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, et al. Acute Heart Failure Syndromes in Patients With Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. **2009**; 53: 254-263.
101. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. **2018**; 7: e009594.
102. Seferovi- PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018; 20: 853-872.
103. Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. Heart Fail Clin. **2020**; 16: 99-106.
104. Di Tanna GL, Wirtz H, Burrows KL, Globe G. Evaluating risk prediction models for adults with heart failure: A systematic literature review. PLoS One. **2020**; 15: e0224135.
105. Veenis JF, Brunner-La Rocca H-P, Linssen GCM, Van Gent MWF, Hoes AW, Brugts JJ. Treatment Differences in Chronic Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction According to Blood Pressure. Circ Heart Fail. **2020**; 13: e006667.
106. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic Blood Pressure at Admission, Clinical Characteristics, and Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. JAMA. **2006**; 296: 2217-2226.
107. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Mentz RJ, et al. Clinical profile and prognostic value of low systolic blood pressure in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: Insights from the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST). Am Heart J. **2013**; 165: 216-225.
108. Rosman Y, Kopel E, Shlomai G, Goldenberg I, Grossman E. The association between admission systolic blood pressure of heart failure patients with preserved systolic function and mortality outcomes. Eur J Intern Med. **2015**; 26: 807-812.
109. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. Circulation. **2006**; 113: 671-678.
110. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. JACC Heart Fail. **2018**; 6: 489-498.
111. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty Assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults. J Am Coll Cardiol. **2014**; 63: 747-762.
112. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, et al. Risk Factors for Hospital Admission Among Older Persons With Newly Diagnosed Heart Failure. J Am Coll Cardiol. **2013**; 61: 635-642.
113. Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. Eur J Heart Fail. **2016**; 18: 869-875.
114. Iwatsu K, Adachi T, Kamisaka K, Iida Y, Yamada S. 296 Clinical benefit of assessing cognitive function in frail patients with heart failure: a multicenter prospective cohort study. Eur Heart J. **2019**; 40.
115. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty Is Intertwined With Heart Failure. JACC Heart Fail. **2019**; 7: 1001-1011.
116. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, et al. Sex differences in heart failure. Eur Heart J. **2019**; 40: 3859-3868.
117. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, Gong E, Lam CSP, Yan LL. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. Circulation. **2020**; 141: 540-548.
118. Veenis JF, Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, et al. Impact of sex-specific target dose in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction. Eur J Prev Cardiol. Published online May 12, **2020**: 2047487320923185.
119. Unlu O, Levitan EB, Reshetnyak E, et al. Polypharmacy in Older Adults Hospitalized for Heart Failure. Circ Heart Fail. **2020**; 13: e006977.
120. Sylvia LM, Ii RL. Tips for Handling Polypharmacy and Medication Nonadherence in Patients With Heart Failure. Published online **2020**: https://www.staging.medscape.com/viewarticle/93678
121. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, Rush WA BG. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES L DI, ed. Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (**2005**; Volume 2: Concepts and Methodology).
122. Calvin JE, Shanbhag S, Avery E, Kane J, Richardson D, Powell L. Adherence to Evidence-Based Guidelines for Heart Failure in Physicians and Their Patients: Lessons From the Heart Failure Adherence Retention Trial (HART). Congest Heart Fail. **2012**; 18: 73-78.
123. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: A prospective European study. Eur Heart J. **2017**; 38: 1883-1890.
124. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. **2018**; 72: 351-366.
125. Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, Smeele FJ, et al. Contemporary Drug Treatment of Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. **2019**; 7: 13-21.
126. Wirtz VJ, Kaplan WA, Kwan GF, Laing RO. Access to Medications for Cardiovascular Diseases in Low- and Middle-Income Countries. Circulation. **2016**; 133: 2076-2085.
127. van Mourik MS, Cameron A, Ewen M, Laing RO. Availability, price and affordability of cardiovascular medicines: A comparison across 36 countries using WHO/HAI data. BMC Cardiovasc Disord **2010**; 10: 25 - doi: 10.1186/1471-2261-10-25.
128. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol. **2017**; 70: 776-803.
129. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. **2016**; 37: 2893-2962.

130. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril. JAMA Cardiol. **2017**; 2: 79-85.
131. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. **2019**; 381: 1995-2008.
132. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. **2020**; 383: 1413-1424.
133. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. **2020**; 396: 819-829.
134. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. **2010**; 376: 875-885.
135. Garg R, Gorlin R, Smith T, Yusuf S. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. **1997**; 336: 525-533.
136. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. JAMA. **2019**; 322: 1-10. doi: 10.1001/jama.2019.12843.
137. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. Circulation. **2019**; 139: 2285-2288.
138. Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, Yao X, Shah ND, Dunlay SM. Comparative Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Versus ACE/ARB Therapy in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. **2020**;8:43-54.
139. De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Herz. **2019**; 44: 425-432.
140. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. Eur J Heart Fail. **2016**; 18: 1193-1202.
141. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro–B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA. **2019**; 322: 1085-1095.
142. Berg DD, Braunwald E, DeVore AD, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan by Dose Level Achieved in the PIONEER-HF Trial. JACC Heart Fail. **2020**; 8: 834-843.
143. Ambrosy AP, Braunwald E, Morrow DA, et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists. J Am Coll Cardiol. **2020**; 76: 1034-1048.
144. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. Circ Heart Fail. **2016**; 9 :e003212.
145. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan. JACC Heart Fail. **2020**; 8: 811-818.
146. Senni M, Wachter R, Witte KK, et al. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (de novo) heart failure: a subgroup analysis of the TRANSITION study. Eur J Heart Fail. **2020**; 22: 303-312.
147. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. Eur J Heart Fail. **2019**; 21: 1270-1278.
148. Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. Circulation. **2019**; 139: 1354-1365.
149. Balmforth C, Simpson J, Shen L, et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFrEF: An Analysis of PARADIGM-HF. JACC Heart Fail. **2019**; 7: 457-465.
150. Mogensen UM, Køber L, Kristensen SL, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. Am Heart J. **2017**; 188: 35-41.
151. Ramires FJA, Martinez F, Gómez EA, et al. Post hoc analyses of SHIFT and PARADIGM-HF highlight the importance of chronic Chagas' cardiomyopathy Comment on: "Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial" by Bocchi et. ESC Heart Fail. **2018**; 5: 1069-1071.
152. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril on Morbidity, Mortality, and NT-proBNP Change in Patients With CCC (PARACHUTE-HF). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023227
153. Lee Y-H, Chiou W-R, Hsu C-Y, et al. Different left ventricular remodelling patterns and clinical outcomes between non-ischaemic and ischaemic aetiologies in heart failure patients receiving sacubitril/valsartan treatment. Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother. Published online October 29, **2020**: doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa125.
154. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre–Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Circ Heart Fail. **2016**; 9: e002560.
155. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol. **2017**; 5: 333-340.
156. Shahzeb KM, Michael FG, Piña I, et al. Reverse Cardiac Remodeling Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JACC Heart Fail. **2020**; 0: doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.014.
157. Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. Eur Heart J. **2017**; 38: 1132-1143.
158. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol. **2018**; 6: 547-554.
159. Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. Circulation. **2018**; 138: 1505-1514.
160. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circulation. **2020**; 141: 338-351.
161. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. Eur Heart J. **2015**; 36: 2576-2584.
162. Srivastava PK, Claggett BL, Solomon SD, et al. Estimated 5-Year Number Needed to Treat to Prevent Cardiovascular Death or Heart Failure Hospitalization With Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition vs Standard Therapy for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA Cardiol. **2018**; 3: 1226-1231.
163. Esteban-Fernández A, Díez-Villanueva P, Vicent L, et al. Sacubitril/Valsartan is useful and safe in elderly people with heart failure and reduced ejection fraction. Data from a real-word cohort. Rev Esp Geriatr Gerontol. **2020**; 55: 65-69.
164. Dereli S, Bayramo-lu A, Kaya A. Effects of sacubutril/valsartan on nutritional status in heart failure with reduced ejection fraction. J Cardiovasc Med. **2020**; 21: 13-20.
165. Dereli S, Kılınçel O, Çerik -B, Kaya A. Impact of sacubitril/valsartan treatment on depression and anxiety in heart failure with reduced ejection fraction. Acta Cardiol. Published online March 18, **2020**: 1-9. doi: 10.1080/00015385.2020.1730577.
166. Cacciatore F, Amarelli C, Maiello C, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan in reducing depression in patients with advanced heart failure. J Affect Disord. **2020**; 272: 132-137.

167. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure. JAMA Cardiol. **2018**; 3: 498-505.
168. Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. Eur J Heart Fail. **2018**; 20: 1315-1322.
169. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. Lancet. **2020;** 6736: 1-8.
170. Bassi NS, Ziaeian B, Yancy CW, Fonarow GC. Association of Optimal Implementation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy With Outcome for Patients With Heart Failure. JAMA Cardiol. 2020; 5: 948-951.
171. Lam CSP, Butler J. Victims of Success in Failure. Circulation. **2020**; 142: 1129-1131.
172. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. Lancet Glob Health. **2020**; 8: e411-e422.
173. Ferreira JP, Docherty KF, Stienen S, et al. Estimating the Lifetime Benefits of Treatments for Heart Failure. JACC Heart Fail. **2020**; 8: 984-995.
174. Agarwal A, Yancy CW, Huffman MD. Improving Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction—A Potential Polypill-Based Strategy. JAMA. Published online November 19, **2020**:10.1001/jama.2020.21395.
175. Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, Smeele FJ, et al. Contemporary Drug Treatment of Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHECK-HF Registry. JACC Heart Fail. **2019**; 7: 13-21.
176. Carnicelli AP, Greene S, Lippmann S, et al. Sacubitril/valsartan Initiation and Adherence Patterns Following Hospitalization for Heart Failure. J Card Fail. **2020**; 26: S91.
177. Barisani JL, Perna E, Marino J, Coronel ML, Cimbaro Canella JP, Pereiro González SM, Pérez Terns J, Thierer J, y col. Insuficiencia cardíaca ambulatoria en Argentina. Datos definitivos del Registro OFFICE IC AR. Rev Argent Cardiol. **2020**; Presentado: TL 0515.
178. Gaziano TA, Fonarow GC, Velazquez EJ, Morrow DA, Braunwald E, Solomon SD. Cost-effectiveness of Sacubitril-Valsartan in Hospitalized Patients Who Have Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA Cardiol. **2020**; 5: 1236-1244.
179. Lacey M, Brouillette M, Karpf E, Lenhart G, Barbeau M, Russell M. Cost-Effectiveness Of Sacubitril/Valsartan In The Treatment Of Heart Failure In Colombia. Value Health. **2017**; 20: A613.
180. Lacey M, Brouillette M, Libanore A, et al. Cost-Effectiveness Of Sacubitril /Valsartan In The Treatment Of Heart Failure In Brazil. Value Health. **2018**; 21: S63.
181. Rojas R, Balmaceda C, Vargas C, Espinoza M. Cost Effectiveness of Sacubitril/Valsartan Versus Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor For The Treatment of Heart Failure From Public Health Perspective in Chile. Value Health. **2016**; 19: A656.
182. CONETEC. Sacubitrilo/Valsartán En Insuficiencia Cardíaca Crónica Con Fracción de Eyección Reducida. CONETEC. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 6, Noviembre **2019**. Ministerio de Salud y Desarrollo.
183. Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, et al. Sacubitril/Valsartan and Sudden Cardiac Death According to Implantable Cardioverter-Defibrillator Use and Heart Failure Cause. JACC Heart Fail. **2020**; 8: 844-855.
184. Cleland JGF, Bunting K V., Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J. **2018**; 39: 26-35.
185. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. **2014**; 370: 1383-1392.
186. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. **2016**; 37: 455-462.
187. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. **2003**; 362: 777-781.
188. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. **2008**; 359: 2456-2467.
189. Cleland JGF. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. **2006**; 27: 2338-2345.
190. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet. **2012**; 380: 1387-1395.
191. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. **2019**; 381: 1609-1620.
192. Wachter R, Shah SJ, Cowie MR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of the PARALLAX trial. ESC Heart Fail. **2020**; 7: 856-864.
193. Swedberg K, Kjekshus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). Am J Cardiol. **1988**; 62: 60A-66A.
194. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. N Engl J Med. **2001**; 344: 1651-1658.
195. Fonarow GC. Influence of a Performance-Improvement Initiative on Quality of Care for Patients Hospitalized With Heart Failure. Arch Intern Med. **2007**; 167: 1493.
196. Martínez-Sellés M. Evidencias del sacubitrilo-valsartán en pacientes con diagnóstico reciente de insuficiencia cardiaca. Rev Española Cardiol Supl. **2019**; 18: 3-5.
197. Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. J Am Coll Cardiol. **2016**; 68: 241-248.
198. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. **2019**; 380: 539-548.
199. Berg DD, Braunwald E, DeVore AD, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan by Dose Level Achieved in the PIONEER-HF Trial. JACC Heart Fail. **2020**; 8: 834-843.
200. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. **2019**; 21: 998-1007.
201. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, et al. Initiation of Angiotensin-Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure. JAMA Cardiol. **2020**; 5: 202-207.
202. Perna E, Cimbaro Canella J, Lobo Marquez L, y col. Resultados finales del Registro HOSPICAL; evolución a corto y largo plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada en Argentina. Rev Fed Arg Cardiol. **2007**; 36: 152-16.
203. Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, et al. Prior Heart Failure Hospitalization, Clinical Outcomes, and Response to Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan in HFpEF. J Am Coll Cardiol. **2020**; 75: 245-254.
204. Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, et al. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. **2020**; 8: 789-799.
205. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. Eur J Heart Fail. **2018**; 20: 491-500.
206. Chilbert MR, Rogers KC, Ciriello DN, Rovelli R, Woodruff AE. Inpatient Initiation of Sacubitril/Valsartan. Ann Pharmacother. Published online August 1, 2020: 1060028020947446.
207. Simpson J, Benson L, Jhund PS, Dahlström U, McMurray JJ V., Lund LH. "Real World" Eligibility for Sacubitril/Valsartan in Unselected Heart Failure Patients: Data from the Swedish Heart Failure Registry. Cardiovasc Drugs Ther. **2019**; 33: 315-322.
208. Pellicori P, Urbinati A, Shah P, et al. What proportion of patients with chronic heart failure are eligible for sacubitril-valsartan? Eur J Heart Fail. **2017**; 19: 768-778.

209. Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. **2017**; 19: 129-137.
210. Hudson S, Pettit S. What is 'normal' left ventricular ejection fraction? Heart. **2020**; 106: 1445-1446.
211. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model. Circulation. **2006**; 113: 1424-1433.
212. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen T-M, Wong K-L, Goin JE, Mancini DM. Development and Prospective Validation of a Clinical Index to Predict Survival in Ambulatory Patients Referred for Cardiac Transplant Evaluation. Circulation. **1997**; 95: 2660-2667.
213. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, et al. Factors Related to Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure With Systolic Dysfunction. Circ Heart Fail. **2012**; 5: 63-71.
214. Suzuki S, Yoshihisa A, Sato Y, et al. Clinical Significance of Get With the Guidelines–Heart Failure Risk Score in Patients With Chronic Heart Failure After Hospitalization. J Am Heart Assoc. **2018**; 7: e008316.
215. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. Int J Cardiol. **2013**; 167: 2710-2718.
216. Voors AA, Anker SD, Cleland JG, et al. A systems BIOlogy Study to TAilored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. Eur J Heart Fail. **2016**; 18: 716-726.
217. Simpson J, Jhund PS, Lund LH, et al. Prognostic Models Derived in PARADIGM-HF and Validated in ATMOSPHERE and the Swedish Heart Failure Registry to Predict Mortality and Morbidity in Chronic Heart Failure. JAMA Cardiol. **2020**; 5: 432-441.
218. Lupón J, Simpson J, McMurray JJV, et al. Barcelona Bio-HF Calculator Version 2.0: incorporation of angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor (ARNI) and risk for heart failure hospitalization. Eur J Heart Fail. **2018**; 20: 938-940.
219. Senni M, Parrella P, De Maria R, et al. Predicting heart failure outcome from cardiac and comorbid conditions: The 3C-HF score. Int J Cardiol. **2013**; 163: 206-211.
220. Gil V, Miró Ò, Schull MJ, et al. Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade score performance for 7-day mortality prediction in patients with heart failure attended at the emergency department. Eur J Emerg Med. **2018**; 25: 169-177.
221. Cleland JG, Chiswell K, Teerlink JR, et al. Predictors of Postdischarge Outcomes From Information Acquired Shortly After Admission for Acute Heart Failure. Circ Heart Fail. **2014**; 7: 76-87.
222. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Rationale and design of the OPTIME CHF trial: Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure. Am Heart J. **2000**; 139: 15-22.
223. Hsiao J, Motta M, Wyer P. Validating the acute heart failure index for patients presenting to the emergency department with decompensated heart failure. Emerg Med J. **2012**; 29: e5-e5.