

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MEDICAS



Protocolo de trabajo de investigación:

“Características clínicas de pacientes con insuficiencia cardíaca con beneficio de dispositivo implantable 2020–2022”

Presentado por:

Dr. Bryan Francisco Escobar Tobar.

Para optar al Título de:

Especialista en Medicina Interna

Asesor metodológico

Dra. Verónica Vanesa Gómez Leiva

Ciudad Universitaria “Dr Fabio Castillo Figueroa”, San Salvador, noviembre 2023.

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD

RECTOR

M.Sc. Juan Rosa Quintanilla

VICERRECTOR ACADEMICO

Dra. Evelyn Beatriz Farfan Mata

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO

M.Sc Roger Armando Arias Alvarado

SECRETARIO/A GENERAL

Lic. Pedro Rosalio Escobar Castaneda

AUTORIDADES DE LA FACULTAD

DECANO

Dr. Saúl Díaz Peña

VICEDECANO

Lic. Franklin Arnulfo Méndez Duran

SECRETARIO

MSc. Roberto Carlos Hernández Marroquín

DIRECTOR DE ESCUELA

Dr. Douglas Alfredo Velásquez Raim

INDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|-----|
| RESUMEN | II |
| INTRODUCCIÓN | III |
| OBJETIVOS | IV |
| General | IV |
| Objetivos específicos | IV |
| MÉTODOS | 1 |
| Universo | 1 |
| Muestra | 1 |
| Criterios de inclusión | 2 |
| Criterios de exclusión | 2 |
| Descripción y operativización de variables | 3 |
| RESULTADOS | 6 |
| Características clínicas de los pacientes con FEVI $\leq 35\%$ | 6 |
| Identificación de pacientes candidatos para uso de dispositivos de alta energía | 7 |
| CONCLUSIONES | 10 |
| RECOMENDACIONES | 11 |
| Anexos | 12 |
| Anexo 1 | 12 |
| Anexo 2 | 13 |

RESUMEN

Antecedentes. La Insuficiencia Cardíaca (IC), un importante problema de salud pública, que aumenta en prevalencia. Se ha establecido que los desfibriladores cardíacos implantables (DAI) y/o terapia de resincronización cardíaca (TRC) mejoran mortalidad, mejorar la supervivencia y clase funcional de algunos seleccionados.

Método. Revisión de reportes de perfusión miocárdica con SPECT gatillado del ISSS de enero del 2020 a diciembre 2022 con FEVI $\leq 35\%$; posteriormente se aislaron a los que cumplían indicación nivel de recomendación IA para dispositivo DAI, recomendación IA para TRC y recomendación IA para ambos. Descriptivo, observacional, transversal; análisis descriptivo con medidas de tendencia central, porcentajes, frecuencias.

Resultados. NIVEL DE INDICACIÓN IA DAI: Edad promedio 69años, hombres 83%. CF NYHA II 50%, NYHA III 50%; etiología isquémica 100%, TMO 100%. NIVEL DE INDICACIÓN IA PARA TRC: Edad promedio 70años, hombres 50%. CF NYHA II 25%, NYHA III 75%; TMO 100%, ritmo sinusal 100%, BRI 100%, QRS ≥ 150 ms 100%. NIVEL DE INDICACION IA PARA DAI/TRC: Edad promedio 76años, hombres 33.3%. CF NYHA III 100%, etiología isquémica 100%, TMO 100%, ritmo sinusal 100%, BRI 100%, QRS ≥ 150 ms 100%.

Conclusiones. La población estudiada con FEVI $\leq 35\%$ en su mayoría se conforma por hombres de entre 50 a 70 años y sintomáticos a pesar del tratamiento médico instaurado con NYHA II 44% y III 46%. Confirmamos la existencia de pacientes con FEVI $\leq 35\%$ que cumplen criterios con nivel de recomendación IA para el uso de los diferentes dispositivos de alta energía, tanto individuales como combinados: 16 pacientes y al menos 3 combinados.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) afecta a 6,2 millones de adultos estadounidenses, con una incidencia cercana a 21 por 1000 habitantes después de los 65 años. Las proyecciones estiman que para 2030, más de 8 millones de personas mayores de 18 años se verán afectadas por la IC. estructural y/o funcional del corazón, particularmente de la actividad ventricular de llenado y eyección. (1) El tratamiento médico óptimo según las guías de manejo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología en su última publicación del 2016 (ESC), para los pacientes sintomáticos con IC con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$), recomiendan siempre y cuando no estén contraindicados y sean bien tolerados, titulados a dosis máximas toleradas: un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARAII) o incluso Inhibidores del receptor de angiotensina/neprilisina (ARNI), un betabloqueador y un diuréticos antagonistas del receptor de la aldosterona; reducen la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad, pero existen pacientes con clase funcional deteriorada a pesar de este tratamiento, en estos está indicado el avance de la terapia con dispositivos de alta energía (DAI/Re sincronizador (TRC)). La identificación de la etiología es importante para el tratamiento ya que solo se ha demostrado beneficio de la disminución de la mortalidad con dispositivos de alta energía implantables para los pacientes cuya IC es de origen isquémico (3,10-11). La TRC se recomienda para pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal con una duración de QRS ≥ 150 ms y QRS de BRI. morfología y con FEVI $\leq 35\%$ a pesar de la terapia farmacológica óptima para mejorar la sintomatología y reducir la morbimortalidad con una recomendación I con nivel de evidencia A y contraindicado en pacientes con QRS ≤ 130 ms (IIIA). Este trabajo de investigación busca describir las características de los pacientes con IC FEVI $\leq 35\%$ corroborada con SPECT gatillado en derechohabientes del ISSS; de manera puntual si presentan indicaciones para implementar terapia DAI y/o TRC: IC con FEVI reducida $\leq 35\%$, evento de muerte súbita abortada taquicardia ventricular, clase funcional según NYHA II- III refractaria al tratamiento médico óptimo, cardiopatía isquémica como etiología causal, ritmo

sinusal, QRS ensanchado y bloqueo de rama izquierda. La disfunción ventricular se evalúa con la FEVI, la medición de este parámetro se hará mediante SPECT gatillado, un estudio de imagen con alta sensibilidad y especificidad para la evaluación de este parámetro (2). La relevancia de esta investigación se centra en evidenciar la existencia de pacientes candidatos a la terapia con dispositivos alta energía implantables (4-7), para la disminución de la morbilidad y mortalidad y por consecuencia, reducción de gastos institucionales y mejora de la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVOS

General

- Determinar las características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca FEVI reducida $\leq 35\%$ a los que se les realizó estudio de perfusión miocárdica en el servicio de medicina nuclear del Instituto Salvadoreño del Seguro Social el año 2020 al 2022.

Objetivos específicos

- Describir el perfil de los pacientes con insuficiencia cardiaca FEVI reducida $\leq 35\%$ datos demográficos, etiología, clase funcional, características electrocardiográficas y el tratamiento médico óptimo.
- Detallar dentro de este grupo de pacientes, a los posibles candidatos para uso de dispositivos implantables de alta energía, enlistando a los que cumplen criterios para DAI, TRC y DAI/TRC, con nivel de recomendación IA según guías clíni

MÉTODOS

Fue un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo. Se revisaron los reportes de perfusión miocárdica con SPECT gatillado realizados en el servicio de Medicina Nuclear del ISSS de enero del 2020 hasta Diciembre 2022 con un total de 593 pacientes y con FEVI igual o menor del 35%, resultando una n de 87 pacientes; posteriormente se aislaron a los que cumplían criterios de inclusión y exclusión con indicación nivel de recomendación IA para dispositivo DAI, recomendación IA para TRC y recomendación IA para ambos.; se registró las siguientes variables: FEVI $\leq 35\%$, clase funcional según NYHA (I, II, III, IV); evaluadas por el cardiólogo que realiza el SPECT presencia o ausencia de tratamiento optimo (IECA/ARAI/ARNI, betabloqueador y con un antagonista de receptor mineralocorticoide), presencia o ausencia de cardiopatía isquémica, presencia o ausencia de ritmo sinusal, QRS ensanchado (>150 ms) y presencia o ausencia de bloqueo de rama izquierda.

Para la tabulación de la data, se utilizó el programa estadístico EXCEL para Windows, para el análisis descriptivo se utilizarán medidas de tendencia central, porcentajes, frecuencias; y se presentarán los datos obtenidos en la investigación mediante tablas.

Universo

593 pacientes que son atendidos en el ISSS que son evaluados mediante SPECT y se documentan con insuficiencia cardiaca de 2020 a 2022 en el servicio de medicina nuclear.

Muestra

n=87 pacientes atendidos en el servicio de medicina nuclear por la división de cardiología nuclear, del ISSS, que se documentan con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida menor o igual de 35%.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con reportes de perfusión miocárdica con SPECT gatillado realizados en el servicio de Medicina Nuclear del ISSS de enero del 2020 hasta diciembre 2022.
2. Pacientes con FEVI igual o menor del 35%.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con reportes de perfusión miocárdica con SPECT gatillado incompleto.
2. Paciente con su ficha clínica incompleta.
3. Estudios de pacientes duplicados.

Cumpliendo estos criterios de inclusión y exclusión de 593 pacientes solo 87 pacientes eran FEVI \leq 35 y de estos solo 16 reunieron los criterios para uso dispositivos de alta energía, todas las fichas que se revisaron que cumplían criterios de inclusión estaban completas.

Descripción y operativización de variables

| Variable | Tipo | Definición | Valor |
|---|-----------------------|--|---|
| Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida $\leq 35\%$ | Cuantitativa discreta | Según la guía de insuficiencia cardiaca el corte para considerarse fracción de eyección reducida es menor a 35%. | \leq o igual a 35% |
| Sexo | Categórica | Condición or gánica, masculina o femenina, de los animales, plantas y personas. | Masculino o femenino |
| Edad | Categórica | Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana. | Adultos o ancianos |
| Clase funcional | Categórica | Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca según la NYHA que valora la actividad física y la | I, II, III, IV (indicación de DAI como prevención primaria NYHA II y III) |

| | | | |
|----------------------------------|-------------------------------|---|-----------------------------|
| | | <p>presencia o ausencia de fatiga, disnea y palpitaciones. Se clasificará mediante entrevista por cardiólogo que realiza estudio de SPECT gatillado</p> | |
| <p>Tratamiento médico óptimo</p> | <p>Cualitativa dicotómica</p> | <p>Se define según la Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica como la terapia farmacológica que incluye un inhibidor de la enzima de angiotensina/ antagonista del receptor de angiotensina, un betabloqueador y un antagonista del receptor de mineralocorticoides.</p> <p>(9)</p> | <p>Presencia o ausencia</p> |

| | | | |
|-------|---------------------------|--|---------------------------|
| Causa | Cualitativa dicotómica | <p>Isquémica: Insuficiencia cardiaca de etiología isquémica</p> <p>Dilatada: V olumen telediastolico >120 ml (>160 en presencia de bloqueo rama izquierda). Volumen telesistolico >70 ml (>100 ml en presencia de bloqueo de rama izquierda)</p> | Isquémica y/o dilatada |
|-------|---------------------------|--|---------------------------|

RESULTADOS

Características clínicas de los pacientes con FEVI $\leq 35\%$

Estos pacientes con FEVI $\leq 35\%$ en total 87, tienen edad promedio de 61 (± 11), mujeres 20 y hombres 67. Clase funcional NYHA I 1, NYHA II 39, NYHA III 40, NYHA IV 7; etiología de causalidad de la falla cardíaca cardiopatía isquémica 59, electrocardiograma en ritmo sinusal 83, con bloqueo de rama izquierda 27. QRS mayor de 150 ms 11, entre 130 y 149 ms 5 y menor de 130 ms (ver Tabla 1).

| Tabla 1. Características clínicas de los pacientes | | |
|---|------------------|--------------|
| Característica | n = 87 pacientes | Valor |
| Edad (años) | | 61 +/-11 |
| Sexo masculino femenino | | 67 20 |
| Clase funcional | | |
| | NYHA I | 1 |
| | NYHA II | 39 |
| | NYHA III | 40 |
| | NYHA IV | 7 |
| Etiología | | |
| | Isquémico | 59 |
| | No isquémico | 31 |
| Ritmo cardíaco | | |
| | Sinusal | 83 |
| | No sinusal | 4 |
| Bloqueo de rama izquierda | | |
| | Presencia | 27 |
| | Ausencia | 60 |
| Segmento QRS | | |
| | <130 ms | 71 |
| | 131-149 ms | 5 |
| | >150 ms | 11 |

Identificación de pacientes candidatos para uso de dispositivos de alta energía

Se caracterizaron en 3 grupos de indicación IA, según la recomendación en Guías de manejo propuestas por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), para el uso de DAI, TRC o DAI/TRC (Anexo 2((ver Tabla 2, 3, 4):

NIVEL DE INDICACIÓN IA PARA DAI: Estos pacientes con FEVI $\leq 35\%$, tienen edad promedio de 69, mujeres 2 y hombres 12. Clase funcional NYHA II 6, NYHA III 6; etiología de causalidad de la falla cardiaca cardiopatía isquémica 12, en cumplimiento de tratamiento médico óptimo 12. Otros 36 pacientes no se tabularon, dado que no cumplieron con tratamiento médico óptimo, evidenciado por FC en EKG de más de 70 lpm.

| Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con indicación IA para DAI | | |
|--|------------------|--------------|
| Característica | N = 12 pacientes | Valor |
| Edad (años) | | 69 |
| Sexo masculino | | 10 |
| femenino | | 2 |
| Clase funcional | | |
| | NYHA II | 6 |
| | NYHA III | 6 |
| Etiología | | |
| | Isquémico | 12 |
| | No isquémico | 0 |
| Tratamiento | | |
| | Óptimo | |
| | Presencia | 12 |
| | Ausencia | 35 |

NIVEL DE INDICACIÓN IA PARA TRC: Estos pacientes con FEVI $\leq 35\%$, tienen edad promedio de 70, mujeres 2 y hombres 10. Clase funcional, NYHA II 1, NYHA III 3; en cumplimiento de tratamiento médico óptimo 4, electrocardiograma en ritmo sinusal 4, con bloqueo de rama izquierda 100%. QRS mayor de 150 ms 4. Otros 3 pacientes no se tabularon, dado que no cumplieron con tratamiento médico óptimo, evidenciado por FC en EKG de más de 70 lpm.

| Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con indicación IA para TRC | | |
|--|-----------------------|--------------|
| Característica | n = 4 pacientes | Valor |
| Edad (años) | | 70 |
| Sexo masculino femenino | | 2 2 |
| Clase funcional | | |
| | NYHA I | 0 |
| | NYHA II | 1 |
| | NYHA III | 3 |
| | NYHA IV | 0 |
| Ritmo | Cardiaco | |
| | Sinusal | 4 |
| | No sinusal | 0 |
| Bloqueo de | rama izquierda | |
| | Presencia | 4 |
| | Ausencia | 0 |
| Segmento | QRS | |
| | >150 ms | 4 |
| Tratamiento | Medico optimo | |
| | Presencia | 4 |
| | Ausencia | 0 |

NIVEL DE INDICACION IA PARA DAI/TRC:

Estos pacientes con FEVI $\leq 35\%$, tienen edad promedio de 76, mujeres 2 y hombres 1. Clase funcional NYHA II 0, NYHA III 3; etiología de causalidad de la falla cardiaca cardiopatía isquémica 3, en cumplimiento de tratamiento médico óptimo 3, electrocardiograma en ritmo sinusal 3, con bloqueo de rama izquierda 3. QRS mayor de 150 ms 3.

| Tabla 4. Características clínicas de los pacientes con indicación IA para DAI/TRC | | |
|--|-----------------|--------------|
| Característica | n = 3 pacientes | Valor |
| Edad (años) | | 76 |
| Sexo masculino femenino | | 1 2 |
| Clase funcional | | |
| | NYHA II | 0 |
| | NYHA III | 3 |

| | | |
|--------------------|-----------------------|---|
| Ritmo | Cardiaco | |
| | Sinusal | 3 |
| | No sinusal | 0 |
| Bloqueo de | rama izquierda | |
| | Presencia | 3 |
| | Ausencia | 0 |
| Segmento | QRS | |
| | >150 ms | 3 |
| Tratamiento | Medico optimo | |
| | Presencia | 3 |
| | Ausencia | 0 |
| Etiología | | |
| | Isquémico | 3 |
| | No isquémico | 0 |

DISCUSIÓN

De la población estudiada se recaba información del perfil del paciente con insuficiencia cardiaca FEVI(fracción de eyección izquierda) reducida $\leq 35\%$ que es referido a estudio de perfusión miocárdica en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, al ser un estudio de estratificación de cardiopatía isquémica; se convierte en una técnica deseada para identificar a los posibles candidatos para uso de dispositivos de alta energía, a esto aunado la alta sensibilidad y especificidad del método automatizado para documentar FEVI con exactitud.(1)

Durante el período de tiempo de enero 2020 a diciembre 2022 se realizaron en el Servicio de Medicina Nuclear, se realizaron 593 estudios de perfusión miocárdica, de los cuales 87 pacientes confirman FEVI $\leq 35\%$; dicha población estudiada se conforma en su mayoría por hombres de entre 50 a 70 años con cardiopatía de causa isquémica y sintomáticos a pesar del tratamiento médico instaurado con NYHA (New York Heart Association) II 39 y III 40 pacientes respectivamente.

Identificamos a los pacientes que cumplían además con criterios para intensificar terapia de insuficiencia cardiaca, con el objetivo de parearlos con los criterios de recomendación IA para la terapia con dispositivos de alta energía; un dato sumamente interesante, es el documentar con EKG que muchos de estos pacientes

(39 pacientes) objetivo, se encontraban con FC mayores de 70 lpm, fuera de objetivos de tratamiento médico, ya sea por pobre tolerancia al betabloqueador o por inercia terapéutica. Situación que no solo invita a la optimización de la terapia médica ambulatoria, sino a la incorporación institucional de terapéutica que no se contempló en esta investigación (al momento de la redacción de este protocolo, las Guías de manejo de falla cardiaca ESC vigente desde 2016, y solo contemplaba 3 medicamentos (ver anexo 1) como pilares, hoy 4 en última actualización): Ivabradina, ARNI, iSGLT2 o incluso Vericiguat. (9)

Adentrándonos en el grupo de los pacientes candidatos a dispositivos de alta energía, 12 pacientes se beneficiarían de prevención primaria de muerte súbita o taquicardia ventricular con dispositivo DAI, 4 se beneficiaría de TRC y 3 de terapia combinada DAI/TRC. De los pacientes isquémicos candidatos a DAI, en su mayoría hombres, con una edad promedio de 69 años y clase funcional no tan deteriorada. De los pacientes candidatos TRC, hectagenarios, con clase funcional más deteriorada (en su mayoría NYHA III); ambos grupos en total suman una necesidad de 16 dispositivos de alta energía, de estos deberían ser combinados DAI/TRC al menos 3 dispositivos, siendo el grupo beneficiado, los más ancianos y con peores clases funcionales NYHA III, lo cual es comparable a la bibliografía publicada coincidiendo que los pacientes con mayores comorbilidades se encuentran en peor situación clínica y son los que más se benefician con este tipo de terapias(3,6,10,12) . Estos dispositivos representarían un cambio radical en la calidad de vida y sobrevida de estos pacientes, muy probablemente, dicha mejora se acompañe de una menor frecuencia episodios de deterioro de la IC, con menores cantidades de ingresos anuales y menores gastos día/cama en hospitalización en Hospitales de 3er nivel de alta complejidad. (3,6).

CONCLUSIONES

1. Se determinaron que las características clínicas de la población estudiada con FEVI $\leq 35\%$ en su mayoría se conforma por hombres de entre 50 a 70 años con cardiopatía de origen isquémico y sintomáticos a pesar del tratamiento médico instaurado con NYHA II 39 y III 40 pacientes respectivamente.

2. Confirmamos la existencia de pacientes con FEVI $\leq 35\%$ que cumplen criterios con nivel de recomendación IA para el uso de los diferentes dispositivos de alta energía, tanto individuales como combinados: 16 pacientes y al menos 3 combinados. Siendo el DAI el dispositivo con más pacientes que cumplen criterios para su uso
3. Las conclusiones obtenidas no solo contribuyen al entendimiento de las características clínicas, sino que también tienen implicaciones significativas para la planificación de intervenciones terapéuticas personalizadas para cada paciente.

RECOMENDACIONES

Esta investigación abre las puertas para estudios de fármaco beneficencia para considerar la incorporación de terapias farmacológicas de apoyo en la oferta institucional en el área de falla cardiaca, así como la terapia de alta gama (dispositivos de alta energía).

De la experiencia recogida en este trabajo y otras investigaciones, se recomienda a las instituciones de salud valorar el uso de nuevos fármacos que tienen evidencia en disminución de la mortalidad y/o mejora de la clase funcional de los pacientes con IC con FEVI < 35 .

Se recomienda extender la investigación a los pacientes que consultan en el hospital de especialidades a los cuales ya se le ha realizado un ecocardiograma para su caracterización clínica y valorar el uso de dispositivos de alta energía como prevención primaria o secundaria.

Establecer una nueva investigación tomando en cuenta las comorbilidades de los pacientes para establecer cuál es la comorbilidad con mayor prevalencia en los pacientes que se benefician con terapia de dispositivos implantables con alta energía.

Anexos

Anexo 1

Table 7.2 Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in heart failure with reduced ejection fraction (or after myocardial infarction)

| | Starting dose (mg) | Target dose (mg) |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| ACE-I | | |
| Captopril ^a | 6.25 <i>t.i.d.</i> | 50 <i>t.i.d.</i> |
| Enalapril | 2.5 <i>b.i.d.</i> | 10–20 <i>b.i.d.</i> |
| Lisinopril ^b | 2.5–5.0 <i>o.d.</i> | 20–35 <i>o.d.</i> |
| Ramipril | 2.5 <i>o.d.</i> | 10 <i>o.d.</i> |
| Trandolapril ^a | 0.5 <i>o.d.</i> | 4 <i>o.d.</i> |
| Beta-blockers | | |
| Bisoprolol | 1.25 <i>o.d.</i> | 10 <i>o.d.</i> |
| Carvedilol | 3.125 <i>b.i.d.</i> | 25 <i>b.i.d.</i> ^d |
| Metoprolol succinate (CR/XL) | 12.5–25 <i>o.d.</i> | 200 <i>o.d.</i> |
| Nebivolol ^c | 1.25 <i>o.d.</i> | 10 <i>o.d.</i> |
| ARBs | | |
| Candesartan | 4–8 <i>o.d.</i> | 32 <i>o.d.</i> |
| Valsartan | 40 <i>b.i.d.</i> | 160 <i>b.i.d.</i> |
| Losartan ^{b,c} | 50 <i>o.d.</i> | 150 <i>o.d.</i> |
| MRA s | | |
| Eplerenone | 25 <i>o.d.</i> | 50 <i>o.d.</i> |
| Spirolactone | 25 <i>o.d.</i> | 50 <i>o.d.</i> |
| ARNI | | |
| Sacubitril/valsartan | 49/51 <i>b.i.d.</i> | 97/103 <i>b.i.d.</i> |
| I_f-channel blocker | | |
| Ivabradine | 5 <i>b.i.d.</i> | 7.5 <i>b.i.d.</i> |

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; b.i.d. = bis in die (twice daily); MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; o.d. = omne in die (once daily); t.i.d. = ter in die (three times a day).

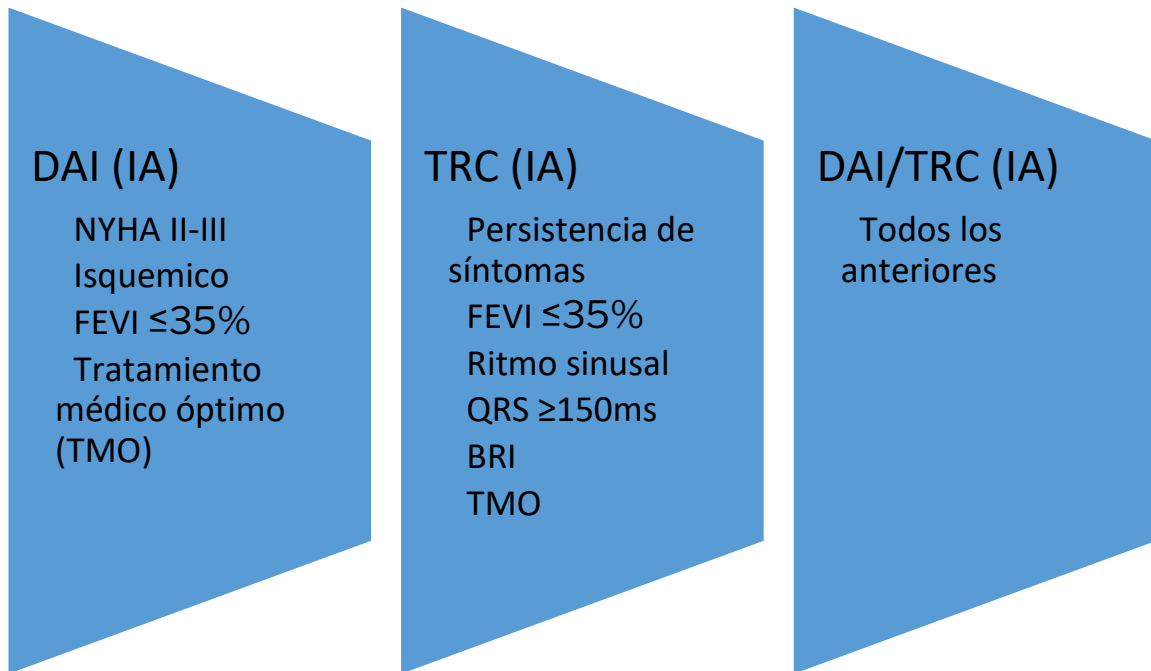
^aIndicates an ACE-I where the dosing target is derived from post-myocardial infarction trials.

^bIndicates drugs where a higher dose has been shown to reduce morbidity/mortality compared with a lower dose of the same drug, but there is no substantive randomized, placebo-controlled trial and the optimum dose is uncertain.

^cIndicates a treatment not shown to reduce cardiovascular or all-cause mortality in patients with heart failure (or shown to be non-inferior to a treatment that does).

^dA maximum dose of 50 mg twice daily can be administered to patients weighing over 85 kg.

Anexo 2



REFERENCIAS

1. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure. JACC Heart Fail. Julio de 2020;8(7):523–36.
2. Altawil M, Greenberg J, Ananth Subramaniam K. Gated SPECT left ventricular shape and prediction of super responders to cardiac resynchronization therapy: Not so easy as it (LV) looks. J Nucl Cardiol. el 19 de febrero de 2021; s12350-021-02548–3.
3. Long Y, Hu Y, Cui D, Hu S, Liu Z. The benefits of defibrillator in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy: A meta- analysis. Pacing Clin Electrophysiol. febrero de 2021;44(2):225–34.
4. Chieng D, Paul V, Denman R. Current Device Therapies for Sudden Cardiac Death Prevention – the ICD, Subcutaneous ICD and Wearable ICD. Heart Lung Circ. enero de 2019;28(1):65–75.
5. Wolff G, Lin Y, Karathanos A, Brockmeyer M, Wolters S, Nowak B, et al. Implantable cardioverter/defibrillators for primary prevention in dilated cardiomyopathy post DANISH: an updated meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Clin Res Cardiol. julio de 2017;106(7):501–13.
6. Poole JE, Olshansky B, Mark DB, Anderson J, Johnson G, Hellkamp AS, et al. Long-Term Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in the SCD-HeFT. J Am Coll Cardiol. el 28 de julio de 2020;76(4):405–15.

7. Drozd M, Gierula J, Lowry JE, Paton MF, Joy E, Jamil HA, et al. Cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with chronic heart failure: cardiac resynchronization therapy with pacemaker versus cardiac resynchronization therapy with defibrillator. *J Cardiovasc Med*. diciembre de 2017;18(12):962–7.
8. Carga de enfermedad de la insuficiencia cardiaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis [Internet]. [citado el 14 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893216302469>
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. el 14 de julio de 2016;37(27):2129–200.
10. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, Howard JP, Whinnett ZI, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of patients in the 11 trials. *Eur Heart J*. el 7 de junio de 2017;38(22):1738–46.
11. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J, et al. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circulation*. el 7 de noviembre de 2017;136(19):1772–80.
12. Kutuyifa V, Vermilye K, Solomon SD, McNitt S, Moss AJ, Daimee UA. Long term outcomes of cardiac resynchronization therapy by left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. marzo de 2019;21(3):360–9