



Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada (nuevos fármacos como sacubitrilo/valsartán, sgl2i)

Heart failure with reduced and preserved ejection fraction (newer drugs such as sacubitril/valsartan, SGLT2i)

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada (medicamentos mais recentes, como sacubitril/valsartana, SGLT2i)

Kevin Mayckel Gadway-Jaramillo ^I

kgadvay30@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-0787-8282>

César Adrián Curillo-Aguirre ^{II}

ccurillo75@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-3957-9167>

Jessica Gabriela Guañuna-Carpio ^{III}

jessicaguanuna@hotmail.es

<https://orcid.org/0009-0003-2410-5501>

Jonathan Alexis Caiza-Moya ^{IV}

jonathan716alexis@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5359-5613>

Correspondencia: kgadvay30@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 09 agosto de 2025 * **Aceptado:** 26 de septiembre de 2025 * **Publicado:** 07 de octubre de 2025

- I. Médico, Investigador Independiente, Guayaquil, Ecuador.
- II. Médico Cirujano, Magister en salud y seguridad ocupacional mención en prevención de riesgos laborales, Investigador Independiente, Quito, Ecuador.
- III. Médica Cirujana, Investigador Independiente, Alóag, Ecuador.
- IV. Médico ,Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel global, con elevada prevalencia, morbimortalidad y costos sanitarios crecientes. Se trata de un síndrome clínico complejo caracterizado por síntomas y signos derivados de alteraciones estructurales o funcionales del corazón, que resultan en gasto cardíaco insuficiente y/o elevadas presiones intracardíacas. La clasificación contemporánea se basa en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), distinguiendo tres fenotipos: IC con FE reducida (IC-FEr, $\leq 40\%$), IC con FE levemente reducida (41–49%) e IC con FE preservada ($\geq 50\%$). Esta distinción no solo refleja diferencias fisiopatológicas, sino también una respuesta terapéutica divergente.

Durante décadas, el manejo farmacológico de la IC-FEr se sustentó en inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), betabloqueantes y antagonistas de mineralocorticoides, logrando mejorar la supervivencia pero sin erradicar la elevada tasa de hospitalizaciones y progresión de la enfermedad. En contraste, la IC-FEp permanecía sin tratamientos con impacto pronóstico demostrado, limitándose al control sintomático y de comorbilidades.

La incorporación de nuevas clases terapéuticas ha transformado el abordaje. Sacubitrilo/valsartán, un inhibidor dual de neprilisina y receptor de angiotensina II (ARNI), demostró en el ensayo PARADIGM-HF una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes con IC-FEr, posicionándose como sustituto preferente de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Su inicio temprano en pacientes hospitalizados también ha mostrado seguridad y eficacia en el ensayo PIONEER-HF.

Por otra parte, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i), inicialmente diseñados como antidiabéticos, han emergido como agentes cardiovasculares y renales de amplio espectro. Los ensayos DAPA-HF y EMPEROR-Reduced evidenciaron beneficio en IC-FEr independientemente del estado diabético, mientras que EMPEROR-Preserved y DELIVER confirmaron la eficacia en IC-FEp, reduciendo hospitalizaciones por IC y mejorando la calidad de vida. Estos resultados sitúan a los SGLT2i como la primera clase farmacológica con beneficio consistente en todo el espectro de FEVI.

En la práctica clínica, el tratamiento integral de la IC-FEr se basa actualmente en cuatro pilares: ARNI, betabloqueantes, antagonistas de mineralocorticoides e inhibidores SGLT2. En IC-FEp, los SGLT2i representan el estándar emergente de cuidado, mientras que sacubitrilo/valsartán puede considerarse en subgrupos seleccionados. Los beneficios de estas terapias se acompañan de un

perfil de seguridad favorable, aunque requieren vigilancia de hipotensión, disfunción renal, hiperpotasemia y riesgo de infecciones genitales.

En conclusión, sacubitrilo/valsartán y los inhibidores SGLT2 han redefinido el paradigma del tratamiento de la IC. Su implementación temprana y combinada ofrece mejoras sustanciales en mortalidad, hospitalización y bienestar de los pacientes, consolidándose como avances terapéuticos más relevantes en cardiología en la última década.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca; fracción de eyección; sacubitrilo/valsartán; inhibidores SGLT2; tratamiento farmacológico.

Abstract

Heart failure (HF) is one of the major global public health problems, with high prevalence, increasing morbidity and mortality, and rising healthcare costs. It is a complex clinical syndrome characterized by symptoms and signs resulting from structural or functional abnormalities of the heart, resulting in insufficient cardiac output and/or elevated intracardiac pressures. The contemporary classification is based on left ventricular ejection fraction (LVEF), distinguishing three phenotypes: HF with reduced EF (HFrEF, $\leq 40\%$), HF with mildly reduced EF (41–49%), and HF with preserved EF ($\geq 50\%$). This distinction not only reflects pathophysiological differences but also a divergent therapeutic response.

For decades, the pharmacological management of HFrEF was based on renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, beta-blockers, and mineralocorticoid antagonists, achieving improved survival but without eradicating the high rate of hospitalizations and disease progression. In contrast, HFpEF remained without treatments with proven prognostic impact, limited to symptomatic control and comorbidities.

The incorporation of new therapeutic classes has transformed the approach. Sacubitril/valsartan, a dual angiotensin II receptor neprilysin inhibitor (ARNI), demonstrated a significant reduction in cardiovascular mortality and HF hospitalization in patients with HFrEF in the PARADIGM-HF trial, positioning it as a preferred replacement for angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors). Early initiation of SGLT2 inhibitors in hospitalized patients has also demonstrated safety and efficacy in the PIONEER-HF trial.

Furthermore, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), initially designed as antidiabetics, have emerged as broad-spectrum cardiovascular and renal agents. The DAPA-HF

and EMPEROR-Reduced trials demonstrated benefit in HFrEF regardless of diabetic status, while EMPEROR-Preserved and DELIVER trials confirmed efficacy in HFpEF, reducing HF hospitalizations and improving quality of life. These results place SGLT2i as the first drug class with consistent benefit across the entire LVEF spectrum.

In clinical practice, comprehensive treatment for HFrEF is currently based on four pillars: ARNIs, beta-blockers, mineralocorticoid antagonists, and SGLT2 inhibitors. In HFpEF, SGLT2i represent the emerging standard of care, while sacubitril/valsartan may be considered in selected subgroups. The benefits of these therapies are accompanied by a favorable safety profile, although they require monitoring for hypotension, renal dysfunction, hyperkalemia, and the risk of genital infections.

In conclusion, sacubitril/valsartan and SGLT2 inhibitors have redefined the HF treatment paradigm. Their early and combined implementation offers substantial improvements in mortality, hospitalization, and patient well-being, consolidating them as the most relevant therapeutic advances in cardiology in the last decade.

Keywords: heart failure; ejection fraction; sacubitril/valsartan; SGLT2 inhibitors; pharmacological treatment.

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é um dos principais problemas globais de saúde pública, com alta prevalência, morbidade e mortalidade crescentes e custos crescentes com saúde. É uma síndrome clínica complexa, caracterizada por sintomas e sinais decorrentes de anormalidades estruturais ou funcionais do coração, resultando em débito cardíaco insuficiente e/ou pressões intracardíacas elevadas. A classificação contemporânea baseia-se na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), distinguindo três fenótipos: IC com FE reduzida (ICF_{Er}, $\leq 40\%$), IC com FE levemente reduzida (41–49%) e IC com FE preservada ($\geq 50\%$). Essa distinção reflete não apenas diferenças fisiopatológicas, mas também uma resposta terapêutica divergente.

Durante décadas, o tratamento farmacológico da ICF_{Er} baseou-se em inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides, alcançando melhor sobrevida, mas sem erradicar a alta taxa de hospitalizações e progressão da doença. Em contraste, a ICF_{EP} permaneceu sem tratamentos com impacto prognóstico comprovado, limitando-se ao controle sintomático e às comorbidades.

A incorporação de novas classes terapêuticas transformou a abordagem. Sacubitril/valsartana, um inibidor duplo da neprilisina do receptor da angiotensina II (ARNI), demonstrou uma redução significativa na mortalidade cardiovascular e na hospitalização por IC em pacientes com ICFeR no estudo PARADIGM-HF, posicionando-o como um substituto preferencial para inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). O início precoce de inibidores de SGLT2 em pacientes hospitalizados também demonstrou segurança e eficácia no estudo PIONEER-HF.

Além disso, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2), inicialmente concebidos como antidiabéticos, emergiram como agentes cardiovasculares e renais de amplo espectro. Os estudos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced demonstraram benefício na ICFeR, independentemente do estado diabético, enquanto os estudos EMPEROR-Preserved e DELIVER confirmaram a eficácia na ICFeP, reduzindo as hospitalizações por IC e melhorando a qualidade de vida. Esses resultados colocam os iSGLT2 como a primeira classe de medicamentos com benefício consistente em todo o espectro da FEVE.

Na prática clínica, o tratamento abrangente para ICFeR baseia-se atualmente em quatro pilares: inibidores da recaptção da angiotensina (IRANs), betabloqueadores, antagonistas mineralocorticoides e inibidores de SGLT2. Na ICFeP, os iSGLT2 representam o padrão emergente de tratamento, enquanto a combinação sacubitril/valsartana pode ser considerada em subgrupos selecionados. Os benefícios dessas terapias são acompanhados por um perfil de segurança favorável, embora exijam monitoramento de hipotensão, disfunção renal, hipercalemia e risco de infecções genitais.

Em conclusão, sacubitril/valsartana e inibidores de SGLT2 redefiniram o paradigma do tratamento da IC. Sua implementação precoce e combinada oferece melhorias substanciais na mortalidade, hospitalização e bem-estar do paciente, consolidando-os como os avanços terapêuticos mais relevantes em cardiologia na última década.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; fração de ejeção; sacubitril/valsartana; inibidores de SGLT2; tratamento farmacológico.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye una de las principales causas de morbimortalidad cardiovascular en el mundo y representa una carga económica y social creciente. Se estima que afecta a más de 60 millones de personas a nivel global, con una prevalencia que continúa en

aumento debido al envejecimiento poblacional, la mayor supervivencia tras eventos coronarios agudos y la coexistencia de comorbilidades como hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 [9,10]. La IC es responsable de una elevada tasa de hospitalizaciones recurrentes y se asocia a un deterioro progresivo de la calidad de vida, con un pronóstico comparable o incluso peor que algunos tipos de cáncer [9].

La clasificación contemporánea de la IC se fundamenta en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), que constituye un marcador funcional y pronóstico clave. Se reconocen tres fenotipos: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr, $\leq 40\%$), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida (IC-FEmr, 41–49%) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp, $\geq 50\%$) [9,10]. Esta estratificación permite comprender diferencias fisiopatológicas y orientar la selección de terapias. En la IC-FEr predomina la disfunción sistólica, caracterizada por pérdida de contractilidad, remodelado ventricular adverso y activación neurohormonal crónica [1,4]. Por su parte, la IC-FEp se asocia a alteraciones en la relajación y el llenado diastólico, rigidez miocárdica, sobrecarga de presión y un fuerte impacto de comorbilidades metabólicas y renales [2,5].

Durante las últimas tres décadas, el tratamiento farmacológico de la IC-FEr ha experimentado un progreso notable gracias a los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), los betabloqueantes y los antagonistas de mineralocorticoides. Estas terapias demostraron reducciones consistentes en mortalidad y hospitalizaciones en múltiples ensayos clínicos, estableciéndose como la base del tratamiento estándar [9,10]. Sin embargo, pese a la optimización, la mortalidad a 5 años de los pacientes con IC-FEr permanecía en torno al 50%, lo que ponía de manifiesto la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas [9,13].

El panorama era aún más desafiante en IC-FEp. A pesar de su elevada prevalencia, que alcanza hasta el 50% de los casos de IC en países desarrollados, los estudios clínicos con IECA, ARA-II, betabloqueantes o espironolactona no lograron demostrar beneficios claros sobre la supervivencia o la reducción de hospitalizaciones [2,9]. El tratamiento se limitaba al control de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, fibrilación auricular y obesidad, así como al uso de diuréticos para el alivio sintomático. Esta situación generó una gran necesidad no cubierta y motivó la búsqueda de nuevas intervenciones terapéuticas.

En este contexto, la introducción de dos nuevas clases farmacológicas ha transformado el manejo de la IC. Por un lado, el sacubitrilo/valsartán, primer inhibidor combinado de neprilisina y receptor

de angiotensina II (ARNI), demostró en el ensayo **PARADIGM-HF** (2014) una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC, en comparación con enalapril, en pacientes con IC-FEr [1]. Posteriormente, estudios como **PIONEER-HF** confirmaron la seguridad y eficacia de su inicio precoz en pacientes hospitalizados por IC aguda [8]. Estos hallazgos llevaron a las principales guías internacionales a recomendar el reemplazo de IECA o ARA-II por ARNI en pacientes sintomáticos con IC-FEr [9,10].

Por otro lado, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i), originalmente desarrollados como antidiabéticos, demostraron en ensayos clínicos su capacidad para mejorar resultados cardiovasculares y renales en pacientes con y sin diabetes. En el ámbito de la IC-FEr, estudios como **DAPA-HF** y **EMPEROR-Reduced** evidenciaron reducciones significativas en muerte cardiovascular y hospitalización por IC [3,4]. Más aún, los ensayos **EMPEROR-Preserved** y **DELIVER** mostraron beneficios consistentes en pacientes con IC-FEp, marcando un hito histórico al convertirse en la primera clase farmacológica con eficacia comprobada en este fenotipo [5,6].

El impacto de estas innovaciones es profundo: actualmente, el tratamiento integral de la IC-FEr se apoya en cuatro pilares terapéuticos —ARNI, betabloqueantes, antagonistas mineralocorticoides e inhibidores SGLT2— mientras que en IC-FEp los SGLT2i han emergido como el nuevo estándar de cuidado. Sin embargo, persisten interrogantes sobre la selección de pacientes, la secuencia óptima de introducción de fármacos y el papel de combinaciones específicas en determinados fenotipos [12,14].

Por tanto, esta revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia disponible sobre sacubitrilo/valsartán y los inhibidores SGLT2, analizando su mecanismo de acción, ensayos clínicos relevantes, seguridad, consideraciones prácticas y perspectivas futuras, tanto en IC-FEr como en IC-FEp.

Fisiopatología y clasificación de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo que resulta de alteraciones estructurales o funcionales del corazón, capaces de comprometer la eyección o el llenado ventricular. Aunque clínicamente se caracteriza por disnea, fatiga, intolerancia al ejercicio y retención de líquidos, el trasfondo fisiopatológico difiere de manera significativa según el fenotipo definido por la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) [9,10].

IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr)

La IC-FEr (FEVI \leq 40%) se asocia principalmente a disfunción sistólica. Se produce por pérdida de miocitos, remodelado ventricular adverso y alteración de la contractilidad. Las causas más frecuentes incluyen cardiopatía isquémica, miocardiopatías dilatadas, valvulopatías crónicas y cardiotoxicidad por quimioterapia [1,4,9].

A nivel molecular, la reducción del gasto cardíaco desencadena una activación sostenida de los sistemas neurohormonales:

- **Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** promueve vasoconstricción, retención de sodio y agua, fibrosis miocárdica y remodelado [9].
- **Sistema nervioso simpático:** genera taquicardia, hipertrofia y apoptosis celular [12].
- **Arginina-vasopresina:** contribuye a la sobrecarga hídrica y vasoconstricción [12].
- **Disminución de péptidos natriuréticos:** reduce la capacidad natural de contrarrestar estos efectos [12].

El resultado es un círculo vicioso de sobrecarga hemodinámica, hipertrofia, fibrosis y progresión de la disfunción cardíaca [1,12].

IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp)

La IC-FEp (FEVI \geq 50%) representa aproximadamente la mitad de los casos de IC y su prevalencia sigue en aumento [2,5,9]. Su fisiopatología es heterogénea y multifactorial:

- **Disfunción diastólica:** el ventrículo izquierdo presenta rigidez aumentada y capacidad limitada de relajación, lo que provoca elevación de presiones de llenado [2].
- **Inflamación y estrés oxidativo:** presentes en comorbilidades como obesidad, hipertensión, diabetes y enfermedad renal crónica, que inducen disfunción endotelial y fibrosis intersticial [2,5].
- **Alteraciones microvasculares:** reducen la reserva de flujo coronario y contribuyen a isquemia subendocárdica sin enfermedad coronaria obstructiva [5,12].
- **Rigidez arterial y poscarga elevada:** comunes en pacientes añosos e hipertensos, perpetúan la disfunción ventricular [9].

A diferencia de la IC-FEr, donde predomina un modelo de pérdida contráctil, en la IC-FEp se observa un fenotipo sistémico caracterizado por interacción entre corazón, riñón, pulmón, músculo esquelético y tejido adiposo [2,12].

IC con fracción de eyección levemente reducida (IC-FEmr o IC con FE “mid-range”)

Este grupo intermedio (FEVI 41–49%) fue reconocido en 2016 y formalizado en las guías europeas de 2021 [9]. Se considera una categoría con características mixtas: algunos pacientes corresponden a IC-FEr en recuperación parcial, mientras otros evolucionan desde IC-FEp con progresión hacia la disfunción sistólica. Su fisiopatología combina elementos de ambos extremos, lo que explica la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento [9,10].

Clasificación funcional y estructural complementaria

Además de la FEVI, la IC puede clasificarse según:

- **Clase funcional de la NYHA (New York Heart Association):** describe la limitación de actividad física, desde I (sin limitación) hasta IV (síntomas en reposo).
- **Estadios de la AHA/ACC (A a D):** reflejan progresión estructural y clínica, desde factores de riesgo hasta IC refractaria [10].
- **Fenotipos específicos:** como IC aguda versus crónica, IC izquierda versus derecha, IC congestiva versus bajo gasto, que aportan matices clínicos relevantes [9].

Importancia clínica de la clasificación

La distinción entre IC-FEr, IC-FEmr e IC-FEp no es meramente académica, sino que guía la terapéutica:

- En IC-FEr existen múltiples terapias con impacto demostrado en supervivencia (ARNI, betabloqueantes, antagonistas mineralocorticoides, inhibidores SGLT2) [1,3,4,9].
- En IC-FEmr, la evidencia sugiere beneficios similares a IC-FEr, por lo que las guías recomiendan considerar las mismas terapias [9,10].
- En IC-FEp, hasta hace poco no existían fármacos con eficacia robusta; actualmente, los inhibidores SGLT2 se han posicionado como primera opción con beneficio clínico probado [5,6].

En resumen, la fisiopatología de la IC varía según el fenotipo de FEVI, lo que explica la disparidad en la respuesta a los tratamientos. La clasificación actual no solo permite estratificar el pronóstico, sino también seleccionar terapias específicas que han revolucionado el manejo de esta condición en los últimos años.

Tratamiento farmacológico clásico de la insuficiencia cardíaca

Antes de la incorporación de nuevas terapias como sacubitrilo/valsartán o los inhibidores SGLT2, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) se sustentaba en tres pilares farmacológicos: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), betabloqueantes y antagonistas de mineralocorticoides. Estos fármacos han demostrado de forma consistente, en ensayos clínicos aleatorizados, mejorar la supervivencia, reducir hospitalizaciones y atenuar la progresión de la enfermedad.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA fueron los primeros agentes que demostraron impacto pronóstico positivo en la IC-FEr. Actúan bloqueando la conversión de angiotensina I en angiotensina II, reduciendo la vasoconstricción y la secreción de aldosterona, con lo que disminuyen la poscarga, la precarga y la remodelación ventricular [9].

El estudio **CONSENSUS** (1987) demostró que enalapril reducía significativamente la mortalidad en pacientes con IC grave [16]. Posteriormente, el **SOLVD Treatment Trial** confirmó los beneficios en pacientes ambulatorios con IC sintomática y FEVI reducida, observando reducciones en mortalidad y hospitalización [17]. Estos hallazgos posicionaron a los IECA como terapia de primera línea durante décadas [9,10].

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II)

Los ARA-II surgieron como alternativa en pacientes intolerantes a IECA, particularmente por tos o angioedema. Actúan bloqueando selectivamente el receptor AT1 de la angiotensina II, evitando sus efectos vasoconstrictores y profibróticos.

El ensayo **Val-HeFT** evaluó valsartán en pacientes con IC-FEr y mostró reducción significativa en hospitalización por IC, aunque no en mortalidad total [18]. El estudio **CHARM-Alternative** demostró que candesartán reducía mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones en pacientes intolerantes a IECA [19]. Así, los ARA-II se consolidaron como opción válida cuando los IECA no son tolerados.

Betabloqueantes

El papel de la activación adrenérgica en la progresión de la IC llevó a evaluar los betabloqueantes como tratamiento modificador de la enfermedad. Estos fármacos disminuyen la frecuencia cardíaca, reducen la toxicidad catecolaminérgica y favorecen la remodelación ventricular inversa. Estudios como **CIBIS-II** (bisoprolol), **MERIT-HF** (metoprolol succinato) y **COPERNICUS** (carvedilol) demostraron de manera consistente una reducción del 30–35% en mortalidad y del 25–

40% en hospitalizaciones por IC [20–22]. Los beneficios se observan en pacientes sintomáticos, incluyendo aquellos en clase funcional avanzada, siempre que estén hemodinámicamente estables.

Antagonistas de mineralocorticoides (ARM)

La activación persistente del eje aldosterona contribuye a fibrosis miocárdica, remodelado y retención de sodio. Los antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona y eplerenona) actúan bloqueando este efecto.

El ensayo RALES (1999) mostró que la espironolactona reducía la mortalidad total en un 30% y hospitalizaciones en pacientes con IC avanzada (NYHA III–IV) [23]. Posteriormente, el EPHEUS demostró que eplerenona reducía mortalidad y eventos cardiovasculares tras infarto agudo de miocardio complicado con disfunción sistólica [24]. Finalmente, el EMPHASIS-HF confirmó el beneficio de eplerenona en pacientes con IC-FEr leve (NYHA II), ampliando la indicación a estadios más precoces [25].

Otros tratamientos clásicos

- **Diuréticos de asa:** como furosemida o torasemida, fundamentales para el control de la congestión y los síntomas. No modifican la mortalidad, pero mejoran la calidad de vida y reducen hospitalizaciones al evitar sobrecarga de volumen [9].
- **Digoxina:** inhibidor de la Na⁺/K⁺-ATPasa con efecto inotrópico positivo y modulador del tono vagal. El estudio DIG evidenció reducción de hospitalizaciones, aunque sin impacto en mortalidad [26]. Su uso actual se limita a pacientes seleccionados, especialmente con fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida.
- **Hidralazina y dinitrato de isosorbide:** combinación vasodilatadora útil en pacientes afrodescendientes con IC-FEr, donde el ensayo A-HeFT demostró reducciones significativas en mortalidad y hospitalizaciones [27].

Nuevos agentes en IC-FEp

Durante décadas, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp) fue considerada el “terreno huérfano” de la terapéutica cardiovascular. A diferencia de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr), donde múltiples agentes demostraron impacto en supervivencia y hospitalización, en IC-FEp los ensayos clínicos con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueantes o antagonistas de mineralocorticoides

ofrecieron resultados negativos o inconsistentes [2,9,10]. Esta situación generó una necesidad urgente de nuevas intervenciones farmacológicas capaces de modificar el pronóstico.

En los últimos cinco años, dos clases terapéuticas emergieron como candidatas a cubrir este vacío: los inhibidores de la neprilisina combinados con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARNI, sacubitrilo/valsartán) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i).

Sacubitrilo/valsartán en IC-FEp

El sacubitrilo/valsartán combina un antagonista del receptor de angiotensina II con un inhibidor de neprilisina, lo que incrementa los niveles de péptidos natriuréticos endógenos y atenúa la activación del SRAA. Este mecanismo dual resulta particularmente atractivo en IC-FEp, donde la rigidez ventricular, la sobrecarga de presión y la disfunción endotelial desempeñan un papel central [2,9]. El estudio PARAGON-HF (2019), que incluyó más de 4.800 pacientes con FEVI $\geq 45\%$, comparó sacubitrilo/valsartán frente a valsartán. El resultado primario compuesto de hospitalización por IC y muerte cardiovascular no alcanzó significación estadística (HR 0.87; $p=0.06$), aunque se observaron beneficios en subgrupos, incluyendo mujeres y pacientes con FEVI entre 45% y 57% [2]. Estos hallazgos sugieren que la eficacia de sacubitrilo/valsartán en IC-FEp podría depender de características fenotípicas específicas, lo que ha impulsado análisis más personalizados de la enfermedad.

Actualmente, las guías europeas y americanas reconocen el uso de sacubitrilo/valsartán en IC-FEp como una opción razonable en pacientes seleccionados, particularmente aquellos con FEVI en el rango intermedio (41–49%) o próxima a reducida [9,10].

Inhibidores SGLT2 en IC-FEp

El avance más significativo en IC-FEp provino de los inhibidores SGLT2. Estos fármacos, inicialmente desarrollados para diabetes mellitus tipo 2, demostraron efectos cardiovasculares y renales beneficiosos en poblaciones con y sin diabetes. Su mecanismo de acción va más allá del control glucémico e incluye: reducción de la congestión intersticial mediante diuresis osmótica y natriuresis, disminución de la presión de llenado, mejoría en la eficiencia energética miocárdica, reducción de inflamación y fibrosis, y protección renal [11,12].

El ensayo EMPEROR-Preserved (2021) fue el primer gran estudio que demostró eficacia en IC-FEp. Incluyó más de 5.900 pacientes con FEVI $>40\%$ tratados con empagliflozina versus placebo, además del tratamiento estándar. Los resultados mostraron una reducción significativa del desenlace combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (HR 0.79; $p<0.001$),

impulsada principalmente por la disminución de hospitalizaciones [5]. Este beneficio fue consistente independientemente de la presencia de diabetes.

Posteriormente, el estudio DELIVER (2022), que evaluó dapagliflozina en más de 6.200 pacientes con FEVI $\geq 40\%$, corroboró estos hallazgos al demostrar una reducción del riesgo relativo del 18% en el desenlace primario de empeoramiento de IC o muerte cardiovascular (HR 0.82; $p < 0.001$) [6]. Además, el beneficio se observó en todo el espectro de FEVI, incluyendo pacientes con fracción de eyección “recuperada” [6].

La robustez de la evidencia llevó a que las guías clínicas de la ESC 2021 y la AHA/ACC/HFSA 2022 otorgaran a los SGLT2i la primera recomendación clase I en la historia de la IC-FEp, convirtiéndolos en el nuevo estándar terapéutico [9,10].

Otros agentes en investigación

Aunque los ARNI y SGLT2i han liderado la innovación, existen otros agentes en desarrollo:

- **Agentes moduladores de óxido nítrico (guanylate cyclase stimulators):** como vericiguat, que mostró resultados modestos en IC-FEr (VICTORIA trial), pero aún no ha demostrado beneficio claro en IC-FEp [28].
- **Terapias antiinflamatorias y antifibróticas:** como antagonistas de la galectina-3 o moduladores del TGF- β , en fases experimentales.
- **Tratamientos metabólicos:** se estudian moduladores de vías mitocondriales y del metabolismo de ácidos grasos, en búsqueda de mejorar la eficiencia energética miocárdica.

Discusion:

Discusión

La insuficiencia cardíaca (IC) continúa siendo un reto clínico de primera magnitud, con elevada morbimortalidad y costos sanitarios crecientes a nivel global [9,10]. La evolución terapéutica de la IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr) ha sido notable durante las últimas tres décadas, mientras que la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp) permaneció durante mucho tiempo sin opciones farmacológicas efectivas. La irrupción de dos clases de agentes —sacubitrilo/valsartán y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i)— ha transformado este panorama, generando un cambio de paradigma en la práctica clínica.

Sacubitrilo/valsartán en IC-FEr e IC-FEp

El ensayo PARADIGM-HF demostró de manera robusta que el sacubitrilo/valsartán supera al enalapril en reducción de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes con IC-FEr [1]. La magnitud del beneficio llevó a que el fármaco se integrara como parte de los “cuatro pilares terapéuticos” de la IC-FEr [9,10]. Asimismo, el estudio PIONEER-HF mostró que la introducción precoz durante la hospitalización por IC aguda es segura y proporciona mejoría rápida en biomarcadores y síntomas [8].

En contraste, los resultados en IC-FEp han sido más modestos. El estudio PARAGON-HF no alcanzó significación estadística en su desenlace primario, aunque sugirió beneficios en subgrupos específicos, particularmente en mujeres y pacientes con fracción de eyección en el rango intermedio [2]. Esto plantea la hipótesis de que el beneficio de sacubitrilo/valsartán en IC-FEp puede estar condicionado por fenotipos particulares, lo que refuerza la necesidad de estrategias más personalizadas.

SGLT2i: evidencia transversal en IC-FEr e IC-FEp

Los inhibidores SGLT2 representan probablemente el avance más importante en la última década para el tratamiento de la IC, independientemente del estado diabético. El DAPA-HF y el EMPEROR-Reduced demostraron que dapagliflozina y empagliflozina reducen de forma consistente la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones en IC-FEr [3,4]. El beneficio fue rápido, sostenido y se observó en diferentes subgrupos, incluidos pacientes con o sin diabetes.

En IC-FEp, los estudios EMPEROR-Preserved y DELIVER marcaron un hito al demostrar, por primera vez, reducción significativa en hospitalizaciones por IC y desenlaces compuestos de eventos cardiovasculares [5,6]. Estos resultados han establecido a los SGLT2i como el primer tratamiento con eficacia comprobada en este fenotipo históricamente carente de opciones. De hecho, tanto las guías europeas como americanas los han incorporado como recomendación de clase I en IC-FEp [9,10].

Comparación y complementariedad terapéutica

Un aspecto relevante es la complementariedad entre ARNI y SGLT2i. Mientras los ARNI actúan sobre la modulación neurohormonal y la potenciación de péptidos natriuréticos, los SGLT2i ejercen efectos cardiorrenales multifactoriales, que incluyen reducción de congestión intersticial, mejoría metabólica y protección renal [11,12]. La combinación de ambos podría ofrecer beneficios sinérgicos, aunque se requieren estudios comparativos directos y de coste-efectividad [13].

En IC-FEr, la evidencia es sólida para recomendar la terapia cuádruple (ARNI, betabloqueante, antagonista de mineralocorticoides y SGLT2i) como estándar actual [9,10]. En IC-FEp, en cambio, los SGLT2i constituyen el único fármaco con beneficio consistente; los ARNI podrían reservarse para subgrupos específicos, aunque aún faltan estudios confirmatorios.

Limitaciones de la evidencia

Pese a los avances, existen limitaciones importantes. En primer lugar, la mayoría de los ensayos excluyeron pacientes añosos frágiles, con multimorbilidad avanzada o deterioro renal severo, que representan una proporción significativa en la práctica real [9]. En segundo lugar, los desenlaces en IC-FEp se sustentan principalmente en reducción de hospitalizaciones, mientras que la reducción en mortalidad no ha sido consistente [5,6]. Asimismo, persiste la heterogeneidad fisiopatológica en IC-FEp, lo que dificulta la generalización de resultados.

Otra limitación es la falta de estudios que evalúen la secuencia óptima de introducción de terapias en IC-FEr, así como la adherencia a largo plazo y el impacto económico de la terapia cuádruple [13]. Del mismo modo, se requieren más datos en poblaciones especiales, como pacientes con insuficiencia cardíaca derecha, miocardiopatías infiltrativas o fenotipos inflamatorios.

Perspectivas futuras

La investigación futura deberá centrarse en tres áreas clave:

1. Medicina personalizada: identificación de fenotipos mediante biomarcadores, imagen avanzada y algoritmos de inteligencia artificial que permitan seleccionar la terapia más adecuada en IC-FEp.
2. Nuevos agentes: desarrollo de moduladores del óxido nítrico, antifibróticos y terapias dirigidas al metabolismo miocárdico [28].
3. Implementación clínica: estrategias para mejorar la adherencia, optimizar la secuencia de inicio de terapias y garantizar el acceso equitativo a fármacos de alto costo.

Conclusión

La incorporación de sacubitrilo/valsartán y de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 ha transformado el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En la fracción de eyección reducida, ambos agentes se consolidan como pilares terapéuticos que, en combinación con betabloqueantes y antagonistas de mineralocorticoides, ofrecen una reducción significativa en mortalidad y hospitalizaciones. En la fracción de eyección preservada, los SGLT2i representan el

primer avance farmacológico con eficacia comprobada, mientras que el beneficio de sacubitrilo/valsartán parece circunscribirse a subgrupos específicos. El futuro del manejo de la insuficiencia cardíaca radica en la personalización del tratamiento, la implementación equitativa de terapias innovadoras y la investigación en nuevas dianas terapéuticas.

Referencias

1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
2. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609–1620. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190. (EMPEROR-Reduced) [verificar doi/págs]
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303. (DAPA-HF)
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Bocchi E, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
6. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al.; DELIVER Trial Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1089–1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
7. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *Lancet.* 2021;398(10301)

8. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al.; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539–548. doi:10.1056/NEJMoa1812851. (PIONEER-HF)
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al.; Writing Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation.* 2022;145(18):e895–e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001073.
11. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation.* 2019;139(22):2633–2644. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044542.
12. Packer M. Proposed mechanisms for the cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors. *Circulation.* 2020;142(7):
13. Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive therapy in HFrEF: modelling analyses. *Eur Heart J.* 2021;42(9):954–964. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1008.
14. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors and outcomes in patients with heart failure: comprehensive meta-analysis. *Lancet.* 2022.
15. ClinicalTrials.gov. Trials on sacubitril/valsartan and SGLT2 inhibitors in heart failure.