



UNIVERSIDAD  
DE MURCIA

Escuela  
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Seguridad y eficacia de la suplementación  
con creatina en pacientes con insuficiencia  
cardiaca y fracción de eyección reducida*

AUTOR:

José Carlos López Clemente

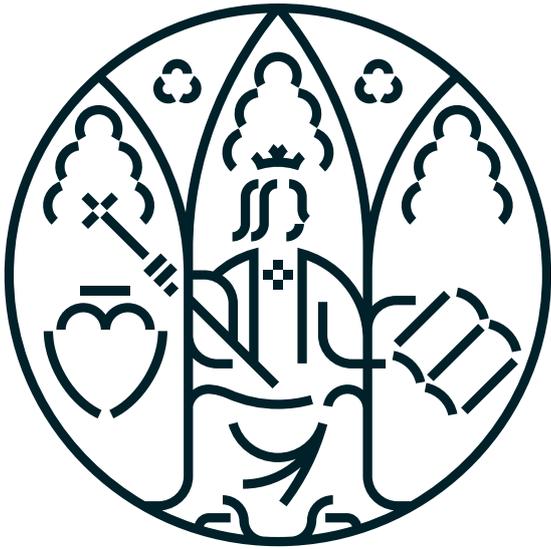
DIRECTORES:

Federico Soria Arcos

José Abellán Huerta

2025





UNIVERSIDAD  
DE MURCIA

Escuela  
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Seguridad y eficacia de la suplementación  
con creatina en pacientes con  
insuficiencia cardiaca y fracción de  
eyección reducida*

AUTOR/A José Carlos López Clemente

DIRECTOR/ES Federico Soria Arcos  
José Abellán Huerta

2025



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D. José Carlos López Clemente, habiendo cursado el Programa de Doctorado en ciencias de la salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Seguridad y eficacia de la suplementación con creatina en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida

y dirigida por:

D.: Federico Soria Arcos  
D.: José Abellán Huerta  
D.:

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 03 de junio de 2025

(firma) Firmado por LOPEZ CLEMENTE  
JOSE CARLOS el día  
03/06/2025 con un  
certificado emitido por AC  
FNMT Usuarios

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.*



# AGRADECIMIENTOS

Solo sé por dónde empezar: a mi madre, que es a la que tengo que agradecerse todo. Y ya no sé seguir.

A mi padre, a mi hermana, a mi familia. Que la familia nos sostiene.

A Federico por guiarme y acompañarme en esta aventura, por confiar en mí desde el principio, por ser un referente y liderar la investigación en el servicio.

A Pepe por animarme a empezar y a seguir, por su apoyo, por estar siempre ahí, por tener siempre tiempo. Porque su actitud y su optimismo curan.

A todos los que me han formado y lo siguen haciendo cada día:

A mi equipo de cardiología en Cartagena. De todos y cada uno he aprendido algo y sé que todos están ahí, con un hombro y una ayuda que ofrecer. No puedo enumerarlos todos, pero gracias a Pedro, Don Pedro, por ser la persona que más me ha enseñado, lo que está en los libros y lo que no.

A mi equipo de cardiología en Alicante, que convirtieron lo que iba a ser un paso en una casa. No sabía que se podía tener tanta suerte. Me dejan una mochila llena, como dice Tere, que, además, ha sido otro pilar en este proyecto y en todo lo demás, no se me ocurre compañera mejor.

A todos con los que he trabajado y trabajaré, las relaciones nos forman.

A la gente que ha hecho posible el desarrollo de este proyecto:

A mis residentes, mayores y pequeños, que me han orientado, me han ayudado y me han aguantado.

A los que estuvieron en el trabajo de campo: el equipo de manufactura, que preparó los suplementos, mi enfermera que estuvo con cada paciente, cada día y en cada prueba, a mi lado, paciente.

A los que me ha ayudado a exprimir este trabajo y llegar hasta aquí. A los que lo han intentado, y a la que lo ha conseguido.

A Laura, que no sé cómo accedió a esto, pero lo hizo posible.

A los pacientes, claro, fin último de todo nuestro esfuerzo, por su colaboración.

A tanta gente más, que no lo puedo recoger aquí.

A todos los que siguen a mi lado. A los que han aguantado que nunca sea la última vez, pero siguen ahí. Ya lo siento, hay cosas que no cambian, pero bueno, así, me habéis permitido conseguir otro hito. Uno más.

En fin, la vida.



# ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Síntomas y signos típicos de la insuficiencia cardiaca.

**Tabla 2.** Causas de las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos.

**Tabla 3.** Clasificación funcional de la *New York Heart Association* basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física.

**Tabla 4.** Estadios de la insuficiencia cardiaca.

**Tabla 5.** Causas de la insuficiencia cardiaca, formas comunes de presentación y pruebas específicas.

**Tabla 6.** Pruebas diagnósticas recomendadas para todo paciente con sospecha de insuficiencia cardiaca crónica.

**Tabla 7.** Definición y criterios diagnósticos de la IC-FEr, IC-FElr e IC-FEc.

**Tabla 8.** Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica: aspectos del autocuidado.

**Tabla 9.** Dosis de los fármacos modificadores de la enfermedad con base en la evidencia de grandes ensayos clínicos en pacientes con IC-FEr.

**Tabla 10.** Indicaciones para el implante de terapia de resincronización cardiaca, clase de recomendación y nivel de evidencia.

**Tabla 11.** Características basales de la muestra.

**Tabla 12.** Edad de la muestra.

**Tabla 13.** Valores de creatinina, urea, TFGe, NTProBNP y Ca125 durante y tras la intervención. Semanas 0, 6, 12 y 24.

**Tabla 14.** Cambio de los valores creatinina, urea, TFGe, NTProBNP y Ca125 durante y tras la intervención. Semanas 0, 6, 12 y 24.

**Tabla 15.** Resultados analíticos en la visita inicial y final.

**Tabla 16.** Resultados del TM6M en la visita inicial y final.

**Tabla 17.** Resultados del cuestionario KCCQ en la visita inicial y final.

**Tabla 18.** Parámetros ecocardiográficos en la visita inicial y final.

# ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Ruidos cardiacos fisiológicos y patológicos.

**Figura 2.** Estadios de la IC.

**Figura 3A.** Incidencia de la IC en países europeos.

**Figura 3B.** Prevalencia de la IC en países europeos.

**Figura 4.** Algoritmos diagnósticos para la IC.

**Figura 5.** Dominios definatorios del “*HFA Frailty score*”.

**Figura 6.** Sistema lanzadera de fosfocreatina.

**Figura 7.** Protocolo del estudio.

**Figura 8.** Cronograma del trabajo.

**Figura 9.** Edad.

**Figura 10.** Distribución de la muestra por sexo.

**Figura 11.** Peso de la muestra por sexo.

**Figura 12.** Talla de la muestra por sexo.

**Figura 13.** IMC de la muestra por sexo.

**Figura 14.** SC de la muestra por sexo.

**Figura 15.** Distribución de la muestra por IMC.

**Figura 16.** DM, HTA y DLP.

**Figura 17.** Consumo de tabaco y alcohol.

**Figura 18.** Cardiopatía isquémica crónica.

**Figura 19.** Revascularización coronaria completa.

**Figura 20.** Técnica de revascularización coronaria.

**Figura 21.** Enfermedades crónicas y comorbilidades asociadas.

**Figura 22.** Puntuación del índice de Charlson.

**Figura 23.** Distribución de la causa isquémica o no isquémica de disfunción ventricular.

**Figura 24.** Distribución de las causas de disfunción ventricular no isquémica.

**Figura 25.** FEVI de la muestra.

**Figura 26.** FEVI de la muestra por causa de la disfunción ventricular.

**Figura 27.** Distribución de la muestra por clase funcional de la NYHA.

**Figura 28.** Empleo de fármacos modificadores de la enfermedad.

**Figura 29.** Empleo combinado de fármacos modificadores de la enfermedad.

**Figura 30.** Empleo de diuréticos de asa.

**Figura 31.** Distribución de dispositivos para la IC implantados: DAI y TRC.

**Figura 32.** Realización de ejercicio físico regular.

**Figura 33.** Ejercicio físico declarado.

**Figura 34.** Días de suplementación de la muestra.

**Figura 35.** Eventos en el seguimiento.

**Figura 36.** Evolución de los valores de creatinina durante y tras la intervención.

**Figura 37.** Evolución de los valores de TFGe durante y tras la intervención.

**Figura 38.** Evolución de los valores de NTProBNP durante y tras la intervención.

**Figura 39.** Evolución de los valores de Ca125 durante y tras la intervención.

**Figura 40.** Distancia recorrida en el TM6M en la visita inicial y final.

**Figura 41.** Esfuerzo percibido durante el TM6M por puntuación en escala de Borg en la visita inicial y final.

**Figura 42.** Síntomas desencadenados durante el TM6M en la visita inicial y final.

**Figura 43.** Incremento de la FC durante el TM6M en la visita inicial y final.

**Figura 44.** Puntuación obtenida en el cuestionario KCCQ para cada uno de los dominios en la visita inicial y final.

**Figura 45.** Puntuaciones obtenidas por agrupación de dominios en el cuestionario KCCQ en la visita inicial y final.

**Figura 46.** Puntuación global del cuestionario KCCQ en la visita inicial y final.

**Figura 47.** DTDVI y DTSVI por PE-EL en la visita inicial y final.

**Figura 48.** VTDVI en planos apicales de 4C y 2C en la visita inicial y final.

**Figura 49.** FEVI por método de Simpson biplano en la visita inicial y final.

**Figura 50.** TAPSE en la visita inicial y final.

**Figura 51.** S´ lat VD en la visita inicial y final.

# ÍNDICE DE ABREVIATURAS

2C: 2 cámaras

4C: 4 cámaras

ACC: american college of cardiology (colegio americano de cardiología)

ADP: adenosín-difosfato

AHA: american heart association (asociación americana del corazón)

ALT: alanina transaminasa

ANP: péptido natriurético auricular

AOS: apnea obstructiva del sueño

ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II

ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide

ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina

AST: aspartato transaminasa

ATP: adenosín-trifosfato

BAV: bloqueo aurículo-ventricular

BB: betabloqueante

BEM: biopsia endomiocárdica

BNP: péptido natriurético cerebral tipo B

BRI: bloqueo de rama izquierda

Ca: calcio

Ca125: antígeno de cáncer 125

CCS: canadian cardiovascular society (sociedad cardiovascular canadiense)

CDV: calidad de vida

cHDL: colesterol HDL

CHFS: canadian heart failure society (sociedad canadiense de insuficiencia cardiaca)

CI: cardiopatía isquémica

CK: creatina quinasa

cLDL: colesterol LDL  
CT: colesterol total  
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud  
DAI: desfibrilador automático implantable  
DEXA: absorbancia de rayos X de energía dual  
DLP: dislipemia  
DM: diabetes mellitus  
DMCR: diferencia mínima clínicamente relevante  
DPN: disnea paroxística nocturna  
DS: desviación estándar  
DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo  
DTSVI: diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo  
EA: efectos adversos  
EAo: estenosis aórtica  
ECA: ensayo clínico aleatorizado  
ECG: electrocardiograma  
ERC: enfermedad renal crónica  
ESC: european society of cardiology (sociedad europea de cardiología)  
ESC-HF-LT: long-term registry de IC de la ESC (registro a largo plazo de IC de la ESC)  
ETT: ecocardiograma transtorácico  
FA: fibrilación auricular  
FAL: fosfatasa alcalina  
FC: frecuencia cardíaca  
FE: fracción de eyección  
FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo  
FG: filtrado glomerular  
FluA: flutter auricular  
FV: fibrilación ventricular  
GBD: global burden of disease

GBHD: global burden of heart failure  
GGT: gamma-glutamyl transferase  
GMPc: guanosínmonofosfato cíclico  
GPC: guía de práctica clínica  
Hb: hemoglobina  
HbA1c: hemoglobina glicosilada  
HFA: heart failure association (asociación de insuficiencia cardíaca)  
HTA: hipertensión arterial  
HUSL: hospital universitario Santa Lucía  
HVI: hipertrofia ventricular izquierda  
IC: insuficiencia cardíaca  
IC-FEc: IC con FEVI conservada  
IC-FElr: IC con FEVI ligeramente reducida  
IC-FEr: IC con FEVI reducida  
ICA: insuficiencia cardíaca aguda  
ICC: insuficiencia cardíaca crónica  
IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina  
IMC: índice de masa corporal  
iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2  
iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona  
ISSN: sociedad internacional de nutrición deportiva  
IST: índice de saturación de transferrina  
K: potasio  
KCCQ: Kansas City cardiomyopathy questionnaire  
LDH: lactato deshidrogenasa  
MC: monohidrato de creatina  
MP: marcapasos  
MR-ProANP: región media del péptido natriurético auricular  
Na: sodio  
NAV: nodo aurículo-ventricular

NTProBNP: pro-hormona N-terminal del BNP

NYHA: New York heart association

OMS: organización mundial de la salud

PCR: proteína C reactiva ultrasensible

PE-EL: paraesternal eje largo

PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar

PN: péptidos natriuréticos

PP: pared posterior

RANME: Real academia nacional de medicina de España

RC: rehabilitación cardíaca

RMNc: resonancia magnética nuclear cardíaca

RS: ritmo sinusal

SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno

SAVP: sistema arginina-vasopresina

SC: superficie corporal

SCA: síndrome coronario agudo

SCF: sistema creatina-fosfocreatina

SIV: septo interventricular

SNP: sistema nervioso parasimpático

SNS: sistema nervioso simpático

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

SV: sacubitrilo/valsartán

S´ lat VD: velocidad onda S´ lateral de ventrículo derecho

TAC: tomografía axial computarizada

TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspide

TAVR: reemplazo valvular aórtico transcatóter

TCC: terapia cognitivo-conductual

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

TG: triglicéridos

TM6M: test de la marcha de 6 minutos

TMO: tratamiento médico óptimo

TRC: terapia de resincronización cardíaca

TSH: Hormona estimulante tiroidea

TV: taquicardia ventricular

UIC: unidad insuficiencia cardíaca

VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno

VO<sub>2</sub>Max: consumo máximo de oxígeno

VPN: valor predictivo negativo

VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo

VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	23
INTRODUCCIÓN .....	26
1. INSUFICIENCIA CARDIACA.....	26
1.1. Definición de la insuficiencia cardiaca .....	26
1.2. Clasificación de la insuficiencia cardiaca .....	31
1.2.1 Clasificación por fenotipos según la FEVI.....	32
1.2.2. Clasificación según la forma de presentación.....	32
1.2.3. Clasificación según la situación clínica.....	34
1.3. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca.....	37
1.4. Etiología de la insuficiencia cardiaca.....	40
1.5. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca crónica .....	43
1.6. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica .....	48
1.6.1. Estilos de vida y hábitos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: prevención y autocuidado.....	49
1.6.2. Tratamiento farmacológico de la IC-FEr .....	53
1.6.2.1. Tratamiento farmacológico de primera línea.....	53
1.6.2.2. Tratamiento farmacológico de segunda línea.....	59
1.6.2.2.1 Terapias establecidas con menor evidencia.....	59
1.6.2.2.2. Terapias recientes con evidencia incipiente.....	60
1.6.3. Dispositivos en el tratamiento de la IC-FEr .....	61
1.6.3.1. Desfibrilador automático implantable (DAI) .....	61
1.6.3.2. Terapia de resincronización cardiaca (TRC).....	64
1.6.4. Tratamiento farmacológico de la IC-FEc .....	67
1.6.5. Tratamiento farmacológico de la IC-FElr .....	69
1.7. Historia natural y pronóstico actual de la insuficiencia cardiaca .....	70
1.7.1. Mortalidad en la insuficiencia cardiaca .....	71
1.7.2. Hospitalizaciones en la insuficiencia cardiaca .....	74
1.8. Calidad de vida en la insuficiencia cardiaca.....	76
1.8.1. Impacto de la insuficiencia cardiaca en la calidad de vida .....	76
1.8.2. Evaluación de la calidad de vida .....	78
1.8.3. Herramientas específicas para la valoración de la calidad de vida en insuficiencia cardiaca .....	79

1.8.4. Intervenciones para la mejora de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca .....	81
1.9. Comorbilidades de la insuficiencia cardiaca más allá de las enfermedades cardiovasculares .....	85
1.9.1. Fragilidad .....	85
1.9.2. Sarcopenia.....	88
1.9.3. Caquexia .....	91
1.9.4. Disminución de la capacidad de ejercicio .....	93
1.9.5. Valoración de la capacidad funcional .....	94
1.9.6. Abordaje de las comorbilidades limitantes .....	96
2. CREATINA.....	99
2.1. Estructura y metabolismo de la creatina .....	99
2.2 Funciones de la creatina en el músculo y más allá.....	103
2.3. Suplementación con creatina: conceptos básicos.....	105
2.3.1. Formas químicas para la suplementación con creatina .....	105
2.3.2. Protocolos de suplementación con creatina: dosis y duración..	106
2.3.3. Seguridad de la suplementación con creatina .....	107
2.4. Efectos de la suplementación con creatina en el ámbito deportivo .	109
2.5. Efectos de la suplementación con creatina en el ámbito extradeportivo.....	112
2.6. Posicionamiento internacional sobre la suplementación con creatina .....	114
2.7. Suplementación con creatina e insuficiencia cardiaca .....	117
2.7.1. Papel de la creatina en el miocardio del paciente con insuficiencia cardiaca.....	118
2.7.2. Papel de la creatina en el músculo esquelético del paciente con insuficiencia cardiaca.....	120
2.7.3. Suplementación con creatina en la insuficiencia cardiaca: situación actual.....	121
JUSTIFICACIÓN.....	124
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	126
METODOLOGÍA .....	128
1. Diseño y ámbito de realización.....	128
2. Criterios de inclusión y exclusión.....	128
2.1. Criterios de inclusión.....	128
2.2 Criterios de exclusión.....	129

3.	Protocolo del estudio .....	130
3.1.	Suplementación con creatina .....	130
3.2.	Intervención, evaluación y seguimiento .....	130
3.3.	Exploraciones complementarias.....	133
3.3.1.	Electrocardiograma.....	133
3.3.2.	Analítica de sangre.....	133
3.3.3.	Test de la marcha de 6 minutos .....	133
3.3.4.	Cuestionario de calidad de vida KCCQ.....	134
3.3.5.	Ecocardiograma transtorácico .....	136
3.4.	Variables.....	136
3.4.1.	Variables principales .....	136
3.4.2.	Variables secundarias .....	137
3.4.2.1.	Variables sociodemográficas .....	137
3.4.2.2.	Variables clínicas .....	137
3.4.2.3.	Variables de tratamiento .....	138
3.4.2.4.	Variables de electrocardiograma .....	139
3.4.2.5.	Variables de analítica .....	139
3.4.2.6.	Variables de Test de la marcha de 6 minutos.....	140
3.4.2.7.	Variables de cuestionario de calidad de vida KCCQ .....	140
3.4.2.8.	Variables de ecocardiograma transtorácico.....	141
4.	Tratamiento de datos. Recogida, archivo y confidencialidad .....	142
5.	Estadística.....	143
6.	Cronograma .....	145
	RESULTADOS.....	146
1.	Muestra .....	146
2.	Características basales de la muestra.....	147
2.1.	Edad y sexo.....	147
2.2.	Características antropométricas.....	149
2.3.	Factores de riesgo cardiovascular clásicos y hábitos tóxicos.....	151
2.4.	Enfermedades crónicas y comorbilidades asociadas.....	153
2.5.	Situación y manejo de la insuficiencia cardíaca .....	156
2.5.1.	Etiología de la disfunción ventricular.....	156
2.5.2.	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo .....	157
2.5.3.	Clase funcional .....	158

2.5.4. Tratamientos farmacológicos para el manejo de la insuficiencia cardiaca.....	159
2.5.5. Tratamiento farmacológico de la congestión.....	160
2.5.6. Dispositivos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.....	161
2.6. Ejercicio físico declarado.....	162
3. Adherencia a la intervención.....	163
4. Eventos adversos y eventos en el seguimiento.....	163
5. Resultados analíticos.....	164
5.1. Función renal.....	164
5.2. Parámetros de congestión.....	166
5.3. Otros parámetros analíticos.....	169
6. Capacidad funcional: test de la marcha de 6 minutos.....	170
6.1. Distancia recorrida.....	170
6.2. Esfuerzo percibido.....	171
6.3. Síntomas durante la prueba.....	172
6.4. Respuesta al ejercicio.....	173
7. Calidad de vida: cuestionario KCCQ.....	175
7.1. Resultados por dominios.....	175
7.2. Puntuaciones parciales.....	177
7.3. Puntuación global.....	179
8. Estructura y función cardíaca: ecocardiograma transtorácico.....	180
8.1. Dimensiones del ventrículo izquierdo.....	180
8.2. Función del ventrículo izquierdo.....	182
8.3. Función del ventrículo derecho.....	183
8.4. Otros parámetros ecocardiográficos.....	184
DISCUSIÓN.....	186
1. Seguridad de la suplementación con monohidrato de creatina en pacientes con IC-FEr.....	186
1.1. Efectos adversos.....	186
1.2. Eventos clínicos.....	187
1.3. Función renal.....	188
1.4. Función hepática.....	190
2. Eficacia de la suplementación con monohidrato de creatina en pacientes con IC-FEr.....	191

2.1 Capacidad funcional.....	191
2.2. Calidad de vida.....	196
2.3. Estructura y función cardíaca.....	200
LIMITACIONES.....	202
CONCLUSIONES.....	204
BIBLIOGRAFÍA.....	206
ANEXOS.....	243
Anexo I: hoja de información y consentimiento informado.....	244
Anexo II: cuestionario <i>KCCQ</i> . Versión en español.....	248
Anexo III: menciones y publicaciones previas.....	251

# RESUMEN

**Introducción y objetivos.** La insuficiencia cardiaca es una patología de incidencia elevada y prevalencia creciente con un pronóstico desfavorable a pesar de los tratamientos disponibles. Aquellos pacientes con fracción de eyección reducida presentan peor pronóstico. Asocia comorbilidades como la fragilidad y la sarcopenia e impacta en la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. La creatina es una molécula esencial en el metabolismo energético ampliamente empleada en el ámbito deportivo por su impacto en el rendimiento. Se ha evaluado en diferentes escenarios clínicos con resultados favorables y podría tener un impacto positivo, también, en la insuficiencia cardiaca. Nos propusimos estudiar la seguridad y la eficacia de un periodo de 12 semanas de suplementación con monohidrato de creatina en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida en fase crónica estable.

**Metodología.** Se ha llevado a cabo una investigación piloto, un estudio de intervención de tipo prueba de concepto: experimental, prospectivo, unicéntrico y no controlado. Se incluyeron, entre noviembre y diciembre de 2021, pacientes estables en seguimiento por la unidad de insuficiencia cardiaca del hospital universitario Santa Lucía. Se administró, durante el periodo de intervención de 12 semanas, una dosis de 5g de monohidrato de creatina certificada Creapure®. Se mantuvo el seguimiento durante la intervención y un periodo de 12 meses adicional. Se registraron los eventos adversos y eventos clínicos acontecidos. Se evaluaron los cambios en parámetros analíticos, así como de capacidad funcional - mediante test de la marcha de 6 minutos -, de calidad de vida - mediante el cuestionario *KCCQ* - y de forma y función cardiaca - mediante ecocardiograma transtorácico -.

**Resultados.** Completaron el estudio 43 pacientes –  $59,74 \pm 11,4$  años, 72% varones -, con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo media del 33%. Durante el periodo de intervención y seguimiento, ningún paciente falleció en relación con la intervención y el 16,28% sufrieron un evento clínico. Al concluir el periodo de suplementación, se observó un aumento de la creatinina - de  $0,13$  mg/dl - ( $p=0.003$ ) y, en consecuencia, una reducción de la tasa de filtrado glomerular estimada - de  $6,23$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$  - ( $p=0.003$ ) que, en el seguimiento, tras el cese, mejoraron sobre los niveles basales en  $0,09$  mg/dl y  $6,27$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$ , respectivamente ( $p=0.003$  y  $p=0.004$ ). En el test de la marcha de 6 minutos, la distancia recorrida se incrementó en  $48,69 \pm 32,76\text{m}$  ( $p<0.001$ ) y el esfuerzo percibido se redujo en  $1,57 \pm 1,73$  puntos ( $p<0.001$ ). La calidad de vida mejoró en  $5,95 \pm 15,7$  puntos para la puntuación global ( $p=0.005$ ) y, también de forma significativa, para diferentes dominios y puntuaciones. No se observaron cambios reseñables en la estructura o función cardiaca.

**Conclusiones.** En nuestra muestra de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida en fase crónica estable, la suplementación con monohidrato de creatina se demostró segura y se asoció con una mejoría en parámetros de calidad de vida y capacidad funcional.



# INTRODUCCIÓN

## 1. INSUFICIENCIA CARDIACA

### 1.1. Definición de la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC), atendiendo a la última definición universal por consenso y a la definición de las guías de práctica clínica (GPC) más recientes de la *Sociedad Europea de Cardiología* (ESC), se describe como “*un síndrome clínico caracterizado por síntomas y/o signos causados por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional, y corroborada por una elevación de péptidos natriuréticos (PN) y/o evidencia de congestión de causa cardiaca.*” (1,2).

Los síntomas y signos que se asocian a la IC se encuentran recogidos, según su grado de relación con la entidad en la Tabla 1.

Síntomas		Signos	
Más Típicos	Menos típicos	Más específicos	Menos específicos
Disnea.	Tos nocturna.	Presión venosa yugular elevada.	Aumento de peso (>2Kg /semana).
Ortopnea.	Sibilancias.	Reflujo hepatoyugular.	Pérdida de peso (IC avanzada).
Disnea paroxística nocturna.	Sensación de hinchazón.	Tercer sonido cardiaco (ritmo galopante).	Pérdida de tejido (caquexia).
Tolerancia disminuida al ejercicio	Perdida de apetito.		Soplo cardiaco.
Fatiga, cansancio, más tiempo para recuperarse del ejercicio.	Confusión (especialmente en ancianos).	Impulso apical desplazado lateralmente.	Edema periférico (tobillos, sacro, escroto).
Inflamación de tobillos.	Depresión.		Crepitantes pulmonares.
	Palpitaciones.		Derrame pleural.
	Mareo.		Taquicardia.
	Síncope.		Pulso irregular.
	Bendopnea.		Taquipnea.
			Respiración de Cheyne-Stokes.
			Hepatomegalia.
			Ascitis.
			Extremidades frías.
			Oliguria.
			Presión de pulso estrecha.

IC: insuficiencia cardiaca.

**Tabla 1.** Síntomas y signos típicos de la insuficiencia cardiaca. Adaptada de las GPC ESC 2021 (2).

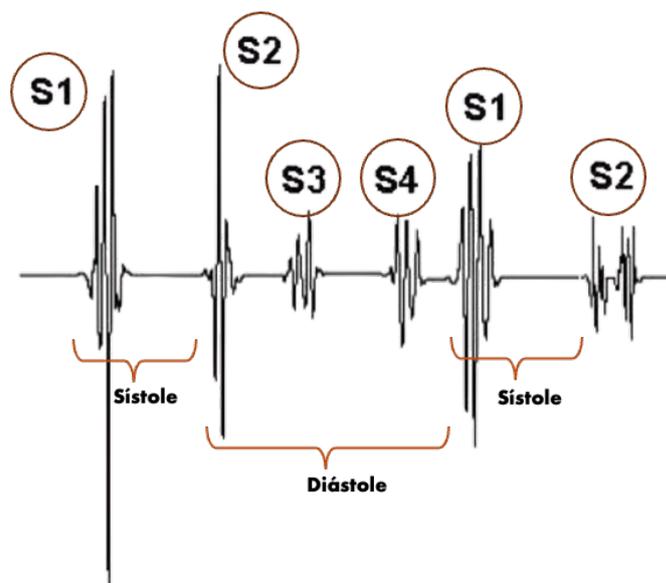
Algunos de los síntomas y signos a los que se hacen referencia, así como algunas de las alteraciones adicionales requeridas para el diagnóstico, ameritan una revisión pormenorizada.

Sobre los síntomas, la disnea se define, según el diccionario de términos médicos de la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME), como *“sensación subjetiva de falta de aire cuyas causas pueden ser pulmonares, cardiovasculares, neuromusculares e, incluso, psicógenas”* y se describe, de forma coloquial como *“dificultad respiratoria”*. Según el mismo diccionario de la RANME, la ortopnea se define como *“disnea que aparece con el decúbito supino y que se alivia cuando el enfermo adopta la sedestación o el ortostatismo”* y la disnea paroxística nocturna (DPN), como *“episodio súbito de disnea que aparece habitualmente durante el descanso nocturno y que obliga al paciente a incorporarse para aliviar la dificultad respiratoria”* (3). Todos estos síntomas si bien son muy característicos de la IC, pueden tener otras causas, no siendo patognomónicos de esta entidad.

Por el lado de los signos, el reflujo hepatoyugular se define por un aumento de la presión venosa yugular mayor a 3 cm que dura más de 3 segundos tras la compresión abdominal a nivel del hígado y traduce una adaptación insuficiente del ventrículo derecho al aumento de retorno venoso (4). En la práctica, se valora realizando una compresión a nivel de hipocondrio derecho y comprobando como se produce una ingurgitación yugular mantenida. El aumento de la presión venosa yugular manifestada por la ingurgitación de la misma en situación de reposo es otro signo propio que se debe explorar.

La presencia de ruidos cardiacos patológicos constituye otro signo típico de la enfermedad. El tercer ruido cardiaco - R3 - es protodiastólico y corresponde a la fase de llenado rápido en la diástole ventricular, que se produce de forma brusca por un aumento de volumen (5). El cuarto ruido

cardiaco - R4 - es presistólico y refleja la contribución auricular al llenado diastólico ventricular de un ventrículo izquierdo no distensible. Se presenta en pacientes con importante contribución auricular al llenado ventricular (5). La Figura 1 representa la manifestación de los ruidos R3 y R4 respecto a los ruidos cardiacos principales. Por otro lado, el desplazamiento del impulso apical traduce un aumento de tamaño del ventrículo izquierdo y constituye un signo de sobrecarga de presión del mismo (5). Estos signos, como ocurre con los síntomas, son característicos de la IC, pero su sensibilidad y especificidad son limitadas. Por este motivo el diagnóstico requiere además de los resultados de pruebas complementarias.



**Figura 1.** Ruidos cardiacos fisiológicos y patológicos. Adaptado de Kudriavstev et al. (2007) (6).

Respecto a las anomalías cardiacas que constituyen criterios diagnósticos de la IC, la última definición universal incluye: fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) < 50%, dilatación de cavidades cardiacas, relación E/e' determinado por ecocardiografía > 15, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) moderada o grave y lesión valvular obstructiva o regurgitante moderada o grave (1).

Por último, los PN. Se han convertido en una herramienta clave en el diagnóstico y manejo de la IC. La investigación sobre los mismos y su papel se remonta a la década de los 80 con la identificación de la estructura y función de los primeros de ellos (7,8). El péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético cerebral tipo B (BNP) son las moléculas principales. Entre sus funciones encontramos: aumentar la diuresis y la natriuresis, inhibir la secreción de aldosterona, regular la hipertrofia y fibrosis de miocitos, la proliferación de músculo liso vascular y la vasodilatación (9). Su papel en el paciente con IC lo desempeñan contrarrestando los efectos de la patológica activación del sistema nervioso simpático (SNS), del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema arginina-vasopresina (SAVP). Sin embargo, como ocurre con otros mecanismos de compensación, desempeñan un papel beneficioso en fases tempranas, pero su actuación crónica para contrarrestar la activación permanente de dichos sistemas alterados conduce a la pérdida de su efecto beneficioso (9,10). Si bien su función puede verse comprometida, no lo hace su producción, así, el BNP y su precursor: pro-hormona N-terminal del BNP (NTProBNP) se encuentran elevados en la IC. Su concentración está en relación con el grado de sobrecarga de volumen intravascular e intracavitario y, en consecuencia, de presión en las cavidades cardíacas. Se correlacionan con la evolución y el pronóstico de la entidad.

Las más recientes GPC como consenso de las diferentes sociedades incluyen la determinación de estos péptidos para el diagnóstico de la enfermedad (2,11). Así, en las GPC de la ESC sobre IC, su determinación como parte del estudio y diagnóstico se postula con una indicación de clase I.

Se debe considerar que existen otras posibles causas cardíacas y no cardíacas de elevación de los PN, como las que se recogen en la Tabla 2, y que sus valores pueden verse alterados en otras circunstancias. Los valores de PN se encontrarán anormalmente elevados en determinadas situaciones clínicas y

en presencia de determinadas características de los pacientes, como la mayor edad, la presencia de fibrilación auricular (FA), de HVI o de estenosis aórtica (EAo) u otras valvulopatías, e indebidamente reducidos en otras circunstancias y sujetos, como en los pacientes con obesidad (12–15).

Cardiacas	No cardiacas
Insuficiencia cardiaca.	Edad avanzada.
Síndromes coronarios agudos.	Ictus isquémico.
Embolia pulmonar.	Hemorragia subaradnoidea.
Miocarditis.	Disfunción renal.
Hipertrofia ventricular izquierda.	Disfunción hepática (fundamentalmente cirrosis hepática con ascitis).
Miocardiopatía hipertrófica o restrictiva.	Síndrome paraneoplásico.
Valvulopatías.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Enfermedad cardiaca congénita.	Infecciones graves (incluidas neumonía y sepsis).
Taquiarritmias auriculares y ventriculares.	Quemaduras graves.
Contusión cardiaca.	Anemia.
Cardioversión, shock por DAI.	Alteraciones metabólicas y hormonales graves (por ej. Tirotoxicosis, cetoacidosis diabética).
Procedimientos quirúrgicos que implican al corazón.	
hipertensión pulmonar.	

DAI: desfibrilador automático implantable.

**Tabla 2.** Causas de las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos. Adaptada de las GPC ESC 2021 (2).

La determinación analítica de la concentración de PN presenta una sensibilidad muy elevada, pero no ocurre igual con su especificidad. Se acepta, para los PN un elevado valor predictivo negativo (VPN) - de hasta un 97-98% - para el NTProBNP (2,16), pudiéndose excluir la presencia de IC prácticamente con certeza en ausencia de elevación de los valores del mismo. Sin embargo, su elevación, al poderse encontrar en relación con otras entidades cardiacas y no cardiacas, obliga a integrar el resto de los criterios - signos, síntomas y anomalías cardiacas - para poder confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Los valores de PN empleados para el diagnóstico o la exclusión de la IC varían según la molécula empleada - ProBNP o NTProBNP - y el contexto en el que se apliquen - en el paciente en situación estable o en el que presenta un episodio agudo -. De manera general, un valor por debajo del umbral correspondiente es

suficiente para la exclusión mientras que un valor por encima del valor de referencia apoyará el diagnóstico en el contexto clínico adecuado (2,9,12).

Para concluir, otro aspecto importante: el papel de estos PN en el paciente con IC va más allá del diagnóstico; son un buen marcador de congestión vascular, permiten la monitorización y seguimiento de la situación clínica y se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad en los diferentes fenotipos (9,13,14).

Además de los PN, contamos con otros biomarcadores de aplicación creciente entre los que destaca el Antígeno de cáncer 125 (Ca125). Empleado como marcador tumoral, se postuló útil en IC hace años (17) y desde entonces su respaldo va en aumento. No se produce en el miocardio sino en células mesoteliales en respuesta a estímulos mecánicos como la congestión y así se relaciona en mayor medida con la congestión tisular que con la vascular. Si bien no se puede recomendar su empleo rutinario en el diagnóstico - aunque el interés es creciente-, sí se emplea en la valoración de la sobrecarga hidrosalina - fundamentalmente periférica -. Presenta buena correlación con la congestión, la situación clínica, y el pronóstico (18,19). Adicionalmente, su elevación se correlaciona de forma inversamente proporcional con la fragilidad en estos pacientes (20).

## 1.2. Clasificación de la insuficiencia cardiaca

La clasificación de la IC ha ido variando a lo largo del tiempo y actualmente se dispone de criterios bien establecidos. Existen diferentes parámetros por los que categorizar los cuadros de IC. La clasificación más empleada se basa en la FEVI por sus implicaciones en el manejo de la enfermedad, pero también se diferencian los cuadros según la forma de presentación y la situación funcional de los pacientes, entre otros.

### 1.2.1 Clasificación por fenotipos según la FEVI

La más reciente definición universal por consenso y las GPC de la ESC diferencian 3 fenotipos fundamentales: IC con FEVI reducida (IC-FEr), en presencia de una disfunción sistólica significativa - FEVI  $\leq$  al 40% -; IC con FEVI ligeramente reducida (IC-FElr), en presencia de una disfunción sistólica ligera - FEVI entre el 41 y el 49% -; e IC con FEVI conservada (IC-FEc) en ausencia de disfunción sistólica pero en presencia de anomalías cardíacas estructurales o funcionales, - presentando una FEVI  $\geq$  50% - (1,2). La etiología y fisiopatología de estas tres entidades presentan rasgos comunes, pero también importantes diferencias. De igual modo su diagnóstico se rige por criterios distintos y sus tratamientos y pronósticos son diferentes. Presentan un sustrato común y algunos rasgos compartidos, pero las importantes diferencias en sus mecanismos, su comportamiento, su historia natural y manejo permitirían considerarlas como diferentes enfermedades dentro de un mismo síndrome.

Adicionalmente, las GPC de la ESC describen el fenotipo de IC por afectación aislada o predominante del ventrículo derecho (2). Esta entidad tiene una fisiopatología propia y un manejo diferente al de la IC por afectación izquierda. Su diagnóstico y manejo son particulares, se abordan en documentos de consenso específicos (21,22) y su revisión no se considera el objetivo del presente trabajo.

### 1.2.2. Clasificación según la forma de presentación

La clasificación de las diferentes manifestaciones de este síndrome debe realizarse también según la forma de presentación a lo largo del tiempo, así, se diferencian IC crónica (ICC) e IC aguda (ICA). El término ICC hace referencia a casos de IC establecida o de presentación gradual y se concibe como contraposición la ICA - de presentación súbita e inesperada -, entidad dentro de la cual se diferencian dos presentaciones diferentes.

Se define, ICA como “*cambio gradual o rápido en los signos y síntomas de la IC que resultan en la necesidad de un tratamiento urgente*”. La clínica más acuciante es habitualmente resultado de la congestión secundaria al aumento de presiones de llenado ventriculares con o sin alteración súbita del funcionamiento cardíaco (23). Es conveniente diferenciar entre aquellos pacientes que presentan síntomas y signos típicos por primera vez, que serán diagnosticados de “*IC de novo*” de aquellos que sufren un empeoramiento de la enfermedad ya conocida: “*IC descompensada*” o “*descompensación de IC*”. El primero de los casos suele ser secundario a un cambio rápido en el funcionamiento miocárdico. La causa más frecuente de disfunción que condiciona esta presentación es isquémica, pero también puede estar en relación con tóxicos, inflamación o alteración valvular, entre otros. Estos mecanismos podrán ser o no reversibles. El segundo de los escenarios, más frecuente en la práctica, se caracteriza por un cambio más o menos progresivo, consecuencia de la sobrecarga hidrosalina y el aumento de la congestión que sobrepasa a los mecanismos compensatorios habituales (24). Sus causas son múltiples y abarcan desde arritmias o eventos isquémicos hasta transgresiones dietéticas o terapéuticas, incluyendo la alteración de alguna de las comorbilidades asociadas o la presentación de alguna enfermedad intercurrente - con más frecuencia, infecciones agudas - (25,26).

En la práctica, la confirmación del mecanismo responsable de la presentación como ICA no es sencilla. En el reciente registro GREAT, no se pudo identificar la causa en un 45% de los casos, en un 6% de se consideró multifactorial y solo se determinó un desencadenante claro y único en el 49% restante, siendo las causas más frecuentes, por orden decreciente: el síndrome coronario agudo (SCA), la FA, la HTA no controlada y el incumplimiento dietético o terapéutico (27).

No se considera, tampoco, un mayor desarrollo del concepto de ICA ni la revisión exhaustiva de su fisiopatología y manejo el objeto de este trabajo.

Por otra parte, en el paciente con ICC es interesante conocer la situación respecto a síntomas y limitaciones en su situación basal o en un momento concreto con una clasificación específica que gradúe la repercusión clínica de la enfermedad.

### 1.2.3. Clasificación según la situación clínica

La clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), pese a sus limitaciones, es la escala empleada con más frecuencia y desde hace más tiempo a nivel mundial para graduar la situación clínica de los pacientes con IC. Desarrollada por la mencionada NYHA hace más de un siglo (28), sigue vigente en la actualidad. Refleja y permite comunicar de manera sencilla la clase funcional de un paciente. Consiste en una clasificación, considerada hasta cierto punto subjetiva, en 4 niveles según la gravedad de los síntomas y las limitaciones. Se recoge en la Tabla 3.

Se trata de una herramienta controvertida por su subjetividad, y cuya correlación con otros marcadores objetivos de la situación clínica es, en ocasiones, cuestionada. Si bien la evidencia previa sostiene que presenta una clara relación con la mortalidad y las hospitalizaciones de los pacientes con IC (29,30), revisiones recientes la valoran como un predictor poco fiable de la situación del paciente y su evolución clínica, describiendo que no correlaciona adecuadamente con otros parámetros objetivos (31).

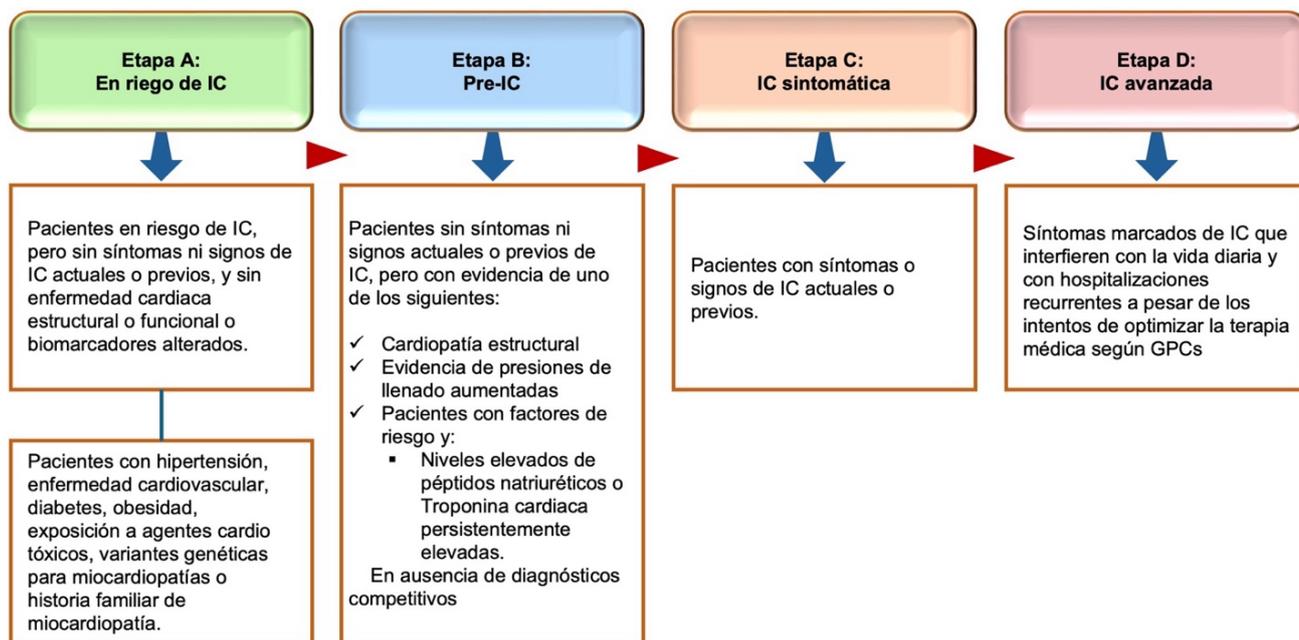
<b>Clase I</b>	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa problemas indebidos de disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase II</b>	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero una actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase III</b>	Marcada limitación de la actividad física. Ausencia de malestar en reposo, pero cualquier actividad física produce disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase IV</b>	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin malestar. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar.

**Tabla 3.** Clasificación funcional de la *New York Heart Association* basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física. Adaptada de las GPC ESC 2021 (2).

A pesar de que se planteen dudas sobre su valor, por su simplicidad de uso y su penetración en el ámbito de la medicina clínica y de la investigación, sigue presente en las diferentes guías y directrices. Así, se emplea en las GPC tanto de las sociedades europeas como americanas y tiene importantes implicaciones en el manejo: su estimación adecuada es muy relevante dado que constituye un criterio habitual para la indicación de tratamientos o para la inclusión en estudios y ensayos, por ejemplo.

Por otro lado, en relación con la graduación de la situación clínica del paciente, en las directrices americanas - pero no en las europeas -, se emplea una clasificación de la enfermedad que traduce el desarrollo y la progresión de la misma: las GPC de consenso de la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC) plantean cuatro estadios de la enfermedad que se recogen en la Tabla 4 y la Figura 2 (11).

El estadiaje de la AHA/ACC tiene un valor añadido: se acompaña de indicaciones sobre intervenciones a realizar en cada momento: modificación de los factores de riesgo - estadio A -, tratamiento de la cardiopatía de base para prevenir la IC - estadio B - y medidas destinadas a la reducción de síntomas, morbilidad y mortalidad - estadios C y D -. Solo en estos dos últimos considera aplicable la clasificación NYHA (11).



**Figura 2.** Estadios de la insuficiencia cardíaca. Adaptada de las GPC AHA/ACC 2022 (11).

Etapas	Definición y criterios
<b>Etapa A: En riesgo de IC</b>	En riesgo de IC, pero sin síntomas, enfermedad cardíaca estructural o biomarcadores cardíacos de estiramiento o lesión (por ejemplo, pacientes con hipertensión, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, diabetes, síndrome metabólico y obesidad, exposición a agentes cardiotóxicos, variantes genéticas para miocardiopatías o historia familiar de miocardiopatía positiva).
<b>Etapa B: Pre-IC</b>	<p>Sin síntomas ni signos de IC, pero con evidencia de uno de los siguientes:</p> <p>Cardiopatía estructural:            Función sistólica ventricular izquierda o derecha reducida.            Fracción de eyección reducida, strain reducido.            Hipertrofia ventricular.            Dilatación de cavidades.            Anomalías del movimiento parietal.            Valvulopatía.</p> <p>Evidencia de presiones de llenado aumentadas:            Mediante medidas hemodinámicas invasivas.            Mediante imagen no invasiva que sugiera presiones de llenado elevadas.            (Por ejemplo ecocardiograma Doppler).</p> <p>Pacientes con factor de riesgo y:            Niveles elevados de péptidos natriuréticos tipo B, o troponina cardíaca persistentemente elevada.            En ausencia de diagnósticos competitivos que resulten en dicha elevación de biomarcadores como,            síndrome coronario agudo, enfermedad renal crónica, embolia pulmonar o miopericarditis.</p>
<b>Etapa C: IC sintomática</b>	Cardiopatía estructural con síntomas actuales o previos de IC.
<b>Etapa D: IC avanzada</b>	Síntomas marcados de IC que interfieren con la vida diaria y con hospitalizaciones recurrentes a pesar de los intentos de optimizar la terapia médica según GPCs.

IC: insuficiencia cardíaca; GPC: guías de práctica clínica.

**Tabla 4.** Estadios de la insuficiencia cardíaca. Adaptada de las GPC AHA/ACC 2022 (11).

### 1.3. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca

Conocer de forma certera cuál es la epidemiología de la IC es extremadamente complejo. Su incidencia, prevalencia y evolución varían enormemente entre diferentes territorios, como también lo hacen los datos disponibles sobre la enfermedad y sus patologías relacionadas. Además, existen diferencias importantes entre los criterios aplicados para su definición en distintos registros y trabajos.

Se acepta que se trata de una enfermedad infradiagnosticada, en expansión y que supone una de las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Datos recientes del registro “*Global Burden of Disease*” (GBD), estiman que más de 64 millones de personas padecieron IC en el año 2017 (32).

En los países desarrollados, su incidencia se considera estable, pero dado el envejecimiento poblacional y la mayor supervivencia, su prevalencia es creciente. También lo es, en consecuencia, el coste en recursos destinados a su manejo (33–35).

La ESC a través de su grupo de trabajo de IC trata de recopilar datos sobre el impacto poblacional y el manejo de esta enfermedad en sus países miembros. El registro “*Heart Failure Association Atlas*” (HFA-Atlas), presentó en el año 2021 sus resultados más recientes, correspondientes al periodo 2018-2019 con datos de 42 países europeos y orientales que nos dan una buena aproximación a la distribución de la entidad en nuestro medio. En Europa, la incidencia se estimó en 3,2/1.000 individuos-año y la prevalencia en 17,2/1.000 individuos, con variaciones significativas entre los diferentes países europeos (Figura 3A y 3B). En España, la incidencia se estimó en 2,76/1.000 individuos-año y la prevalencia en 12/1.000 individuos-año (36).

Estos datos son consistentes con otras aproximaciones y la comparación con registros previos constata las mencionadas tendencias de estabilidad en la incidencia con aumento de prevalencia (35,37).



**Figura 3A.** Incidencia de la insuficiencia cardiaca en países europeos. De HFA Atlas (36).



**Figura 3B.** Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en países europeos. De HFA Atlas (36).

Respecto a la distribución de los diferentes fenotipos, los datos son todavía más limitados - por carencias aún mayores en los registros - y frecuentemente contradictorios, además de cambiantes con el tiempo, consecuencia de los cambios en los criterios diagnósticos y de la variable calidad en los reportes de los diferentes países.

A nivel global, con los datos del más reciente registro “*Global Burden of Heart Failure*” (GBHF) de 2023, se describe que en torno al 50% de los casos de IC corresponden a IC-FEr y el 50% restante se distribuye entre los otros dos fenotipos. Respecto las previsiones, se espera que la incidencia de la IC-FEr se mantenga o reduzca gracias a la mejora de los tratamientos mientras que la de la IC-FElr y, especialmente la de IC-FEc aumenten progresivamente dadas las características poblacionales (34).

En Europa, el registro de la ESC sobre IC “*ESC-Heart Failure-Long-Term Registry*” (ESC-HF-LT), presentado en 2017 con datos del periodo 2011-2015 reportó que, entre los pacientes ambulatorios con diagnóstico de IC, aproximadamente un 60% presentaban fenotipo de IC-FEr, 24% fenotipo de IC-FElr y solo un 16% IC-FEc (38). Este mismo registro analizó las características de los diferentes fenotipos: los pacientes con IC-FEr resultaron más jóvenes y, en mayor proporción, varones, mientras que los pacientes con IC-FEc, fueron con más frecuencia mujeres y de edad más avanzada. Respecto a la etiología, en los pacientes con IC-FEr, es más prevalente la CI y, en aquellos con IC-FEc, lo son otras comorbilidades como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) o la FA. Se sugiere, por último, que las características fenotípicas de los pacientes con IC-FElr, son más comparables a los de IC-FEr que a los de IC-FEc (38).

Por último, como ejemplo de la frecuente discordancia entre datos, encontramos dos registros: uno español y otro italiano con solo 3 años de

diferencia y correspondientes a poblaciones, aparentemente superponibles, cuyos resultados, sin embargo, cambian enormemente: entre los pacientes que presentan un ingreso por ICA, la prevalencia de IC-FEc en España se ha estimado en un 53% frente a un 23% en Italia (39,40).

## 1.4. Etiología de la insuficiencia cardiaca

La IC es una entidad tan compleja en su origen como en su desarrollo. Diferentes entidades pueden ser responsables del desarrollo de IC de forma directa o indirecta y, con frecuencia, no existe una causa única si no que su desarrollo es multifactorial. Además, su etiología no siempre puede ser aclarada. En las GPC de la ESC más recientes podemos encontrar una relación bastante completa de posibles causas de IC y sus formas de presentación, además de una orientación sobre las pruebas complementarias a realizar para confirmar el diagnóstico etiológico (Tabla 5).

Si los mecanismos causales de la IC son múltiples y, con frecuencia se superponen, la carga de enfermedad atribuible a cada una de las etiologías es todavía más difícil de dilucidar. Se consideran la CI, la HTA y la enfermedad valvular como las causas más frecuentes de IC.

En primer lugar, la CI se postula como la etiología más frecuente de IC tanto a nivel mundial como en Europa. Presente hasta en un 40% de los casos, su prevalencia es variable entre países: máxima en el Europa del este (57%) y Oriente medio (55%) y mínima en África (12%) (41,42). Dada la probable infraestimación de los datos del continente africano, cabe teorizar que su prevalencia mundial sea aún mayor. La CI como causa de IC es más frecuente en varones y en relación con la IC-FEr o IC-FElr (38,41,43). En Europa, con los datos del registro ESC-HF-LT, la CI se consideró mecanismo causal en el 49%

de los casos de IC-FEr y en el 42% de los casos de IC-FElr, estando además presente en el 24% de los pacientes con IC-FEc (38).

En segundo lugar, la HTA, se presenta como la siguiente causa directa más frecuente de IC en varios registros. Su prevalencia como factor causal se estima hasta en el 17% de manera global y supone hasta un 35% de los casos en África (42) Se relaciona, con más frecuencia, con la IC-FEc (38,44,45).

A continuación, la enfermedad valvular supone la tercera causa por frecuencia. Se estima que es responsable directa del 11% de los casos en el mundo y del 8% en Europa. También se encuentra con más frecuencia relacionada con el fenotipo de IC-FEc (38,42).

El resto de las causas de IC, recogidas en la Tabla 5, además de alguna entidad que pueda haber quedado fuera de tal relación, son menos frecuentes y, en ocasiones, presentan una relación causal menos sólida.

Por contraposición a aquellos casos de IC con mecanismo causal claro, encontramos un número de pacientes nada desdeñable con diagnóstico causal incierto que quedan diagnosticados, de “*IC idiopática*”, “*IC de causa no aclarada*” o “*IC de causa incierta*”, entre otras etiquetas. Se trata de aquellos para los que no se puede confirmar una etiología clara. En algunas ocasiones corresponde a mecanismos complejos multifactoriales, en otras a mecanismos aún desconocidos y, en un número importante el diagnóstico no se alcanzará por no completarse un estudio etiológico completo. Gracias a nuestro cada vez mayor conocimiento sobre las bases de la enfermedad y a la progresiva mejora de las técnicas diagnósticas, su prevalencia se está reduciendo. Sin embargo, incluso en nuestro medio y en registros recientes, aún corresponde a un porcentaje significativo de los casos, variable entre el 12 y el 30% (38,42).

Causas	Ejemplo de presentaciones	Pruebas específicas
EC	Infarto de miocardio. Angina o equivalente a la angina. Arritmias.	Coronariografía invasiva. Angio-TC. Prueba de imagen de estrés (ecocardiografía, gammagrafía, RMNc).
Hipertensión	IC-FEc Hipertensión maligna/edema pulmonar agudo.	Medición ambulatoria de la presión arterial durante 24h. Metanefrinas plasmáticas, prueba de imagen de arteria renal. Renina y aldosterona.
Valvulopatías	Valvulopatía primaria (p. ej., EAO). Valvulopatía secundaria (p. ej., insuficiencia funcional). Valvulopatía congénita.	Ecocardiografía transesofágica o de estrés.
Aritmias	Taquiaritmias auriculares. Arritmias ventriculares.	Registro de ECG ambulatorio. Estudio electrofisiológico, si está indicado.
Miocardiopatías	Dilatada. Hipertrofica. Restringida. MAVD. Periparto. Síndrome de Tako-tsubo. Toxinas: alcohol, cocaína, hierro, cobre.	RMNc, pruebas genéticas. Cateterismo de corazón derecho e izquierdo. Angiografía. Oligoelementos, toxicología, pruebas de la función hepática. GGT.
Cardiopatías congénitas	Transposición de grandes vasos corregida de forma congénita o quirúrgica. Cortocircuitos arteriovenosos. Tetralogía de Fallot reparada. Anomalía de Ebstein.	RMNc.
Infección	Miocarditis viral. Enfermedad de Chagas. VIH. Enfermedad de Lyme.	RMNc, BEM. Serología.
Inducida por fármacos	Antraciclinas. Trastuzumab. Inhibidores del FCEV. Inhibidores de los puntos de control inmunitarios. Inhibidores de la proteasoma. Inhibidores de las proteínas RAF y MEK.	
Infiltrativa	Amiloidosis. Sarcoidosis. Neoplasia.	Electroforesis sérica y cadenas ligeras libres séricas, proteína de Bence Jones, gammagrafía ósea, RMNc, PET-TC, BEM, ECA sérica, PET-FDG, TC torácica.
Enfermedades de depósito	Hemocromatosis. Enfermedad de Fabry. Enfermedad de depósito de glucógeno.	Determinación de hierro, pruebas genéticas, RMNc (imagen de T2*), BEM. Alfagalactosidasa A, pruebas genéticas, RMNc (mapeo de T1).
Enfermedad endomiocárdica	Radioterapia. Fibrosis endomiocárdica/eosinofilia. Síndrome carcinoide.	RMNc. BEM. Determinación de 5-HIAA en orina de 24h.
Enfermedad pericárdica	Calcificación. Infiltrativa.	TC torácica, RMNc, cateterismo de corazón derecho e izquierdo.
Alteraciones metabólicas	Endocrinas. Nutricionales (déficit de tiamina, vitamina B1, selenio). Enfermedades autoinmunitarias.	Pruebas de la función tiroidea, metanefrinas plasmáticas, renina y aldosterona, cortisol. Nutrientes específicos en plasma. AAN, ANCA, revisión reumatológica.
Enfermedad neuromuscular	Ataxia de Friedreich. Distrofia muscular.	Pruebas de conducción nerviosa, electromiograma, pruebas genéticas. CK, electromiograma, pruebas genéticas.

5-HIAA: ácido 5-hidroindolacético; AAN: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; BEM: biopsia endomiocárdica; CK: creatina quinasa; EAO: estenosis aórtica; EC: enfermedad coronaria; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ECG: electrocardiograma; FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular; FDG: fluorodesoxiglucosa; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; GGT: gamma glutamil transferasa; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEc: IC con FEVI conservada; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MEK: proteincinasa activada por mitógenos; PET: tomografía por emisiones de positrones; RMNc: resonancia magnética cardíaca; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 5.** Causas de la insuficiencia cardíaca, formas comunes de presentación y pruebas específicas. Adaptada de las GPC ESC 2021 (2).

## 1.5. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca crónica

La IC constituye un síndrome heterogéneo. Sus causas, desarrollo y fisiopatología revisten gran complejidad y variabilidad. Además, entre distintos países y medios, existen notables diferencias en la cantidad y calidad de los datos disponibles y variabilidad en los criterios definitorios. En años recientes, el conocimiento sobre la entidad ha ido en aumento y el esfuerzo conjunto de las diferentes sociedades internacionales se ha dirigido a unificar los criterios y estandarizar el manejo.

Los consensos actuales de la ESC y la AHA/ACC, trabajan con la más reciente definición de IC: *“síndrome clínico caracterizado por síntomas y/o signos causados por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional, y corroborada por una elevación de PN y/o evidencia de congestión de causa cardiaca”* (1). De acuerdo con esta definición, las GPC de estas sociedades abordan el manejo de manera similar y plantean algoritmos diagnósticos que seguir de forma ordenada.

El diagnóstico de la IC debe iniciarse con la sospecha clínica a partir de una correcta y completa anamnesis y exploración física - para la valoración de síntomas y signos -, e investigación sobre antecedentes y situaciones predisponentes. Continuará con la realización de pruebas complementarias para valorar la anatomía y función cardiaca, la presencia de congestión y los niveles de los biomarcadores. Inicialmente se realizarán las pruebas complementarias más ampliamente disponibles en servicios de urgencias o en puntos de atención ambulatoria y, en caso de sospecha razonable, se completará el estudio inicial con la realización de una ecocardiografía. Si se confirma la IC, se continuará con la determinación del fenotipo según la FEVI y, en una etapa posterior, el estudio de la etiología y los factores precipitantes,

para lo que se realizarán pruebas dirigidas que podrán guiar determinados aspectos del manejo.

Así, en primer lugar, la GPC de la ESC recoge, como recomendación de clase I, las siguientes pruebas complementarias en todo paciente con sospecha de IC (Tabla 6):

- Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.
- Radiografía torácica.
- Análítica de sangre, incluyendo: hemograma, electrolitos y función renal, hepática y tiroidea, perfil férrico, lipídico y glucémico, al menos.
- Determinación de péptidos natriuréticos: BPN, NTProBNP o región media del propéptido natriurético auricular (MR-ProANP).
- Ecocardiograma transtorácico (ETT).

Recomendaciones	Clase	Nivel
BNP/NT- ProBNP.	I	B
ECG de 12 derivaciones.	I	C
Ecocardiografía transtorácica	I	C
Radiografía torácica.	I	C
Análisis sanguíneos habituales para comorbilidades, incluidos el recuento sanguíneo completo, urea y electrolitos, función tiroidea, glucosa en ayunas y HbA1c, lípidos, hierro (Sat-T y ferritina).	I	C
BNP: péptido natriurético cerebral; ECG: electrocardiograma; HbA1c: glucohemoglobina; NT- ProBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; Sat-T: saturación de transferrina.		

**Tabla 6.** Pruebas diagnósticas recomendadas para todo paciente con sospecha de insuficiencia cardiaca crónica. Adaptada de las GPC ESC 2021 (2).

En segundo lugar, tras el diagnóstico de la IC como síndrome, habrá que continuar con la caracterización de su fenotipo. La diferencia existente entre los criterios diagnósticos de las distintas entidades hace que también cambie su estudio:

- El diagnóstico IC-FEr requiere de la demostración ecocardiográfica de una FEVI  $\leq$  40% - como criterio único atendiendo a las guías AHA/ACC y, acompañado de semiología sugestiva atendiendo a las de la ESC -.

- El diagnóstico de IC-FElr, requiere de la demostración de una FEVI 41-49%, además de signos y síntomas compatibles, según los criterios ESC y sin necesidad de los mismos, pero con demostración de alteración funcional, según las GPC de la AHA/ACC. Se consideran criterios que prueban la alteración funcional: el aumento de presiones de llenado de ventrículo izquierdo espontáneas o provocadas determinada por la elevación de PN o la demostración de alteración hemodinámica de forma invasiva o no invasiva.

- El diagnóstico de la IC-FEc es el más complejo, por presentarse en ausencia de disfunción sistólica. Para esta, ambas GPC consideran necesaria la semiología y la evidencia de alteración estructural o funcional en presencia de FEVI  $>$  50%. Se han propuesto, recientemente puntuaciones y algoritmos multiparamétricos para estimar el riesgo de padecer IC-FEc. Estos nuevos criterios diagnósticos, reducen el VPN estimado de los péptidos natriuréticos, considerando que su normalidad, en presencia de sospecha clínica razonable, no debe excluir el diagnóstico, mientras que, por el contrario, su elevación lo apoya y enfatizan el valor de la presencia de alteraciones cardíacas.

Los criterios diagnósticos de las diferentes entidades según las recomendaciones más recientes de las sociedades europea y americana se recogen en la tabla 7. Los algoritmos propuestos por ambas sociedades se muestran de forma comparativa e integrada en la Figura 4.

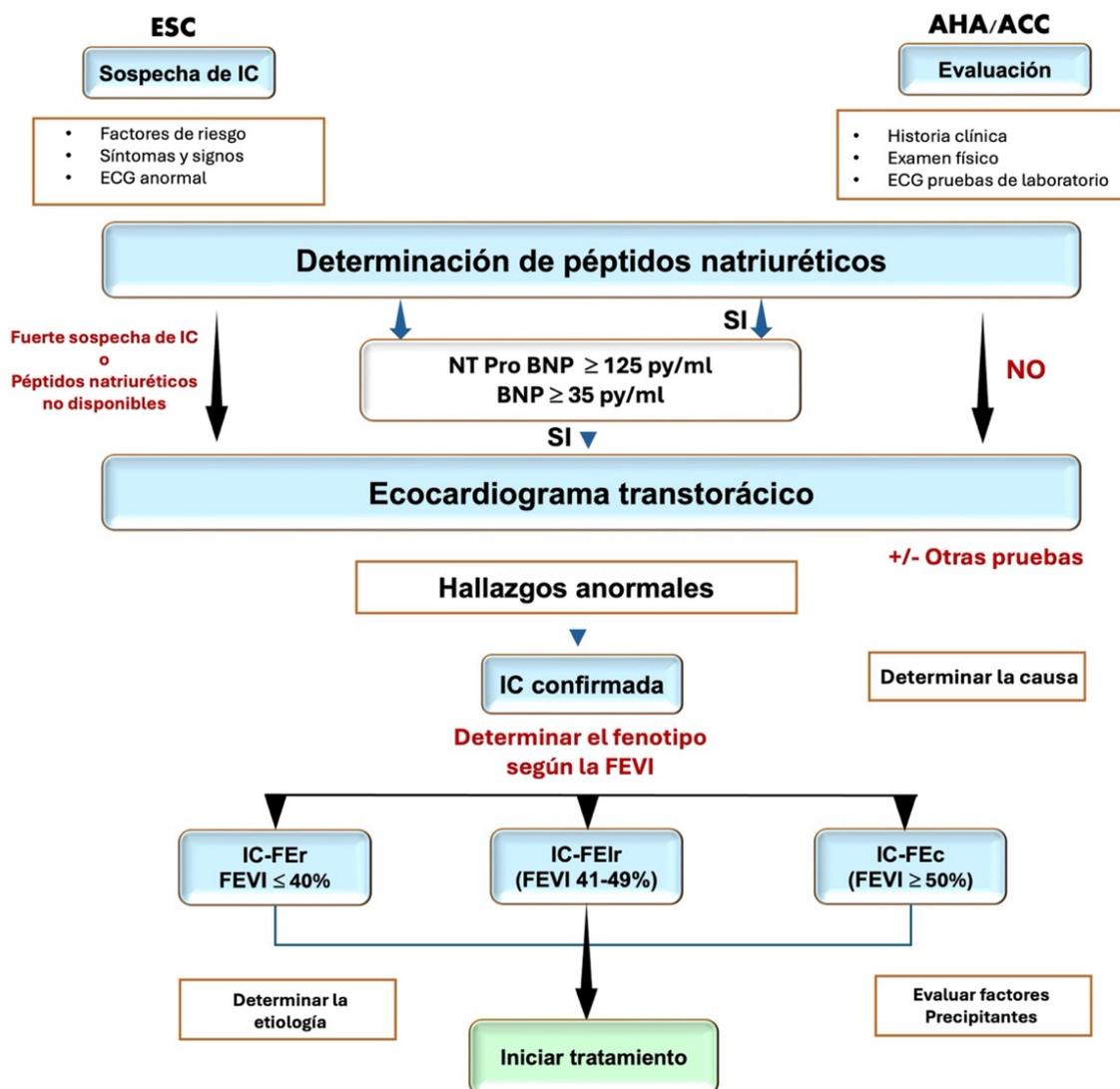
El diagnóstico de IC-FEr e IC-FElr son en la práctica más sencillos al sustentarse en la constatación de una disfunción sistólica con semiología compatible y alteraciones estructurales o funcionales (Tabla 7).

En la IC-FEc, con función sistólica normal, pero con otra serie de alteraciones, el diagnóstico es más complejo y actualmente aún supone un reto. Sobre esta entidad existe un interés creciente dada su incidencia y prevalencia elevadas, los retos de su diagnóstico y los avances en su tratamiento. Recientemente se han elaborado herramientas y algoritmos para su estudio y diagnóstico cuyo desarrollo excede al presente trabajo.

	ESC 2021			AHA/ACC 2022	
	Semiología	FEVI	Criterios adicionales	FEVI	Criterios adicionales
<b>IC-FEr</b>	Síntomas $\pm$ Signos	$\leq 40\%$		$\leq 40\%$	
<b>IC-FElr</b>	Síntomas $\pm$ Signos	41 - 49 %		41 - 49 %	Evidencia de presiones de llenado de VI elevadas espontáneas o provocadas (por ejemplo, péptidos natriuréticos elevados, medidas no invasivas o hemodinámicas invasivas).
<b>IC-FEc</b>	Síntomas $\pm$ Signos	$\geq 50\%$	Evidencia objetiva de anomalías cardíacas estructurales o funcionales compatibles con disfunción diastólica o altas presiones de llenado de VI, incluidas las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos.	$\geq 50\%$	Evidencia de presiones de llenado de VI elevadas espontáneas o provocadas (por ejemplo, péptidos natriuréticos elevados, medidas no invasivas o hemodinámicas invasivas)
<b>IC-FE recuperada</b>				FEVI Previa $\leq 40\%$ y en el seguimiento recuperación a FEVI $> 40\%$	

IC-FEc: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FElr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IC-FE recuperada: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección recuperada; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

**Tabla 7.** Definición y criterios diagnósticos de la IC-FEr, IC-FElr e IC-FEc. Elaboración propia a partir de las GPC ESC 2021 (2) y AHA/ACC 2022 (11).



**Figura 4.** Algoritmos diagnósticos para la insuficiencia cardiaca. Elaboración propia a partir de las GPC ESC 2021 (2) y AHA/ACC 2022 (11).

En todos los casos, para completar el proceso, una vez establecido el diagnóstico de la IC y su fenotipo, deberá llevarse a cabo el estudio etiológico dirigido por la sospecha. Las pruebas recomendadas se recogen, junto con la relación de las etiologías frecuentes, en la Tabla 5. Entre las pruebas de segunda línea, las encontramos dirigidas al estudio directo de la circulación coronaria como la tomografía axial computarizada (TAC) vascular y la coronariografía, al estudio de la perfusión miocárdica y la isquemia como la ecocardiografía de estrés y las pruebas de medicina nuclear y al estudio del miocardio y su

caracterización tisular mediante resonancia magnética nuclear cardiaca (RMNc), entre otras. Para etiologías específicas o para el manejo de determinadas circunstancias e intervenciones, también se pueden considerar otras pruebas como la ergometría, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) e incluso la biopsia endomiocárdica (BEM).

El valor del diagnóstico etiológico reside en la posibilidad poder aportar tratamientos dirigidos a la causa de la IC con potencial de revertir las alteraciones establecidas o de limitar la progresión de las mismas. Así, por ejemplo, la revascularización coronaria puede mejorar la función sistólica en la IC de causa isquémica al reestablecer la perfusión y función del territorio afectado, los tratamientos dirigidos al depósito amiloide pueden revertir el mismo o limitar su progresión y la reparación valvular puede permitir una recuperación de función perdida, entre otros.

Por último, además del diagnóstico de la IC establecida, las GPC de la AHA/ACC, plantean el de los estadios preclínicos de la enfermedad: estadio A - en riesgo de IC - y estadio B - pre-IC - (Figura 2 y Tabla 4) (11).

## 1.6. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica

El tratamiento de la IC, como todo lo relacionado con esta entidad, es complejo: requiere un abordaje global tratando de forma directa e indirecta diversos aspectos tanto de la propia enfermedad como de sus comorbilidades. El tratamiento farmacológico dirigido y la adecuación del estilo de vida constituirán los pilares fundamentales y serán suficientes para la mayoría de los pacientes, pero en determinados escenarios serán necesarias medidas adicionales: los programas de rehabilitación cardiaca (RC), el implante de dispositivos, la reparación valvular e incluso el trasplante cardiaco y los dispositivos de asistencia ventricular pueden ser necesarios y estar indicados.

El manejo de estos pacientes mejora al trabajar en programas integrales y unidades multidisciplinarias como las unidades de insuficiencia cardiaca (UIC).

### 1.6.1. Estilos de vida y hábitos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: prevención y autocuidado

Los cambios en la epidemiología de la IC - el aumento de la prevalencia total y el aumento de la prevalencia relativa de IC-FEc - son, en parte, consecuencia de los hábitos y el estilo de vida. Influyen tanto en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares como en su curso, de manera directa o indirecta - a través del impacto en sus comorbilidades -.

Un adecuado estilo de vida actúa como factor protector previniendo el desarrollo de la IC. Si bien unos adecuados hábitos, no son garantía de no padecer la enfermedad, si reducen el riesgo de su desarrollo. Con la enfermedad ya establecida, actúan como herramientas de tratamiento y control de la misma: los hábitos y cuidados adecuados repercuten directamente sobre el pronóstico y la evolución de la enfermedad, además de sobre la capacidad funcional y calidad de vida (CDV) de los pacientes. La evidencia disponible respalda mayor impacto en la prevención que en el manejo de la IC una vez establecida, pero su beneficio es observable en las diferentes etapas.

Se trata de medidas de coste relativamente bajo y beneficio alto en la prevención y el control de la IC pero que, si bien son sencillas, pueden ser complejas de inculcar a los pacientes. Un trabajo reciente sobre las mismas destaca como mensajes clave (46):

- El mantenimiento de un peso corporal saludable durante la vida adulta es un factor protector frente al desarrollo de la enfermedad y la pérdida de peso en obesos reduce su riesgo. En la enfermedad establecida, el control de la

obesidad y el sobrepeso parecen ser predictores de buen pronóstico, aunque destaca cierta controversia y una posible paradoja por la que el bajo peso o la pérdida inexplicada asociarían peor pronóstico (46–49).

- Los patrones de alimentación saludables, más allá del control del peso, ejercen por sí mismos un efecto protector frente al desarrollo de la IC e impacto beneficioso sobre su pronóstico. Patrones como la dieta mediterránea, la dieta DASH - *Dietary Approaches to Stop Hypertension* - y dietas basadas en alimentos vegetales constituyen patrones sencillos de recomendar y con probado impacto beneficioso sobre la mortalidad, las enfermedades cardiovasculares, en general, y la IC en particular – en tanto su desarrollo como en su pronóstico -. Estos patrones tienen en común un alto contenido en alimentos de origen vegetal - frutas, verduras, legumbres o frutos secos - y bajo en alimentos de origen animal y procesados (50–55).

- La restricción de sodio se relaciona de forma sólida con menor incidencia de enfermedades cardiovasculares y también de IC (56), sin poderse confirmar si lo hace por un mecanismo directo, o indirecto a través del control de la HTA. Su restricción se recomienda en estadios preclínicos de la enfermedad para mejorar el control de la HTA y el desarrollo de IC. En la IC establecida, la restricción evita la retención hidrosalina y, favorece la euvolemia. Se recomienda de manera general, si bien la evidencia la respalda de forma más sólida en pacientes con clase funcional más avanzada: NYHA III-IV (57).

- El aporte adecuado de antioxidantes, vitaminas y minerales a partir de alimentos ricos se ha demostrado protector en el desarrollo de IC y, muy probablemente, esté relacionado con un mejor pronóstico de la enfermedad. No se ha podido demostrar que la suplementación modifique el curso de la enfermedad ni que tenga un impacto igual de beneficioso que el de su aporte a partir de fuentes naturales. En contraposición, es probable que la dieta rica en

alimentos vegetales ejerza gran parte de su efecto protector a consecuencia de la riqueza en estos compuestos aportados en su forma natural (58,59).

- Las intervenciones que logran mejorar la salud mental benefician muchos otros aspectos. Trabajos pequeños prueban como la meditación y el yoga ejercen un efecto beneficioso en la IC: parecen mejorar el control de los síntomas y tener potencial para mejorar parámetros objetivos como la capacidad aeróbica y subjetivos como la CDV, además de controlar comorbilidades como la depresión y la ansiedad (60–62).

- La inactividad y la mala condición cardiorrespiratoria son factores de riesgo independientes para el desarrollo y la mala evolución de la IC, mientras que el ejercicio físico resulta protector. Para unos niveles de actividad moderados, el impacto beneficioso parece dosis dependiente (48,63–65). La realización de ejercicio tanto en la juventud como en la edad adulta protegen frente al desarrollo de la IC y, una vez establecida la enfermedad, los programas de ejercicio supervisados y progresivos mejoran el pronóstico. El impacto beneficioso parece consistente en todos los fenotipos de la IC y sin diferencias entre razas o géneros. La prescripción de ejercicio físico en pacientes con ICC se considera, actualmente, imprescindible (46,63,64,66–68).

- Otros hábitos y cambios del estilo de vida positivos en la prevención y manejo de la IC incluyen la restricción de alcohol y tabaco, el adecuado descanso nocturno, el control de la ingesta hídrica o el control de estrés, entre otros, tal y como se recoge en las respectivas GPC tanto europeas como americanas (2,11).

En consonancia con esto, las GPC de la ESC, establecen unas recomendaciones sobre hábitos y autocuidado para pacientes con IC (Tabla 8). Se recogen junto con recomendaciones de formación sobre la enfermedad y su

tratamiento. Enmarcan una serie de objetivos bajo el adecuado título de “aspectos del autocuidado” y los acompañan de herramientas y recomendaciones para implementarlas e inculcarlas a los pacientes.

Contenido formativo	Objetivo para pacientes y cuidadores	Comportamiento profesional y herramientas educativas
<b>Aspectos de autocuidado</b>		
<b>Actividad y ejercicio</b>	Ejercitarse regularmente y mantenerse físicamente activos. Adaptar la actividad física al estado sintomático y las circunstancias personales.	Asesore sobre el ejercicio teniendo en cuenta las limitaciones físicas y funcionales, como la fragilidad y comorbilidades. Refiera al paciente a un programa de ejercicio u otros modos de actividad. Dialogue sobre los posibles impedimentos, efectos secundarios y oportunidades.
<b>Sueño y respiración</b>	Reconocer la importancia del sueño y el descanso para la salud cardiovascular. Reconocer alteraciones del sueño y saber como optimizar el sueño.	Revise la historia del sueño. Asesore e informe sobre la importancia de la calidad del sueño y proporcione consejos sobre el reposo saludable (incluido el horario de toma de diuréticos). Valore con el paciente los beneficios y efectos perjudiciales de la medicación para dormir.
<b>Fluidos</b>	Evitar la ingesta excesiva de fluidos. Se puede considerar una restricción de fluidos de 1,5-2 l/día para pacientes con IC grave o hiponatremia para aliviar los síntomas y la congestión. Para evitar la deshidratación de pacientes con restricción de fluidos, aumente la ingesta en caso de temperaturas o humedad altas, náuseas o vómitos.	Informe sobre las ventajas y desventajas de la restricción de fluidos. Aconseje adaptar la ingesta de fluidos, al peso, temperaturas y humedad altas, náuseas o vómitos. Adapte las recomendaciones durante los periodos de descompensación aguda y hacia el final de la vida.
<b>Dieta saludable</b>	Prevenir la desnutrición, mantener una dieta y un peso saludable y evitar la ingesta excesiva de sal (>5g/día).	Trate la ingesta actual de alimentos y el papel de la sal y los micronutrientes. Informe sobre la necesidad de suplementos en caso de deficiencias nutricionales, aunque no está claro el papel de su uso sistemático. Informe sobre la importancia de mantener un peso saludable.
<b>Alcohol</b>	Ser capaz de abstenerse o evitar la ingesta excesiva de alcohol, especialmente en los casos de miocardiopatía. Restringir el consumo de alcohol según la guía de prevención de enfermedades cardiovasculares.	Adapte los consejos sobre el consumo de alcohol a la etiología de la IC; p. ej., recomiende la abstinencia en caso de miocardiopatía inducida por alcohol. Informe y asesore sobre la ingesta de alcohol según la guía de prevención y de enfermedades cardiovasculares (2 unidades/día los varones y 1 unidad/día las mujeres).
<b>Inmunización</b>	Ser consciente de la necesidad de inmunización frente a la gripe y la enfermedad neumocócica.	Informe sobre los beneficios y las posibles desventajas. Asesore sobre la práctica local.
<b>Tabaco y drogas recreativa</b>	Ser consciente de las consecuencias del tabaco y las drogas recreativas para la salud. Dejar de fumar (incluidos cigarrillos electrónicos) y consumir drogas recreativas.	Informe, asesore y ayude a tomar decisiones. Derive al paciente al servicio especializado en abandono del tabaquismo, drogas y terapia de sustitución. Considere referir al paciente al servicio de apoyo psicológico y terapia cognitiva-conductual si el paciente desea dejar de fumar o tomar drogas.
<b>Viajes, ocio y conducción</b>	Preparar viajes y actividades de ocio según la capacidad física. Tomar una decisión informada sobre la conducción de vehículos.	Informe y trate sobre aspectos prácticos relativos a los viajes de larga distancia, estancias en el extranjero, exposición solar, humedad o temperaturas altas (deshidratación) y efectos de la altitud (oxigenación). Proporcione consejos prácticos para viajar con medicación/dispositivos (llevar los medicamentos en el equipaje de cabina, y una lista de la medicación, nombre del dispositivo y centros hospitalarios). Referir a la legislación local, nacional e internacional sobre el permiso de conducir.
<b>Actividad sexual</b>	Reanudar y adaptar la actividad sexual a la capacidad física. Reconocer problemas relativos a la actividad sexual y su relación con la IC o su tratamiento.	Informe sobre la seguridad de la actividad sexual para los pacientes con IC estable. Asesore sobre como eliminar factores que predisponen a la disfunción sexual. Refiera al paciente a un especialista para asesoramiento sexual cuando sea necesario.
<b>Monitorización de los síntomas y autocuidado</b>	Monitorizar y reconocer cambios en los signos y síntomas. Saber reaccionar adecuadamente a los cambios de los signos y los síntomas. Saber cómo y cuándo contactar con un profesional sanitario.	Proporcione información individualizada para promover el autocuidado. Por ejemplo: en caso de disnea o edema creciente o un aumento de peso repentino o inesperado (> 2 Kg en 3 días), los pacientes deben aumentar la dosis de diuréticos y comunicarlo al equipo médico.

IC: insuficiencia cardiaca

**Tabla 8.** Recomendaciones para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica: aspectos del autocuidado. Adaptada de las GPC ESC 2021 (2).

## 1.6.2. Tratamiento farmacológico de la IC-FEr

El tratamiento de la IC persigue 3 objetivos fundamentales: reducir la mortalidad, prevenir las hospitalizaciones y mejorar la situación, la capacidad funcional y la CDV de los pacientes, atendiendo a las GPC de la ESC (2).

El tratamiento farmacológico de la IC-FEr se ha desarrollado enormemente en los últimos años, con una auténtica revolución que ha mejorado de manera significativa estos 3 aspectos (2,11,69). En este momento contamos con familias de fármacos que actúan sobre diferentes vías fisiopatológicas alteradas en la IC: el SNS, el SRAA, las vías del óxido nítrico o de los PN e incluso terapias cuyo mecanismo de acción, de tan complejo, no está completamente esclarecido (70). Además, la investigación en el desarrollo de nuevas terapias es constante y en los próximos años, se esperan grandes cambios consecuencia de novedosas técnicas: el empleo de inteligencia artificial y grandes bases de datos, el desarrollo de terapias de células madre o la edición genética se plantean como abordajes futuros (71).

En este momento, en el mundo globalizado en que vivimos, donde la investigación es colaborativa y la evidencia científica se comparte, diferentes sociedades científicas internacionales coinciden en su práctica totalidad en las recomendaciones proporcionadas, lo que nos da una idea de la solidez de su evidencia (72). Así, el manejo de la IC será muy similar en diferentes localizaciones atendiendo a las recomendaciones de las GPC de la ESC, de la AHA/ACC o de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) / Canadian Heart Failure Society (CHFS), por ejemplo (2,11,73–75).

### 1.6.2.1. Tratamiento farmacológico de primera línea

El tratamiento de referencia para la IC-FEr se basa en los denominados “4 pilares de la IC”. Familias de fármacos que han demostrado mejorar el

pronóstico de estos pacientes individualmente y más aún en combinación. Se propone, el empleo simultáneo de todos ellos en todos los pacientes siempre que sea posible. Encontramos:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) e inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI): sacubitrilo/valsartán (SV).
- Betabloqueantes (BB).
- Antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM).
- Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).

En las GPC de la ESC, la introducción de estas 4 vías de tratamiento se presenta con una indicación de clase I y un nivel de evidencia A (a excepción del empleo de ARNI, con evidencia de nivel B). Así, estas guías recogen las siguientes recomendaciones (2):

- *“Para los pacientes con IC-FEr se recomienda un IECA para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.”* (Recomendación IA).
- *“Para los pacientes con IC-FEr estable se recomienda un BB para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.”* (Recomendación IA).
- *“Para los pacientes con IC-FEr se recomienda un ARM para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.”* (Recomendación IA).
- *“Para los pacientes con IC-FEr se recomiendan la Dapagliflozina o la Empagliflozina para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.”* (Recomendación IA).
- *“Para los pacientes con IC-FEr, el SV está recomendado como sustituto de los IECA para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.”* (Recomendación IB).

Sobre SV, la evidencia disponible al momento de la elaboración de las GPC europeas penalizó su grado de recomendación quedando indicado como sustituto de IECA en pacientes que persisten sintomáticos, además de como opción de primera línea en determinados casos que no se concretan. En la práctica, sin embargo, la experiencia de los profesionales lo ha elevado hasta constituir el tratamiento habitual de primera línea.

También en estas recomendaciones se recogen, con clase de recomendación I, el empleo de ARA-II y de diuréticos, con niveles de evidencia B y C, respectivamente, pero que podemos considerar tratamientos de primera línea. Así (2):

- *“Está recomendado un ARA-II para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular de los pacientes que no toleran los IECA o ARNI (también deben tomar un BB y un ARM).”* (Recomendación IB).
- *“Para pacientes con IC-FEr y signos o síntomas de congestión, los diuréticos están recomendados para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y reducir las hospitalizaciones por IC.”* (Recomendación IC).

Respecto a la dosis de los fármacos, se recomienda su titulación - aumento progresivo -, hasta alcanzar las empleadas en los estudios o la dosis máxima tolerada. Entre las diferentes GPC, existen pequeñas variaciones sobre los fármacos recomendados y sus dosis, pero son menores y no afectan a la práctica clínica. En la Tabla 9 se recogen los fármacos y dosis recomendadas por la GPC de la ESC más recientes. En el empleo de cada una de las familias farmacológicas se deberán tener en cuenta las contraindicaciones específicas y las limitaciones a su empleo, con más frecuencia en relación con el grado de disfunción renal o la situación clínica del paciente al momento de su inicio.

Fármaco	Dosis inicial	Dosis objetivo
<b>IECA</b>		
Captopril	6.25 mg/8 h	50 mg/8 h
Enalapril	2.5 mg/12 h	10-20 mg/12 h
Lisinopril	2.5-5 mg/24 h	20-35 mg/24 h
Ramipril	2.5 mg/12 h	5 mg/12 h
Trandolapril	0.5 mg/24 h	4 mg/24 h
<b>ARNI</b>		
Sacubitrilo-valsartán	24/26 mg/12 h	97/103 mg/12 h
<b>BB</b>		
Bisoprolol	1.25 mg/24 h	10 mg/24 h
Carvedilol	3.125 mg/12h	25 mg/12 h
Succinato de metoprolol	12.5-25 mg/24 h	200 mg/24 h
Nebivolol	1.25 mg/24 h	10 mg/24 h
<b>ARM</b>		
Eplerenona	25 mg/24 h	50 mg/24 h
Espironolactona	25 mg/24 h	50 mg/24 h
<b>iSGLT2</b>		
Dapagliflozina	10 mg/24 h	10 mg/24 h
Empagliflozina	10 mg/24 h	10 mg/24 h
<b>Otros fármacos</b>		
Candesartán	4 mg/24 h	32 mg/24 h
Losartán	50 mg/24 h	150 mg/24 h
Valsartán	40 mg/12 h	160 mg/12 h
Ivabradina	5 mg/12 h	7.5 mg/ 12 h
Vericiguat	2.5 mg/24 h	10 mg/24 h
Digoxina	62.5 µg/24 h	250 µg/24 h
Hidralazina+dinitrato de isosorbida	37.5 mg/8 h + 20 mg/8 h	75 mg/8 h + 40 mg/8 h
ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide; ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-nepilisina; BB: betabloqueante; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.		

**Tabla 9.** Dosis de los fármacos modificadores de la enfermedad con base en la evidencia de grandes ensayos clínicos en pacientes con IC-FEr. Adaptada de las GPC ESC 2021 (2).

Hasta llegar a la indicación actual del empleo de estos fármacos se ha acumulado una sólida evidencia que respalda su empleo. Actualmente, las recomendaciones de estas familias farmacológicas sostienen su indicación en

estudios clínicos y de vida real de gran potencia que respaldan su efectividad y seguridad.

- **IECA.** La primera familia de fármacos que probó su beneficio pronóstico en pacientes con IC-FEr. Inicialmente Enalapril (76,77) y posteriormente otros, hasta un trabajo que postuló el “*efecto de clase*” por el que se acepta que diferentes IECAs ofrecen un beneficio similar (78). Sin embargo, las GPC de la ESC recomienda solo aquellos con estudios propios: Enalapril, Captopril, Lisinopril, Ramipril, Trandolapril.

- **BB.** Inicialmente, Carvedilol (79,80) y, posteriormente, Metoprolol (81,82), Bisoprolol (83) y Nebivolol (83) demostraron mejorar el pronóstico de estos pacientes, lo que se ha refutado posteriormente (84). Del mismo modo, solo aquellos BB con estudios propios se recogen en las GPC de la ESC con la correspondiente indicación.

- **ARM.** Actúan bloqueando los receptores de aldosterona. Espironolactona, primero (85) y Eplerenona, más tarde (86), demostraron su beneficio pronóstico. Como diferencias, Espironolactona obtuvo mayor mejoría sintomática, pero mayor tasa de ginecomastia como efecto adverso (EA); y Eplerenona, por su forma química, un menor desarrollo de ginecomastia, pero mayor tendencia a la hiperpotasemia.

- **ISGLT2.** Los fármacos de más reciente inclusión como tratamiento de la IC-FEr. Su mecanismo de acción es complejo y no completamente aclarado (70). Desarrollados inicialmente como antidiabéticos, demostraron, primero Dapagliflozina (87) y después Empagliflozina (88) - y posteriormente en su conjunto en un metaanálisis (89) - reducción de la mortalidad, las hospitalizaciones o la necesidad de atención urgente por descompensación de IC. También reducción de la mortalidad por cualquier causa (89) y mejora de la

sintomatología y la CDV (90,91). Además, son los primeros fármacos con beneficio probado en todos los fenotipos de la IC (92,93) y han demostrado un beneficio adicional: control de la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) (94,95).

- **ARNI.** Inhibidor combinado de los receptores de angiotensina II y neprilisina. SV constituye el único componente de esta familia. En el estudio PARADIGM-HF demostró superioridad frente a Enalapril en la mejoría pronóstica de estos pacientes (96). Si bien, las GPC de la ESC (2) lo recomiendan como sustituto de IECA y fármaco de segunda línea, estudios posteriores han demostrado su beneficio y seguridad al emplearlo desde el inicio de la enfermedad y se ha erigido como tratamiento de primera línea entre los inhibidores del SRAA (iSRAA) en práctica clínica habitual (97–99).

- **ARA-II.** Valsartán, primero y Candesartán, después demostraron su beneficio sobre el pronóstico y la situación de estos pacientes (100,101). Ningún ARA-II, ha demostrado reducir la mortalidad por cualquier causa ni superioridad sobre el empleo de IECA - a excepción de una menor incidencia de tos -, por lo que se consideran fármacos de segunda línea como iSRAA en pacientes que no toleran IECA o ARNI. El empleo en combinación de IECA y ARA-II, si bien puede presentar algún beneficio adicional en el control de la IC, está denostado actualmente por el aumento de EA (102).

- **DIURÉTICOS.** Aunque no se ha podido demostrar con resultados de grandes estudios, ni se ha evaluado en ningún ensayo clínico aleatorizado (ECA), su impacto sobre la morbimortalidad y su efecto en el control de la enfermedad, son evidentes. La retención hidrosalina que conduce a la expansión del líquido extracelular es fundamental en la fisiopatología de la IC y en los episodios de ICA, con aumento de presiones de llenado intracardiacas y congestión central y periférica. Los diuréticos, que favorecen la eliminación de este volumen

acumulado, son fundamentales para el manejo (103). Están recomendados para el control de la congestión y así, la mejora de los síntomas y signos de la enfermedad, la capacidad de ejercicio y la CDV (2). Además, constituyen el pilar fundamental del tratamiento de la IC durante las descompensaciones (104). Disponemos de diferentes fármacos con efecto diurético y, algunos tratamientos con impacto pronóstico presentan, además, propiedades diuréticas: ARM, iSGLT2 o ARNI (105). La elección de estos y su asociación tanto en ICC como en ICA deben individualizarse.

#### 1.6.2.2. Tratamiento farmacológico de segunda línea

Disponemos de otros fármacos con una evidencia sobre su beneficio menor o más limitada, cuya indicación, por tanto, no se puede generalizar como con los anteriores, pero que desempeñan un papel en determinados pacientes o situaciones. Actúan sobre vías similares a los previos o abordan otras alternativas. Algunos, de desarrollo anterior fueron superados por los actuales y relegados a un papel secundario, otros de aparición reciente aún cuentan con una evidencia sobre seguridad y eficacia insuficiente. Se consideran herramientas de segunda línea que emplear en pacientes seleccionados.

##### 1.6.2.2.1 Terapias establecidas con menor evidencia

- **INHIBIDORES DEL CANAL IF: IVABRADINA.** Logra reducir la FC actuando a nivel del nodo sinusal: bloquea los canales  $f$  e inhibe la corriente  $I_f$ , con lo que retrasa la despolarización de las células marcapasos (MP) y así, reduce la FC (106). Desarrollada para el control de la angina, demostró su beneficio pronóstico en la IC (107) y actualmente se recomienda para pacientes en ritmo sinusal (RS) con frecuencia cardíaca (FC) elevada pese a dosis máximas toleradas de BB o con intolerancia a los mismos (2).

- **DIGOXINA.** Presenta un efecto cronotrópico negativo - al estimular el sistema nervioso parasimpático (SNP) - ralentizando la conducción a nivel de nodo aurículo-ventricular (NAV) e inotrópico positivo - al aumentar el sodio (Na) y calcio (K) miocárdicos -. En el primero de estos efectos basa su papel para el control de la FC en la FA y, en el segundo su utilidad en la IC-FEr. En estos pacientes ha demostrado reducir las hospitalizaciones por cualquier causa y por IC, pero no la mortalidad (108,109).

- **HIDRALAZINA Y DINITRATO DE ISOSORBIDA.** La primera actúa como vasodilatador arterial periférico y el segundo como vasodilatador venoso periférico y fuente de óxido nítrico. En combinación presentan efectos sinérgicos. Su beneficio pronóstico en pacientes con IC-FEr se probó antes que el de los actuales iSRAA (110) pero fue posteriormente superado por estos (111). Se recomiendan como alternativa a los iSRAA de primera línea o como añadido a los mismos en pacientes de raza negra en los que se ha observado un beneficio adicional con su asociación (112,113).

- **SUPLEMENTOS DE HIERRO INTRAVENOSO.** El déficit de hierro y la anemia son frecuentes en pacientes con IC-FEr, tienen un origen multifactorial y afectan a diferentes aspectos de la enfermedad. La reposición de hierro intravenoso en sus formas derrisomaltosa y carboximaltosa, en estudios individuales demostró reducir los ingresos por IC y mejorar la CDV, la capacidad funcional y los síntomas (114–116). En metaanálisis posteriores, se confirmó también la reducción de hospitalizaciones por IC y de mortalidad cardiovascular (117–119). Desde la actualización de 2023, en las GPC de la ESC, se recomiendan por su efecto sobre los síntomas, la CDV y el pronóstico (73).

#### *1.6.2.2.2. Terapias recientes con evidencia incipiente*

- **VERICIGUAT.** Actúa estimulando la guanilato-ciclasa soluble y así, la producción de guanósímonofosfato cíclico (GMPc) intracelular. Novedoso por

tratar de potenciar un sistema deteriorado, en lugar de inhibir sistemas hiperactivados. Aumenta la sensibilidad al óxido nítrico endógeno y parece tener otros beneficios a nivel miocárdico - sobre la inflamación, la fibrosis y el remodelado -, vascular - favoreciendo la vasodilatación - y renal - aumentando la perfusión y reduciendo la fibrosis - (120). Se observó una reducción de la mortalidad y, en mayor medida, de las hospitalizaciones por IC en pacientes con descompensación reciente (120,121) y está en estudio su utilidad e indicación en pacientes estables (122,123).

- **OMECAMTIV MECARBIL.** Propone un efecto inotrópico positivo: ejerce su acción directamente sobre la miosina cardiaca, aumentando el número de cabezas disponibles para la contracción antes de que se produzca (124). Su estudio describe beneficio sobre mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC, inversamente proporcional a la FEVI (125,126). En ausencia de mayor evidencia, no se recoge, por el momento, su indicación en las GPC actuales.

### 1.6.3. Dispositivos en el tratamiento de la IC-FEr

El empleo de dispositivos en el ámbito de la cardiología se encuentra en desarrollo y es creciente. En la IC-FEr, dos dispositivos se emplean con frecuencia por su impacto beneficioso.

#### 1.6.3.1. Desfibrilador automático implantable (DAI)

Destinado al tratamiento de taquiarritmias ventriculares potencialmente letales cuya incidencia está aumentada en estos pacientes y aumenta su mortalidad (127). Permite revertir episodios de taquicardia ventricular (TV) y fibrilación ventricular (FV) además de, eventualmente, tratar bradiarritmias. Se diferencian dos indicaciones para su empleo:

- **IMPLANTE DE DAI EN PREVENCIÓN SECUNDARIA.** En pacientes que ya han sufrido una taquiarritmia potencialmente letal. La evidencia de su beneficio sobre la supervivencia es antigua y sólida. En general, se acepta de manera unánime su beneficio e indicación (127). En las GPC de la ESC, se recoge (2):

- *“Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa de los pacientes que se han recuperado de una arritmia ventricular causante de inestabilidad hemodinámica y tienen una esperanza de vida > 1 año en buen estado funcional si no se halla una causa reversible o cuando la arritmia se produzca > 48 h después de un infarto de miocardio (IM).”* (Recomendación IA).

- **IMPLANTE DE DAI EN PREVENCIÓN PRIMARIA.** En pacientes considerados de elevado riesgo de eventos taquiarrítmicos graves - pacientes con FEVI  $\leq$  35% a pesar de tratamiento médico óptimo (TMO) - pero que no han sufrido un evento. Según la etiología de dicha disfunción - isquémica o no -, presenta un nivel de recomendación diferente.

De manera general, se acepta que el implante de DAI en prevención primaria puede aumentar la supervivencia de los pacientes con disfunción ventricular (128–131), pero la evidencia al respecto genera alguna controversia. Por un lado, el empleo de las nuevas terapias farmacológicas de primera línea para la IC-FEr, parece controlar el riesgo arrítmico y podría reducir el respaldo a la recomendación de estos dispositivos (132). Por otro, al tener en cuenta la etiología de la disfunción ventricular hay menos consenso en las indicaciones a causa de una mayor disparidad en los datos: si bien, en la disfunción ventricular de causa isquémica parecen más sólidos, en la afectación de causa no isquémica, existen datos contradictorios respecto a su beneficio (130,133). Estas diferencias en la evidencia se reflejan en distintos grados de recomendación de las actuales GPC de la ESC, que disponen (2):

- *“Se recomienda implantar un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa de pacientes con IC sintomática (NYHA II-III) de etiología isquémica (excepto si han sufrido un IM durante los últimos 40 días) y FEVI  $\leq$  35% pese al TMO  $\geq$  3 meses siempre que su esperanza de vida sea significativamente  $>$  1 año en buen estado funcional.”* (Recomendación IA).

- *“Se debe considerar el implante de un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa de los pacientes con IC sintomática (NYHA II-III) de etiología no isquémica y FEVI  $\leq$  35% pese al TMO  $\geq$  3 meses siempre que su esperanza de vida sea significativamente  $>$  1 año en buen estado funcional.”* (Recomendación IIaA).

En la disfunción ventricular de causa isquémica, el implante está contraindicado en pacientes con un IM reciente: su implante en los primeros 40 días tras el evento puede reducir la mortalidad arrítmica pero no logra reducir la mortalidad total (134).

En la disfunción ventricular de causa no isquémica, la indicación debería ser individualizada e integrar otros aspectos, como la causa de la disfunción - algunas etiologías presentan un mayor riesgo arrítmico -, los hallazgos en otras pruebas complementarias - que, en ocasiones, traducen mayor potencial arrítmico, como la fibrosis miocárdica en RMNc - o la presencia de determinadas mutaciones genéticas.

En ambos escenarios, la indicación de implante de DAI solo debe realizarse si persiste una FEVI  $\leq$  35% tras, al menos, 3 meses bajo TMO y en todos los casos, solo en pacientes con esperanza de vida estimada superior a 1 año en buen estado funcional (2,11).

### 1.6.3.2. Terapia de resincronización cardiaca (TRC)

En pacientes con IC, los trastornos de conducción intraventricular que conllevan una ralentización en la despolarización y activación ventricular son frecuentes y su presencia se asocia con peor pronóstico (135). El retraso de la estimulación y activación de los ventrículos conduce a una asincronía en la contracción y un deterioro en la función.

La TRC actúa mejorando el acoplamiento entre la actividad auricular y la ventricular, y entre la de ambos ventrículos, estimulando estos de forma extrínseca y coordinada. Su desarrollo y primeras evidencias datan de finales del siglo XX, pero su mayor desarrollo y expansión ocurrieron en los primeros años del siglo XXI (136–139). Se basa en la implantación de un dispositivo de estimulación, normalmente con un cable de estimulación auricular y dos de estimulación ventricular. La estimulación en aurícula y ventrículo derechos se realizan de manera usual, con electrodos intracavitarios, mientras que la de ventrículo izquierdo se realiza, generalmente, de manera epicárdica a través del seno coronario o de una vena tributaria (140).

Se trata del único dispositivo que ha demostrado reducir de forma consistente la mortalidad total en IC-FEr sintomática, además de mejorar la CDV, la función ventricular y el curso de la enfermedad. Grandes estudios y metaanálisis respaldan el beneficio de su adición al TMO - con o sin implante de DAI asociado - (141–146).

La respuesta a la terapia, sin embargo, varía entre pacientes y no todos presentan una “*respuesta adecuada*”. Este término es también variable: puede referirse a respuesta desde el punto de vista electrocardiográfico, ecocardiográfico o clínico. Así, la selección de los pacientes para su implante es un tema controvertido: pese a los esfuerzos por predecir qué pacientes

responderán mejor, la evidencia actual es insuficiente. Algunos trabajos han sugerido que el sexo femenino (147), la disfunción de causa no isquémica (148) o la morfología de QRS con bloqueo de rama izquierda (BRI) (149) predicen una mejor respuesta - evaluada por diferentes parámetros -. El más reciente metaanálisis, además de reafirmar los beneficios de la terapia, al explorar que características pueden predecir un mejor resultado, destaca la duración del QRS como el determinante fundamental. No encontró que el sexo, la morfología del QRS, la etiología de la disfunción, la clase funcional basal ni el implante asociado o no de DAI supusieran diferencias en el beneficio clínico observado. De forma complementaria, estudios confirman el potencial prejuicio de su empleo si el QRS es  $< 130\text{ms}$  (150,151).

Con los datos disponibles y algunos resultados discordantes, las sociedades internacionales no son completamente coincidentes en sus indicaciones. Las GPC de la ESC, son poco restrictivas - apoyan su empleo en un amplio grupo de pacientes -, pero respaldan con niveles de evidencia y clases de recomendación propias para cada grupo según la solidez de la evidencia en cada situación. Así, reflejan (2):

- *“La TRC está recomendada para pacientes sintomáticos con IC, en RS,  $\text{QRS} \geq 150\text{ms}$  y con morfología de BRI,  $\text{FEVI} \leq 35\%$  a pesar del TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad.”* (Recomendación IA).

- *“Se debe considerar la TRC para pacientes sintomáticos con IC, en RS con  $\text{QRS} \geq 150\text{ms}$  y de morfología sin BRI, con  $\text{FEVI} \leq 35\%$  a pesar del TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad.”* (Recomendación IIaB).

- *“Se debe considerar la TRC para pacientes sintomáticos con IC, en RS, con  $\text{QRS}$  de  $130\text{-}149\text{ms}$  y morfología de BRI, con  $\text{FEVI} \leq 35\%$  a pesar del TMO, a efectos de mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad.”* (Recomendación IIaB).

- “Se puede considerar la TRC para paciente sintomáticos con IC, en RS, con QRS 130-149ms y morfología sin BRI, con FEVI  $\leq$  35% a pesar del TMO, para mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad.” (Recomendación IIbB).

- “No se recomienda la TRC para pacientes con QRS <130ms que no tengan una indicación de MP debido a bloqueo AV de alto grado.” (Recomendación IIIA).

En la tabla 10 se resumen las indicaciones para implante de TRC, su clase de recomendación y su nivel de evidencia.

		Duración del QRS	
		> 150 ms	130-149 ms
Morfología del QRS	BRI	Recomendación IA	Recomendación IIaB
	No BRI	Recomendación IIaB	Recomendación IIbB

BRI: bloqueo de rama izquierda.

**Tabla 10.** Indicaciones para el implante de terapia de resincronización cardiaca, clase de recomendación y nivel de evidencia. Elaboración propia.

Existen algunos aspectos a considerar: por un lado, como con el implante de DAI, la valoración de la FEVI que indique la necesidad de TRC debe realizarse tras, al menos, 3 meses de TMO, lo que refleja su indicación como terapia de segunda línea. Por otro lado, las indicaciones generales se refieren de forma constante a pacientes en RS debido a la ausencia de beneficio demostrado en pacientes en FA. Por último, existen particularidades en la indicación de TRC en pacientes portadores de MP o con indicación del mismo: el MP convencional provoca un retraso iatrogénico de la conducción interventricular y, con frecuencia, afecta a la función sistólica. A fin de evitar esto, se recomienda el empleo de TRC en lugar de MP convencional cuando la estimulación está indicada por bloqueo aurículo-ventricular (BAV) en pacientes con FEVI reducida sin importar la morfología o anchura del QRS, el grado de sintomatología basal o el ritmo auricular - RS o FA -. Esta actitud previsor ha demostrado reducir la

disfunción ventricular por la estimulación del MP en ventrículo derecho y mejorar los resultados clínicos (152,153). La GPC de la ESC, recoge (2):

- *“Para pacientes con IC-FEr que tienen una indicación para MP ventricular y BAV de alto grado, se recomienda la TRC en lugar de MP del ventrículo derecho independientemente de la clase funcional de la NYHA o la amplitud del QRS, a efectos de reducir la morbilidad. Esto incluye a los pacientes con FA.”* (Recomendación IA).

También estas indicaciones pueden verse modificadas en un futuro próximo, sustituidas por nuevas técnicas de estimulación entre las que destaca la estimulación ventricular aislada con estimulación en rama izquierda (154,155).

#### 1.6.4. Tratamiento farmacológico de la IC-FEc

Del mismo modo que se planteó con el estudio diagnóstico de la IC-FEc, tampoco profundizar en su tratamiento es el objeto de este trabajo. Se considera adecuado hacer referencia a algunos aspectos por lo novedoso de los mismos y el importante cambio acontecido recientemente en torno a esta entidad, pero no ahondar en los ellos.

A fecha de la publicación de las GPC de IC de la ESC en 2021, el panorama era desalentador: no se disponía de tratamiento alguno que hubiera demostrado de forma sólida impacto en la IC-FEc. Así, se reflejaba, únicamente el empleo de diuréticos para el manejo de la congestión y se instaba al cribado de enfermedades cardiovasculares, al control de las comorbilidades asociadas y a la adquisición de hábitos saludables. Los ensayos con terapias aplicables a la IC-FEr habían obtenido resultados nulos o insuficientes.

Desde entonces, sin embargo, 3 familias de fármacos han supuesto una disrupción a este respecto:

- **EMPAGLIFLOZINA Y DAPAGLIFLOZINA.** Los primeros fármacos aprobados como tratamiento con beneficio clínico y pronóstico en pacientes con IC-FEc. Respaldados por los estudios EMPEROR-Preserved (92) y DELIVER (93), respectivamente y, posteriormente por un metaanálisis que incluyó a los participantes de ambos y una muestra mayor incluyendo los de los ensayos EMPEROR-Reduced y DAPA-HF (156). En la actualización de 2023 de las GPC de la ESC quedan como recomendación de clase I pacientes con IC-FEc (73):

- *“Se recomienda un iSGLT2 - Dapagliflozina o Empagliflozina - en pacientes con IC-FEc para reducir el riesgo de hospitalización por IC o muerte cardiovascular.”* (Recomendación IA).

- **FINERENONA.** Un nuevo ARM (157). Desarrollado inicialmente para pacientes con ERC y DM, probó, en los estudios FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD y el más reciente FINEARTS-HF. reducir eventos cardiovasculares en pacientes con IC-FEc e IC-FElr (158–160), postulándose como nueva terapia.

- **SEMAGLUTIDA.** Agonista del receptor GLP1. Desarrollado inicialmente para el tratamiento de la DM2, se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la obesidad y el control del riesgo y los eventos cardiovasculares (161,162). Respecto a la IC-FEc, se han observado resultados favorables en términos de mejora de CDV y capacidad funcional (163–166) y, más recientemente, en la reducción de eventos cardiovasculares mayores y descompensaciones de IC (167). Si bien, cabe plantear si el beneficio observado es solo consecuencia indirecta de la pérdida de peso o se sustenta en mecanismos directos adicionales, también se convierte en una nueva herramienta.

### 1.6.5. Tratamiento farmacológico de la IC-FElr

El impacto de los tratamientos en este fenotipo se ha estudiado escasamente de forma directa. Debe tenerse en cuenta que la definición de este grupo como entidad independiente es reciente y que presenta características intermedias entre los otros dos: más próximo a los pacientes con IC-FEr en cuanto a sus características basales y la etiología de su disfunción y más a aquellos con IC-FEc en cuanto a su pronóstico (168).

Las recomendaciones de las GPC de la ESC 2021 se basan en pequeños subanálisis de estudios sobre los tratamientos dirigidos a los fenotipos principales, pero no ofrecen resultados suficientes para establecer indicaciones sólidas. De manera general se acepta que aquellos tratamientos con evidencia para su empleo en IC-FEr pueden tener un papel en el tratamiento de la IC-FElr.

Sobre BB, IECAs, ARA-II y ARM, se afirma que es probable la existencia de otra indicación para su empleo y que esta puede ser el motivo de su uso mientras se espera un beneficio adicional sobre la IC. SV sí ha sido estudiado de manera directa, pero con resultados contradictorios (169,170). Todas estas terapias quedan recogidas con un idéntico grado de recomendación - I Ib - y clase de evidencia - C -. El empleo de diuréticos para el manejo sintomático es la única terapia que ostenta el mayor grado de recomendación, aunque, como en otras ocasiones sin evidencia suficiente (2):

- *“Para los pacientes con IC-FElr y congestión, se recomienda el tratamiento diurético para aliviar síntomas y signos.”* (Recomendación IC).
- *“Para los pacientes con IC-FElr, se puede considerar un IECA a efectos de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.”* (Recomendación IIbC).
- *“Para los pacientes con IC-FElr, se puede considerar un ARA-II a efectos de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.”* (Recomendación IIbC).

- *“Para los pacientes con IC-FEIr, se puede considerar un BB a efectos de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.”* (Recomendación IIbC).
- *“Para los pacientes con IC-FEIr, se puede considerar un ARM a efectos de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.”* (Recomendación IIbC).
- *“Para los pacientes con IC-FEIr, se puede considerar SV a efectos de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.”* (Recomendación IIbC).

Como novedad, los fármacos que están demostrándose eficaces en el tratamiento de la IC-FEe parecen extender su beneficio a este grupo de pacientes: Empagliflozina y Dapagliflozina mantiene los beneficios expuestos de forma consistente tanto en pacientes con IC-FEe como IC-FEIr (92,93,156). Algo similar ocurre con Finerenona (160) y con Semaglutida (163–167). Solo Empagliflozina y Dapagliflozina constan de recomendación en las GPC de la AHA en 2022 (11) y en la revisión de 2023 de las GPC de la ESC (73).

## 1.7. Historia natural y pronóstico actual de la insuficiencia cardíaca

El impacto de la IC sobre los pacientes y su pronóstico no puede valorarse de forma aislada. Los pacientes a menudo presentan patologías y comorbilidades asociadas. Herramientas como el Índice de Charlson, son útiles para una valoración global y estimación del pronóstico. Se trata de una herramienta de evaluación clínica que valora la carga de enfermedades crónicas y las características del paciente para estimar una esperanza de vida a los 10 años. Se calcula a partir de 19 características, proporciona una puntuación numérica (de 0 a 39 puntos) y una porcentual (de 0 a 99%). Esta última corresponde a la probabilidad de fallecer en los próximos 10 años (171,172).

A pesar de los avances acontecidos en el tratamiento de la IC en las últimas décadas, el pronóstico de la misma continúa siendo aciago. Si bien, la

situación y el manejo de los pacientes mejora progresivamente, aún presenta resultados desfavorables: la supervivencia a largo plazo es insuficiente y las tasas de hospitalizaciones y reingresos, muy elevadas. Además, presentan importantes limitaciones funcionales que resultan en pobres resultados de CDV.

Es cierto que aún no disponemos de registros longitudinales que permitan conocer la evolución de los pacientes bajo los regímenes de tratamiento actuales y cabe esperar que los fármacos más recientes logren mejorar el pronóstico. Sin embargo, disponemos de grandes análisis que nos permiten conocer la situación hasta este momento. Como con otros aspectos, el curso y el pronóstico se hacen difíciles de conocer con certeza dadas las enormes diferencias entre territorios y la muy variable disponibilidad cuantitativa y cualitativa de los datos (34). Dada esta dispersión cabe valorar, únicamente, los resultados de los territorios comparables: Europa y América del norte que son los más similares y los que ofrecen los registros de mayor calidad.

Aún en estos países con altas tasas de desarrollo, los resultados son desalentadores: en grandes registros, con datos anteriores a la última década, las tasas de mortalidad y hospitalizaciones son elevadas.

### 1.7.1. Mortalidad en la insuficiencia cardiaca

Respecto a la mortalidad precoz tras el diagnóstico, en un registro danés de IC, con datos de pacientes recogidos durante tres décadas y analizados por periodos, para el último de ellos, correspondiente a 2008-2012, la mortalidad en el primer año tras el diagnóstico de IC fue de un 32,7% (173). De Reino Unido, encontramos un registro con datos recogidos entre 2002 y 2013 y publicado en 2019. Para el periodo de 2012-2013, la mortalidad registrada durante el primer año tras el diagnóstico fue de en torno al 30%, algo mayor en mujeres que en varones y, en el 43% de los casos de causa cardiovascular - 57%

de causa no cardiovascular - (174). Otro trabajo reciente de este mismo país analiza los cambios de tendencia entre 1998 y 2007 y describe una mejora en todos los resultados, incluyendo mortalidad, supervivencia, y hospitalizaciones, pese a lo cual, para el periodo más tardío - 2012-2015 -, la mortalidad en el primer año aún es elevada, y similar a otros registros: estimada en un 27%. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico estimada fue de 3,2 años, y respecto a las causas de defunción, en torno al 50% se consideraron de origen cardiovascular (175). Otro registro europeo, en Suecia, con datos entre 2000 y 2012 obtuvo, sin embargo, resultados mejores al analizar la mortalidad tras el diagnóstico para los diferentes fenotipos: la mortalidad en el primer año fue del 15,4% para los pacientes con IC-FEr, del 14,2% para aquellos con IC-FElr y del 17,4% para aquellos con IC-FEc. Para la mortalidad en los primeros tres años, las cifras aumentan hasta 20,7%, 24,3% y 31,1%, respectivamente (45).

Sobre resultados a largo plazo, el mismo registro danés mencionado recoge una mortalidad en los primeros 5 años tras el diagnóstico del 43% para todo el conjunto de pacientes con IC (173). Por otro lado, un registro longitudinal estadounidense de 2017 que incluyó pacientes diagnosticados entre 2005 y 2009 describe una mediana de supervivencia de 2,1 años y una mortalidad a 5 años del 75,4%, sin hallarse diferencias entre subgrupos según su FEVI (176). De nuevo en Europa, el registro ECHOES publicado en 2009, analizó la supervivencia a largo plazo desde el diagnóstico. La mortalidad a 10 años en este trabajo para los pacientes con IC-FEr, IC-FElr e IC-FEc, fue de un 69,2%, 52,3% y 23,9%, respectivamente (177). Cabe cuestionar la composición del grupo de pacientes con diagnóstico de IC-FEc dada la discordancia de sus datos respecto a otros registros, probable consecuencia del mencionado problema de heterogeneidad de datos y criterios.

Respecto a la mortalidad en ICC, los datos más recientes de nuestro entorno los encontramos en el registro europeo ESC-HF-LT que presentó sus

últimos resultados en el año 2017, correspondientes al periodo 2011-2015. La mortalidad anual de los pacientes con diagnóstico previo de IC fue del 8,8% para el subgrupo de IC-FEr, del 7,6% para el de IC-FElr y del 6,3% para aquellos con IC-FEc. Entre las causas, la mortalidad cardiovascular supuso en torno al 50%, con un mayor impacto en los pacientes con IC-FEr - 53,5% -, respecto a aquellos con IC-FElr - 50,6% - y, a su vez, a los que presentaban IC-FEc - 47,2% - (38). Disponemos, además, de algunos datos recientes de nuestro país: podemos encontrar resultados del análisis de la base de datos BIG-PAC referidos a 2019, en los que se calcula una tasa de mortalidad durante el año del seguimiento de la cohorte de pacientes con ICC de un 12,3% (178).

Para completar los resultados sobre la mortalidad y sus causas a nivel global, con datos de seguimiento longitudinal, disponemos del más reciente metaanálisis publicado en 2019 que incluye datos de las últimas 7 décadas: 1950-2019. En todo el registro, la mortalidad en el primer año tras el diagnóstico se estima en un 13,5%, siendo aproximadamente la mitad de las defunciones de causa cardiovascular. Se describen algunos cambios: reducción de la mortalidad cercana al 20% desde el inicio del registro hasta la actualidad y variación en sus causas - descenso progresivo de las defunciones de causa cardiovascular y aumento de las de causa no cardiovascular -. Para el último periodo - entre 2000 y 2019 -, la mortalidad tras el diagnóstico en el primer año se estima en un 10,7%, en los primeros 5 años en un 40,3% y a los 10 años en un 70,5%, sin diferencias según la FEVI. Si bien la mortalidad recogida en este registro durante el primer año es comparativamente reducida, los datos a más largo plazo sí resultan concordantes con los de otros trabajos (179).

La justificación al cambio en las causas de mortalidad se podría encontrar en el mejor pronóstico de la enfermedad y el cambio en su epidemiología: pacientes de mayor edad y con mayor carga de comorbilidades (34).

Concluyendo, a pesar de las limitaciones intrínsecas a la heterogeneidad de los datos y la variabilidad de los criterios, parece razonable aceptar una mortalidad estimada en el primer año tras el diagnóstico superior al 15% y que podría incluso alcanzar el 30% y una mortalidad en los primeros 5 años de hasta el 75%. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de la enfermedad se encuentra, probablemente, entre 2 y 3 años. Respecto a la ICC, la mortalidad anual se encuentra entorno al 10%. Sobre los motivos, aproximadamente el 50% de la mortalidad se considera de causa cardiovascular, si bien esta se está reduciendo en favor de la no cardiovascular motivado, probablemente, por los cambios en la epidemiología. Estos datos son compatibles con los que se recogen en la última publicación de la ESC sobre carga mundial de la IC (34).

### 1.7.2. Hospitalizaciones en la insuficiencia cardiaca

Respecto a las hospitalizaciones, suponen una carga inmensa, de morbilidad para el paciente y de sobrecarga asistencial y económica para el sistema sanitario. Las descompensaciones de IC suponen el 1-2% de todos los ingresos hospitalarios en los países occidentales y constituyen la causa más frecuente de hospitalización en individuos mayores a 65 años. Solo en el primer año tras el diagnóstico de la enfermedad, hasta el 50% de los pacientes sufre al menos una hospitalización. Registros longitudinales de análisis de tendencias afirman que la tasa de hospitalizaciones se ha reducido durante las últimas 3 décadas, en torno a un 15-30%, pero aún continúan siendo muy elevadas (34). Estas cifras, recogidas en el trabajo más reciente de la ESC sobre la carga mundial de la IC, se sustentan en datos concordantes de estudios en diferentes países comparables en nuestro entorno: Europa y América del norte.

En el estudio de análisis de tendencias de Reino Unido, además de resultados de supervivencia y mortalidad, se analiza la incidencia de hospitalizaciones. En todo el periodo incluido, de 1998 a 2017, se estima una

tasa de hospitalizaciones en el primer año tras el diagnóstico de un 40%. Atendiendo únicamente a los últimos años, en el periodo 2012-2015, se recogen una incidencia de hospitalizaciones de 124,2/100 pacientes-año, de las que 22,1 hospitalizaciones fueron por IC como motivo principal, suponiendo en torno a un 17% del total (175). En el registro danés, con los datos de los últimos años, correspondientes a 2008-2012, se estima, para toda la población, una tasa de hospitalizaciones por IC de 164/100.000 personas-año, siendo cerca del 40% por IC como motivo principal (173). En el registro longitudinal de Reino Unido de 2019, con los datos de 2012 a 2013, se estima que los pacientes con diagnóstico de IC sufren, en promedio 1,15 hospitalizaciones anuales (174). Por último, en el registro a largo plazo de EEUU se recoge que en los primeros 5 años tras el diagnóstico, el 80,4% de los pacientes sufren, al menos una hospitalización, de las que más del 60% son por causa cardiovascular y, concretamente, en torno al 40% por la IC como motivo principal (176).

Para concluir, los datos más valiosos serán los más actualizados en Europa disponibles en el registro ESC-HF-LT. Entre 2010 y 2015, en el primer año tras el diagnóstico, un 28,2% de los pacientes sufre alguna hospitalización, de las cuales el 44,1% lo son por descompensación de la IC. Respecto a los pacientes con ICC, las tasas de hospitalización anuales se estimaron en 14,6%, 8,7% y 9,7% para pacientes con IC-FEr, IC-FElr e IC-FEc, respectivamente. Este registro europeo ofrece una visión amplia del pronóstico de los pacientes con ICC: estima una incidencia combinada de muerte y hospitalización por IC anual del 21,2%; 15% y 14,6% para pacientes con IC-FEr, IC-FElr e IC-FEc, respectivamente. Adicionalmente analiza los predictores de peor pronóstico: para todo el espectro de la IC, la edad, la ERC y la clase NYHA avanzada son predictores independientes de mortalidad. Por fenotipos, describe predictores de mal pronóstico comunes entre la IC-FEr e IC-FElr - como la TA baja o la FC elevada - y comorbilidades como la FA o la valvulopatía aórtica que se asocian con peor pronóstico en IC-FEc (38).

## 1.8. Calidad de vida en la insuficiencia cardiaca

### 1.8.1. Impacto de la insuficiencia cardiaca en la calidad de vida

La OMS define la CDV como *“la percepción que los individuos tienen de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que viven y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones.”* (180). Se considera el resultado de una suma de indicadores subjetivos y objetivos y con carácter multidimensional e individual. Se describen 5 componentes de la CDV: bienestar físico, bienestar material, bienestar social, bienestar emocional y desarrollo y actividad (181).

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) supone un aspecto fundamental que atender en los pacientes crónicos que deben convivir con los problemas derivados de su patología y las limitaciones intrínsecas a la misma. En los pacientes con IC, es de particular importancia. Tanto, que mejorar la CVRS se considera un objetivo principal del tratamiento en sí mismo (2,11).

Los pacientes con IC ven afectadas todas las esferas fundamentales de su vida. En lo físico, limitados por síntomas crónicos propios de la enfermedad como la disnea o la reducción de la capacidad de ejercicio; en lo psicológico, mayor incidencia y prevalencia de trastornos del estado de ánimo - por ejemplo, la tasa de depresión en esta población se ha estimado hasta en un 20% (182) - y, en lo social, las relaciones y el desempeño en las actividades cotidianas se ven afectados. Las comorbilidades relacionadas como la fragilidad, la sarcopenia o la baja tolerancia al ejercicio no hacen más que agravar la situación. Estos problemas se presentan aún en situación de estabilidad clínica: los pacientes no dejan de estar obligados a convivir con las limitaciones existentes y con las obligaciones derivadas - la necesidad de adherirse al tratamiento crónico, de mantener el seguimiento y control médico o de

adaptarse a medidas y restricciones para el control de la enfermedad -. Por otro lado, son frecuentes los episodios de descompensación con necesidad de atención e ingreso que interfieren con su desarrollo vital y que, con frecuencia, van mermando la percepción subjetiva de su salud y enfermedad conforme se van sucediendo (183). Sus síntomas, limitaciones y deterioro de la CVRS son sustancialmente mayores a los de otros pacientes con enfermedades crónicas y, evidentemente, que a individuos sanos (184). Las mujeres y los pacientes más jóvenes reportan, habitualmente, una menor CVRS y además, la presencia de otras enfermedades crónicas y comorbilidades relacionadas como la DM, las enfermedades pulmonares y, particularmente, la obesidad, empeoran la percepción de la misma (181). Los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis que analizó los resultados de 70 estudios, agrupando más de 25.000 pacientes con ICC, constata como la CVRS de esta población se encuentra reducida de forma constante, sin importar la herramienta de medición (185).

El impacto de la CVRS va más allá de la percepción subjetiva de los pacientes sobre su salud. Además de comprometer el afrontamiento y la gestión de su situación e interferir con su día a día, también ha demostrado asociarse con su pronóstico: constituye un fuerte predictor de mortalidad por cualquier causa y de hospitalización por IC. Dos trabajos recientes: un gran estudio observacional y un metaanálisis confirman esta correlación entre la CVRS - medida con el cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)* - y el pronóstico. La relación se mantiene para todos los fenotipos de la IC y constituye un predictor independiente. La asociación, además, se mantiene en diferentes poblaciones, grupos y regiones geográficas (41,186). La influencia podría llegar a ser muy alta, atendiendo a los resultados de otro trabajo que describe como los pacientes con una menor CDV presentan un aumento de 7,3 y 1,5 veces en el riesgo de hospitalización y muerte, respectivamente (187).

Por lo tanto, el interés existente en mejorar la CDV de nuestros pacientes va más allá de la mejora en la salud mental o en la percepción subjetiva que puedan tener - que, por supuesto, son objetivos en sí mismos -. La CVRS puede además ser determinante en el pronóstico vital y, por tanto, su abordaje debe considerarse de importancia capital.

### 1.8.2. Evaluación de la calidad de vida

Atendiendo a la definición y las dimensiones de la CDV, es evidente que tiene un carácter predominantemente subjetivo y que cuantificarla no es sencillo. Para su evaluación empleamos herramientas y cuestionarios validados que transforman las percepciones subjetivas del paciente en resultados objetivos. Se basan en la interrogación sobre diferentes aspectos cuyas respuestas se valoran de forma cuantitativa y reportan puntuaciones sobre la CVRS. Permiten un seguimiento de la evolución temporal, la comparación entre pacientes y poblaciones y la ponderación objetiva del impacto de diferentes medidas e intervenciones, entre otros.

Diferenciamos 2 tipos de herramientas disponibles: unos cuestionarios genéricos de valoración de la CVRS y otros desarrollados específicamente para su empleo en IC. El metaanálisis mencionado sobre el impacto de la ICC en la CDV permite conocer qué herramientas son las más empleadas. Entre los trabajos incluidos, las más frecuentes entre las genéricas fueron el cuestionario *Short form-36* (SF-36) y el *EuroQol 5 dimensions* (EQ-5D). Por su parte, entre las específicas, el cuestionario *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) y el cuestionario KCCQ (185).

Entre los cuestionarios genéricos, el SF-36, de uso muy extendido, permite comparar la repercusión sobre la CVRS de diferentes enfermedades y situaciones. Desarrollado en 1992, consta de 36 ítems y abarca 8 dominios

agrupados en estado funcional - funcionamiento físico, funcionamiento social y limitaciones de rol tanto en lo físico como en lo emocional -; bienestar - salud mental, vitalidad y dolor - y evaluación general de la salud - percepción general de la salud y cambios en la misma -. Arroja un resultado global entre 0 y 36 puntos que, con frecuencia se transforma en una puntuación en orden 100 (188). Por otro lado, el EQ-5D, desarrollado en 1990, es de administración más sencilla, pero interpretación más compleja. Consta de dos partes: la primera valora 5 aspectos en una escala Likert - de 3 o 5 grados, según la versión -: dolor/malestar, ansiedad/depresión, movilidad, autocuidado y actividades cotidianas. En la segunda, mediante una escala visual analógica pondera de 0 a 100 la salud percibida entre los extremos “peor estado de salud imaginable” y “mejor estado de salud imaginable”. Su interpretación es más compleja porque requiere, para unificar en un solo valor el resultado de la primera parte, tablas de conversión propias para cada país (189,190). Destaca por haberse validado su empleo en IC y haberse comprobado la correcta correlación entre la puntuación obtenida y el pronóstico de estos pacientes (191,192).

### 1.8.3. Herramientas específicas para la valoración de la calidad de vida en insuficiencia cardiaca

Disponemos de un gran número de herramientas específicamente destinadas a la valoración de la CVRS en pacientes con IC. Presentan importantes similitudes y todas pueden ser útiles, sin embargo, algunas destacan por ser más empleadas y encontrarse más respaldadas y validadas. Dos son los cuestionarios más importantes (185):

Por un lado, el cuestionario MLHFQ, desarrollado en 1987 (193) y puesto en práctica en los años inmediatamente posteriores para la valoración del impacto de diferentes intervenciones y tratamientos (194,195).

Desde entonces su uso se ha extendido siendo en la actualidad una de las herramientas más empleadas en pacientes con IC, aceptándose que determina de forma adecuada su CDV y que se correlaciona de forma correcta con su clase funcional (196). Se ha traducido y validado en decenas de idiomas, incluyendo el español (197) y se ha confirmado su empleabilidad en diferentes entornos. A pesar de la influencia que los contextos sociales y culturales pueden tener sobre la CVRS, se ha confirmado que los resultados del MLHFQ se mantienen válidos y fiables al aplicarse en pacientes con IC en diferentes realidades y culturas (198). Consta de 21 preguntas sobre aspectos físicos, emocionales y sociales que se ponderan, cada una, entre 0 y 5 puntos. Como resultado arroja dos puntuaciones parciales, según los apartados incluidos - una valoración de la dimensión física entre 0 y 40 puntos, y una valoración de la dimensión emocional entre 0 y 25 puntos - y una puntuación global, entre 0 y 105 puntos cuyo valor es inversamente proporcional a la CVRS (196,199). Al establecer rangos de puntuación para graduar la afectación, se ha establecido que una puntuación < 24 puntos indica una buena CDV, entre 25 y 45 una afectación moderada de la misma y, > 45 puntos, una mala CDV (200).

Por otra parte, el cuestionario KCCQ es, probablemente, la más empleada de las herramientas disponibles en IC, considerándose en ocasiones el “patrón oro” para la valoración de la CVRS en estos pacientes. Se encuentra ampliamente validado, desde su desarrollo - en el año 1996 -, tanto en su versión original - publicada en el año 2000 -, como en su versión en español - en el año 2010 - (201,202), lo que permite confiar en la solidez de sus resultados. Se ha confirmado su aplicabilidad en un amplio espectro de patologías y situaciones manteniendo su validez, tanto en ICA como en ICC para la valoración en diferentes contextos, poblaciones, razas y países (203,204). Como ventajas adicionales encontramos la sencillez de su administración y su expansión: empleado en grandes y pequeños trabajos con fines e intervenciones muy diversos, se facilita la comparación de sus resultados con

otras intervenciones y poblaciones. Por si su sencillez no fuera suficiente o los recursos fueran muy limitados, se dispone de una versión acortada de tan solo 12 apartados que, siendo más accesible y rápida de completar, mantiene su validez y fiabilidad con una buena correlación frente a la original (205).

Este cuestionario destaca, además, por su estructura e interpretación: analiza la CVRS con una puntuación global, pero también cuantifica diferentes ámbitos de forma independiente. Puntúa 23 aspectos que se agrupan en 15 cuestiones cuyos resultados se agrupan, a su vez, para valorar 7 dominios. A partir de estos se calculan varias puntuaciones parciales y una puntuación global. Todos los resultados se expresan en un valor entre 0 y 100 por comparación con el resultado máximo posible (203). Supone una excelente valoración de la CVRS de los pacientes y presenta una muy buena correlación con otros parámetros como la clase funcional. La puntuación de este cuestionario se relaciona con el pronóstico y permite la detección de los sujetos de mayor riesgo: Kosiborod et al. describen una relación inversamente proporcional de la puntuación obtenida con la mortalidad - por cualquier causa y cardiovascular - y las hospitalizaciones y como los cambios en la puntuación mantienen la correlación con los eventos adversos. Iqbal et al. describen como menor puntuación en el cuestionario se asocia con peor pronóstico de la IC, y cuantifican la mayor incidencia de hospitalización y mortalidad en pacientes con IC y baja CVRS en 7,3 y 1,5 veces mayor, respectivamente (187,203,206,207). Por último, más allá de facilitar la detección precoz de los pacientes de mayor riesgo y anticipar su empeoramiento, se ha demostrado útil para la valoración del impacto sobre la CDV de diversas intervenciones (206,208,209).

#### 1.8.4. Intervenciones para la mejora de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca

En primer lugar y más evidente, los tratamientos dirigidos a la IC con impacto pronóstico se asocian de manera prácticamente constante con una

mejora de la CVRS. Así, en la IC-FEr, los fármacos de primera línea por su efecto modificador de la enfermedad, los “4 pilares de la IC”, han demostrado impactar positivamente sobre la misma. Particularmente destacable es la evidencia sobre el empleo de los BB - cuyo impacto inicialmente fue puesto en duda - y de las terapias de desarrollo más reciente: ARNI e iSGLT2, que cuentan con la evidencia más sólida (91,210,211). Otras medidas como la reposición intravenosa de hierro, el empleo de dispositivos como DAI o TRC, o las intervenciones de reparación valvular, al mejorar la situación clínica en relación con la enfermedad también impactan positivamente sobre la CVRS (183).

En segundo lugar, una serie de estrategias con impacto crucial sobre la CVRS de los pacientes son las intervenciones psicológicas y el soporte psicosocial. Por un lado, ayudarán al control de trastornos con frecuencia asociados, como los del estado de ánimo - estrés, ansiedad y depresión -, que contribuyen a la carga percibida de la enfermedad. Por otro lado, mejorarán la relación con la enfermedad y la aceptación de sus consecuencias y limitaciones. Una revisión reciente destaca el papel de la terapia cognitivo-conductual (TCC) en pacientes con IC. Incluye trabajos heterogéneos en su forma y contenido, pero todos coinciden en un resultado favorable: mejora en los síntomas de ansiedad o depresión, cuantificados mediante cuestionarios propios - que con seguridad asocia un impacto positivo sobre la CVRS de los pacientes -, o mejora directa de la CVRS cuantificada con cuestionarios generales o específicos para la IC. Destacan, como ventajas adicionales de la TCC su bajo coste, su facilidad de aplicación - con la posibilidad de llevarla a cabo de manera grupal - y la facilidad para desarrollarla siguiendo las premisas y pautas adecuadas. La revisión postula, incluso, la posibilidad de realizar la TCC por internet, sin embargo, los resultados hasta la fecha parecen probar un beneficio inferior a la terapia presencial (212). Otras medidas dirigidas al bienestar mental como la meditación o las técnicas de atención plena también parecen mejorar la CVRS de forma directa o indirecta al controlar los trastornos asociados (60,62).

A continuación, corresponde mencionar el papel del ejercicio físico, que constituye una intervención no farmacológica fundamental. Los beneficios de la práctica regular de ejercicio son más que evidentes: por un lado, producirá una mejora de la capacidad funcional consecuencia del entrenamiento y por otro, impactará de forma directa sobre la salud mental y trastornos relacionados (212,213). Es en el seno de los programas de RC donde su potencial impacto en los pacientes con IC más interés ha despertado. El ensayo HF-ACTION fue clave para probar los beneficios de estos programas (66), constatando una mejora de la CVRS en pacientes con IC-FEr sometidos a un programa de entrenamiento. A raíz de sus conclusiones, se modificaron las directrices internacionales, enfatizando el papel del ejercicio físico y los programas de RC. Recientemente, dos metaanálisis han estudiado su impacto con la evidencia acumulada: el primero de ellos, con 19 ECAs y cerca de 4.000 pacientes, entre sus resultados más destacados, constata una mejora a 12 meses en la CVRS determinada por MLHFQ (214); el segundo de ellos, con 33 ECAs, si bien con análisis del impacto sobre la CDV solo en 12, obtiene similares resultados con el mismo cuestionario. Este último trabajo, además, plantea como la mejor estrategia para la mejora de la CVRS la combinación de entrenamiento de fuerza y resistencia (215).

Por último, las UIC y la formación de paciente y familiares en el cuidado permiten un manejo integral que repercute sobre el pronóstico y la CVRS.

Por un lado, el autocuidado se define como un proceso de mantenimiento de la salud mediante prácticas de promoción y prevención de la misma en el que el propio paciente es el sujeto principal, como receptor y emisor de los cuidados. Requiere de formación y de la implementación correcta de las medidas potencialmente beneficiosas. En un documento reciente, la ESC enumera las recomendaciones para favorecer este autocuidado y refuerza la importancia del mismo para lograr mejorar el pronóstico y la CVRS de los pacientes. Estas medidas abarcan desde una adecuada adherencia terapéutica, hasta

indicaciones sobre monitorización de constantes y parámetros relacionados con la enfermedad, pasando por recomendaciones sobre diferentes aspectos como nutrición, ejercicio físico, descanso, salud mental o viajes (216).

Por otro lado, la existencia de una figura de cuidador informal es otra medida útil. Con más frecuencia son familiares o amigos cercanos los que asumen este papel. Sus obligaciones pueden variar ampliamente según la situación del paciente, sus síntomas y comorbilidades. Entre las funciones habituales, se encuentran: soporte psicosocial y en actividades cotidianas dentro y fuera de casa, apoyo logístico para la atención sanitaria, ayudas para el cuidado, ayuda al autocuidado, etc. Este apoyo externo también ha demostrado mejorar el pronóstico y la CVRS de los pacientes, pero presenta algunos inconvenientes: requiere de formación específica al cuidador y traslada al mismo una elevada carga - tanto física como mental y emocional -. Se insiste, actualmente, en la importancia de “cuidar al cuidador” (217).

En el lado del sistema sanitario - sin ignorar la formación de pacientes y cuidadores -, la medida más demandada es la creación y mantenimiento de estas UIC. Se trata de unidades multidisciplinarias especializadas que se han convertido en la referencia para la atención global del paciente. Integradas por profesionales de diferentes áreas, su composición estará condicionada por la disponibilidad de recursos. La enfermería especializada es la figura fundamental sobre el que se estructuran (218) y además es habitual contar con cardiólogos, fisioterapeutas, psicólogos y nutricionistas, entre otros. Permiten un seguimiento estrecho de los pacientes, con una periodicidad adaptable a las necesidades, juegan un papel fundamental en la formación y en la consecución de un adecuado autocuidado, permiten ajustar la terapia médica y detectar de precozmente signos de descompensación; todo ello individualizando la atención a las características, preferencias y valores de los pacientes. La necesidad de su implementación se recoge en las diferentes directrices

internacionales para el manejo de la enfermedad y se vinculan estrechamente a los programas de RC (2,11). Respecto a su impacto, es ampliamente aceptado y se encuentra sólidamente respaldado su beneficio sobre el pronóstico de la enfermedad y la CVRS (219–221). Como parte de este manejo integral, se deben incorporar los cuidados paliativos y el acompañamiento en el final de la vida y la enfermedad. En estos contextos la percepción del paciente sobre su CDV se convierte en un objetivo más prioritario si cabe. La CVRS en el final de la vida y la enfermedad se ve también favorecida por el abordaje integral y el apoyo multidisciplinar propuestos. (183,222,223).

## 1.9. Comorbilidades de la insuficiencia cardiaca más allá de las enfermedades cardiovasculares

El núcleo de la problemática en la IC lo constituye la alteración de la función cardiaca, sin embargo, su fisiopatología es compleja y va mucho más allá, repercutiendo en diferentes fases de la enfermedad sobre diferentes órganos y sistemas. Las comorbilidades en la IC son frecuentes. Algunas son intercurrentes y otras están estrechamente relacionadas con la enfermedad. Existe un gran interés por conocer y tratar estas últimas.

### 1.9.1. Fragilidad

No existe una definición unificada de fragilidad, pero podemos encontrar una serie de puntos en común en las diferentes aproximaciones a la misma.

La ESC, en las GPC de IC de 2021, la define como “*un estado dinámico, multidimensional, independiente de la edad que hace al individuo más vulnerable a factores estresantes.*” (2). Un consenso reciente de la misma ESC, centrado en el abordaje de la fragilidad en la IC, plantea huir del enfoque clásico de limitación y vulnerabilidad física relacionadas con la edad y aboga por un enfoque multidimensional. Describe la fragilidad como “*un estado de*

*vulnerabilidad, resultante de una acumulación de una variedad de discapacidades y condiciones individuales*". Incluye la presencia de déficits de salud en diferentes dominios además del físico - cognición, actividades de la vida diaria, relaciones o apoyo social -, comorbilidades y resultados de pruebas de laboratorio. Aboga por desterrar la asociación de la fragilidad con la edad como única causa y elabora un índice para la valoración de la misma en pacientes con IC: "*HFA Frailty score*".

El "*HFA Frailty score*" atiende a cuatro dominios - clínico, funcional, psicocognitivo y social - como determinantes de la fragilidad en la IC (Figura 5). En el dominio clínico se incluye el número y tipo de comorbilidades - individualmente y de forma agrupada, teniendo en cuenta, además, la politerapia resultante -; la pérdida de peso - en muy probable relación con pérdida de masa muscular -, y las caídas. En el dominio psicocognitivo, el deterioro cognitivo y la demencia, pero también la depresión. Esta última presenta una amplia repercusión sobre diferentes ámbitos y puede relacionarse estrechamente con aspectos determinantes como la mala adherencia al tratamiento o el aislamiento social. En el dominio funcional, se agrupan el deterioro físico - frecuentemente asociado a sarcopenia y caquexia - y la consecuente dependencia para las actividades cotidianas, la limitación de la movilidad y del equilibrio. Por último, en el dominio social se tienen en cuenta el aislamiento, la institucionalización o la ausencia de soporte, que impactan claramente en el pronóstico a diferentes niveles (224).



**Figura 5.** Dominios definitorios del “HFA Frailty score”. Adaptado de Vitale et al. (224).

La presencia de fragilidad, su grado y sus consecuencias son mucho más prevalentes y limitantes en pacientes con IC que en la población general y, si bien aumenta con la edad y la progresión de la enfermedad, está presente en todo el espectro de la patología, en diferentes fenotipos, situaciones y edades. En un metaanálisis reciente se estimó que la prevalencia de fragilidad en pacientes con IC es de en torno a un 45%, siendo mayor si se valora con un enfoque multidisciplinar que si se hace como una valoración limitada al aspecto físico - 47,4% frente a 42,9% - (225). Se acepta que existe una asociación bidireccional: la IC aumenta la fragilidad de los pacientes y la presencia de fragilidad, a su vez, aumenta el riesgo de sufrir IC (2,224).

La fragilidad conlleva importantes implicaciones en el curso clínico: su presencia empeora el pronóstico de prácticamente cualquier patología. En las enfermedades cardiovasculares se han constatado peores resultados a mayor fragilidad en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, a cirugía cardiaca o a reemplazo valvular aórtico transcáteter (TAVR), por ejemplo

(226). En la IC, mayor fragilidad también condiciona mayor riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad y hospitalizaciones, además de un mayor deterioro funcional. Adicionalmente, conlleva una mayor duración de los ingresos hospitalarios, con los consecuentes riesgos y complicaciones, y el mayor consumo de recursos sanitarios asociados (227–230).

### 1.9.2. Sarcopenia

El consenso europeo en 2010 describió la sarcopenia como *“un síndrome que se caracteriza por una pérdida progresiva y generalizada de la masa y fuerza de los músculos esqueléticos, con riesgo de consecuencias adversas como discapacidad física, mala calidad de vida y muerte”*. Para su diagnóstico exige el cumplimiento de dos criterios: baja masa y baja función muscular - definida por baja fuerza o rendimiento - (231). Esta definición sigue vigente, es generalmente aceptada y trabajos posteriores la reafirman, como también la actualización de 2019 del mismo grupo de trabajo. En esta también matizan algunos aspectos como la forma de medir cada componente de la definición y los puntos de corte. Además, abordan aspectos sobre el cribado y la detección de pacientes en riesgo y definen lo que se considera sarcopenia severa (232).

La sarcopenia se considera una condición intrínseca al envejecimiento, pero muy influida por otra serie de factores: una adecuada alimentación y el entrenamiento regular reducen su incidencia e impacto, mientras que hábitos como el sedentarismo, la mala alimentación o diferentes patologías los aumentan. En ancianos se estima, como consecuencia directa del proceso de envejecimiento una pérdida de masa muscular del 1-2% anual independientemente del impacto de enfermedades u otras condiciones (233).

Los mecanismos fisiopatológicos de la sarcopenia son complejos: subyace una interacción entre diferentes factores: reducción de la actividad

física y la ingesta, cambios hormonales, inflamación y alteraciones circulatorias y neuropáticas, entre otros (234).

Entre los procesos que acontecen destacan, por una parte, la alteración en la composición tisular con infiltración grasa del músculo esquelético y peor aporte de flujo sanguíneo al mismo. Por otra parte, un cambio en las propias fibras musculares en forma y en función: en el proceso de envejecimiento atendemos, inicialmente, a una atrofia de las fibras musculares de contracción rápida - tipo II, relacionadas con movimientos de elevada intensidad y corta duración - y, posteriormente de las fibras de contracción lenta - tipo I, implicadas en contracciones menos intensas, pero más prolongadas -. En el paciente con IC, entran en juego estos y muchos otros factores que hacen que hacen más frecuente y grave su presencia (226,235–237).

Dada la definición, para el diagnóstico se requiere la cuantificación de la masa y la función muscular:

En primer lugar, una baja masa muscular periférica, definida como *“la suma de la masa muscular de las cuatro extremidades dividida por la altura en metros al cuadrado de más de dos desviaciones estándar por debajo del valor de referencia específico para el sexo del adulto joven”*. Su determinación se realiza, idealmente, por absorción de rayos X de energía dual (DEXA) aunque se considera válida la masa cuantificada por bioimpedancia en determinados contextos. Los puntos de corte sugeridos para definir baja masa muscular son: cantidad de masa muscular medida en las extremidades dividida por la altura por debajo de 7 kg/m<sup>2</sup> para hombres y de 5,4 kg/m<sup>2</sup> para mujeres (226,232,238).

En segundo lugar, se hace necesario demostrar la baja función muscular, definida como baja fuerza o bajo rendimiento. Para la cuantificación de la fuerza, la determinación más recomendada por su sencillez de uso, buena correlación

con la fuerza global y validación es la cuantificación de la fuerza de agarre con un dinamómetro (232,239). En ausencia de este dispositivo, se acepta una “*prueba de levantarse de la silla*”, que se puede valorar como cuantificación del tiempo que tarda un paciente en levantarse y sentarse en la silla 5 veces o determinación del número de veces que es capaz de levantarse y sentarse en un intervalo de 30 segundos (232,240). Para la determinación del rendimiento, se puede valorar la velocidad de la marcha, que correlaciona adecuadamente con parámetros clínicos y de capacidad funcional y la distancia recorrida en pruebas de resistencia (241): se emplean, con más frecuencia pruebas de rendimiento como el test de la marcha de 6 minutos (TM6M) y la prueba de la marcha de 400 metros (226,232). Más compleja pero completa es la “*batería de rendimiento físico corto*” que incluye la cuantificación de la velocidad de la marcha, una prueba de equilibrio y una prueba con silla (240,242). También estas determinaciones se correlacionan con el pronóstico individual (232).

La prevalencia de sarcopenia aumenta de forma natural con la edad. Se estima entre el 5 y el 13% de la población general a partir de los 60 años y puede superar el 50% en mayores de 80 años. Además de relacionarse con diferentes patologías, por sí misma, se asocia de forma independiente a mayor mortalidad y morbilidad, tanto en población general, como en pacientes e impacta de manera significativa sobre la CDV y la capacidad funcional (226,236,243–246).

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen con más frecuencia sarcopenia que la población general y su presencia se asocia con peor pronóstico. La prevalencia en pacientes con IC es elevada. Un metaanálisis reciente la estimó en un 34%, aunque con reportes muy variables entre estudios - desde el 10 hasta el 69% -, sin hallar diferencias significativas entre hombres y mujeres. Los datos comparativos por los fenotipos de IC según la FEVI fueron contradictorios, mientras que las diferencias por ámbitos de estudio fueron sólidas: con un 55% en pacientes hospitalizados frente a un 26% en pacientes

ambulatorios (247). Otra revisión sistemática reciente confirma la prevalencia descrita - entre el 10 y el 68% -, pero contradice los resultados por género al hallar una prevalencia de casi el doble en varones que en mujeres - 66% frente a 34% - (248). En los diferentes estudios de esta revisión y en otros trabajos individuales, aparece una asociación robusta entre menor FEVI y mayor prevalencia de sarcopenia, así como asociación con un menor índice de masa corporal (IMC) de estos pacientes (247,249).

La sarcopenia en pacientes con IC se asocia, por un lado, con una menor capacidad funcional y de ejercicio demostrable por diferentes parámetros - menor consumo máximo de oxígeno ( $VO_2Max$ ), menor tiempo de ejercicio alcanzado, menor velocidad de la marcha y peores resultados en el TM6M, entre otros -. Por otro lado, se ha relacionado su presencia con una menor CDV (249–251) y peor pronóstico: dos estudios de cohortes recientes constatan como la sarcopenia se asocia a un mayor número de eventos (252,253).

### 1.9.3. Caquexia

Se trata de otro concepto complejo de fisiopatología multifactorial. La definición establecida en 2008 se considera en vigor y es la que se contempla en las guías de la ESC: *“un síndrome metabólico complejo asociado a una enfermedad subyacente y que se caracteriza por la pérdida de músculo con o sin pérdida de masa grasa.”* Se caracteriza por la pérdida de peso involuntaria consecuencia de una enfermedad subyacente. La afectación sobre el peso y la composición corporal es independiente de la que pueda ocurrir por inanición, malabsorción o el propio envejecimiento y la pérdida de peso acontecida no se puede revertir únicamente con aporte nutricional (226,254).

Es importante diferenciar entre sarcopenia y caquexia. En la primera la pérdida se limita a la reducción de masa magra - con o sin pérdida de peso - y

no está necesariamente relacionada con una situación patológica. En la segunda la pérdida afecta al peso total, por pérdida de masa magra y grasa, y se considera consecuencia directa de una enfermedad subyacente. A esta última se le denomina, con frecuencia, “*enfermedad por desgaste*”.

Se establecen, como criterios para el diagnóstico de caquexia una pérdida de peso en ausencia de edema  $\geq 5\%$  en 12 meses o menos - o un IMC  $< 20 \text{ kg/m}^2$  - en presencia de una enfermedad subyacente y al menos 3 entre estos 5 criterios: disminución de fuerza muscular, fatiga, anorexia, baja cantidad de masa libre de grasa o alteraciones bioquímicas relacionadas - inflamación, anemia o hipoalbuminemia - (254).

En su desarrollo participan un aporte insuficiente de nutrientes - por anorexia y malabsorción - y un elevado consumo de los mismos - por un estado de hiperactivación de diferentes vías como la inflamación. Los mecanismos moleculares subyacentes no se conocen por completo, pero se ha descrito un amplio número de moléculas y mediadores implicados. En definitiva, existe un desequilibrio entre catabolismo y anabolismo en favor del primero que lleva a una pérdida de masa muscular, grasa e incluso ósea. Destaca, además, un alto grado de inflamación con niveles elevados de sus mediadores (226,254).

La prevalencia de caquexia en relación con diferentes enfermedades crónicas es variable. Con las enfermedades cardiovasculares, presenta una relación bidireccional: la caquexia constituye un factor de riesgo para su desarrollo y a su vez aparece como complicación frecuente en estas. En pacientes con IC, su prevalencia se ha cuantificado entre un 5 y un 22%, aceptándose que con más probabilidad se encuentre entre el 5 y el 15%. En los pacientes con IC, debe tenerse en cuenta, al momento de estimar el peso y la pérdida del mismo su cuantificación libre de congestión, ya que de otro modo la retención hídrica puede enmascarar la pérdida de peso real (236,254–257).

El impacto la caquexia, descrito hace décadas, se confirma en estudios recientes: la pérdida de peso secundaria a la enfermedad impacta negativamente en el pronóstico de la misma (258–260), limita la capacidad funcional y empeora la CDV de los pacientes (250). En pacientes con IC se ha demostrado que su presencia es un fuerte predictor de mortalidad y complicaciones independiente de la edad, la clase funcional NYHA, la FEVI o el VO<sub>2</sub>Max. Además del pronóstico, la capacidad funcional y la CDV de los pacientes se ven marcadamente condicionadas (226,236,259,261).

#### 1.9.4. Disminución de la capacidad de ejercicio

La reducción de la capacidad de ejercicio, con mala tolerancia al mismo y fatiga temprana supone, con frecuencia, uno de los problemas cardinales de los pacientes con IC. Es, probablemente, la disfunción que más repercute sobre su capacidad funcional y su CDV. Al valorar la capacidad a partir del VO<sub>2</sub>Max, la reducción de la misma se estima en, al menos, un tercio - pudiendo llegar a ser extrema -, respecto a sujetos sanos (262–264).

Sobre los mecanismos causales, inicialmente se planteó la hipótesis más sencilla: que la reducción de la capacidad muscular fuera consecuencia directa de la disfunción cardíaca que conlleva reducción del gasto cardíaco y así del flujo periférico. Sin embargo, al profundizar en la fisiopatología, se constata que va mucho más allá. Actualmente se acepta que existen mecanismos centrales - rendimiento cardíaco y pulmonar comprometidos - y periféricos - afectación intrínseca de la musculatura - implicados. Parece que los últimos ejercen un efecto mayor, lo que explica la afectación en todo el espectro de la IC y no solo en pacientes con IC-FEr (262,263,265–267).

En los pacientes con IC, es frecuente la sarcopenia que coexiste con fragilidad y, a menudo, caquexia. Estas situaciones, agravadas por otras, como

el envejecimiento - y la consecuente atrofia - o un estado nutricional deficiente, se retroalimentan y justifican la reducción de la capacidad de ejercicio.

La musculatura periférica se ve afectada en forma y función en pacientes con IC. Por un lado, la atrofia, con disminución cuantitativa y funcional del músculo esquelético. Por otro lado, alteraciones a nivel histológico que provocan una grave alteración cualitativa. En el músculo esquelético, se reduce la cantidad de fibras musculares tipo I - de contracción lenta y metabolismo principalmente aeróbico -, mientras que aumenta la de fibras musculares tipo II - de contracción rápida y peor rendimiento aeróbico -. Además, se encuentra una infiltración grasa mayor de la habitual en la sarcopenia aislada y una importante presencia de focos de fibrosis. También la perfusión de las fibras musculares se reduce por la pobre vascularización local - demostrada por una reducción de la densidad capilar -. A nivel celular, se reduce la cantidad y densidad mitocondrial y la concentración de enzimas del metabolismo energético en estas mitocondrias, reduciendo la extracción tisular de oxígeno (237,268–273). Por último, el metabolismo de los fosfatos de alta energía se encuentra también comprometido por un déficit cualitativo y cuantitativo de los componentes del sistema creatina-fosfocreatina (SCF). En resumen, a causa de este conjunto de alteraciones, el metabolismo oxidativo está deteriorado y la capacidad de ejercicio disminuida (262–265,274,275).

#### 1.9.5. Valoración de la capacidad funcional

Estas comorbilidades asociadas a la IC condicionan una reducción de la capacidad funcional de los pacientes que repercute en su desempeño, su CDV y su pronóstico. Para la valoración de la capacidad funcional, el TM6M es la prueba más accesible y empleada y la PECP, la que ofrece más información.

Entre las fortalezas del TM6M destacan su bajo coste, su amplia disponibilidad - con escasa demanda de tiempo y recursos -, su accesibilidad - aplicable a prácticamente cualquier paciente - y su consistencia - sus resultados se mantienen estables y reproducibles a lo largo del tiempo en pacientes que no sufren cambios mientras que se modifican en consonancia con el efecto de diferentes intervenciones -. Además, su amplia adopción en investigación facilita la comparación de sus datos (276,277).

Los resultados del TM6M se consideran un buen parámetro subrogado de la situación y la capacidad funcional de los pacientes con IC. La distancia recorrida se correlaciona de forma inversamente proporcional con la clase funcional de la NYHA y directamente proporcional con el pronóstico. Se ha descrito como predictor independiente de mortalidad y eventos cardiovasculares. Además, se relaciona estrechamente con la CDV (278–285). Varios trabajos describen que los pacientes capaces de recorrer menos de 300 m son los de peor pronóstico frente a los que obtienen un resultado de más de 400 - 450 m, que presentan un pronóstico mejor (280,286–289).

Respecto a la PECP, resulta superior en cuanto a la cantidad de información aportada, pero se encuentra menos disponible y su realización es más compleja - requiere formación específica y supone un mayor consumo de tiempo y recursos -. El  $VO_2$ Max es su resultado más extendido y empleado, pero proporciona otros que también se relacionan con el pronóstico, como el  $VO_2$  pico, la pendiente ventilación/dióxido de carbono espirado ( $VE/vCO_2$ ), la pendiente de la eficiencia de extracción de oxígeno (OUES) o la oscilación ventilatoria. Destaca por ser objetiva y reproducible y, en los entornos clínicos adecuados, se considera con frecuencia, imprescindible. Por ejemplo, para la valoración de los pacientes con IC avanzada y su consideración como candidatos a trasplante cardiaco (290–292). Sin embargo, su aplicación no está

tan estandarizada, tal como lo demuestran las discrepancias sobre la mayor fiabilidad del VO<sub>2</sub>Max determinado en tapiz rodante o cicloergómetro (293,294).

Al comparar ambas pruebas, la correlación entre los resultados de del TM6M y la PECP es buena, tanto en sujetos sanos (295) como en pacientes con IC. En estos últimos, el rendimiento en el TM6M correlaciona adecuadamente con el VO<sub>2</sub>Max y el VO<sub>2</sub> pico, los umbrales, el OUES o la pendiente VE/vCO<sub>2</sub> - entre otros parámetros - y mantiene buena correlación con el pronóstico. Además, la asociación es mayor en aquellos pacientes con IC-FEr, en situación más avanzada y con síntomas más graves (296–300).

Al trasladar los resultados a las repercusiones reales y limitaciones cotidianas, es probable que la PECP traduzca esta de manera menos fiable que el TM6M al cuantificar el comportamiento a niveles de exigencia que superan con frecuencia los del desempeño habitual. El TM6M, sin embargo, puede presentar una mejor correlación con las limitaciones reales y estimar mejor la repercusión percibida en las actividades cotidianas condicionada por todo el conjunto de factores tanto cardiovasculares como no cardiovasculares (301).

#### 1.9.6. Abordaje de las comorbilidades limitantes

Diversos enfoques, fundamentalmente en nutrición y de entrenamiento, se han demostrado eficaces. También se ha explorado el papel de algunos tratamientos farmacológicos y se continúan investigando nuevas estrategias.

#### **ENTRENAMIENTO**

Los programas de entrenamiento han demostrado mejorar la fuerza y el rendimiento muscular, así como los resultados clínicos en sujetos con sarcopenia - o estadios previos -, en ancianos y en pacientes con IC (302–307).

Por un lado, el entrenamiento aeróbico, más estudiado, ha demostrado mejorar el rendimiento, determinado por aumento del  $\text{VO}_2\text{Max}$  en pacientes con IC. Esta mejora parece consecuencia de una reversión, al menos parcial, tanto de las alteraciones centrales como periféricas. Sobre estas últimas, en algunos trabajos se ha constatado como el entrenamiento aumenta la masa, la fuerza y el rendimiento muscular. Se ha observado un aumento en la capilarización de las fibras musculares, una restitución del número de fibras tipo I y un aumento de la densidad mitocondrial y su densidad enzimática que explicarían el mejor rendimiento aeróbico por incremento de la capacidad oxidativa (308–311).

Por otro lado, el entrenamiento de fuerza ha demostrado también importantes mejoras clínicas y funcionales: aumento de la fuerza, de la capacidad aeróbica medida por resultados en TM6M y PECP, y de la CDV. Estos progresos se pueden relacionar prácticamente en su totalidad con la mejora del rendimiento periférico sin aparente impacto sobre el rendimiento central. Entre los mecanismos subyacentes destacan el restablecimiento de una mejor relación entre los tipos de fibras musculares, con aumento de las de tipo I, la mejora en el rendimiento del metabolismo energético muscular con una mayor actividad enzimática mitocondrial y, probablemente, una mejora en el metabolismo energético basado en fosfatos (312–314).

Por último, el entrenamiento de alta intensidad y corta duración frente al entrenamiento prolongado de intensidad moderada o al entrenamiento de fuerza en músculos aislados es una estrategia menos estudiada, pero muy prometedora. En pequeños ensayos ha probado mejoras similares a los programas de entrenamiento clásicos en términos de composición y rendimiento muscular (315,316). Parece impactar de forma directa sobre la musculatura y el sistema cardiovascular y respiratorio, pero además promover el aumento de la masa magra en detrimento de la masa grasa y regular positivamente vías como la insulina, la inflamación y el estrés oxidativo (307).

## **NUTRICIÓN.**

Los estados de deficiencia nutricional y, particularmente, las deficiencias de proteínas y aminoácidos se han considerado objetivos terapéuticos.

De manera general, una dieta rica en proteínas ayuda a preservar la masa muscular e incluso a mejorar su cantidad y función en sujetos con sarcopenia o caquexia - o en riesgo -. También en ancianos y en pacientes con diferentes enfermedades crónicas predisponentes (226,304,317,318). En sujetos con caquexia establecida, el incremento del aporte calórico no es suficiente para revertirla, pero supone una ayuda eficaz que contrarresta, en parte, sus efectos al mejorar el peso y reducir la inflamación (319). En pacientes con IC una dieta saludable y con aporte suficiente de nutrientes, particularmente, de proteínas logra mejorar el pronóstico de la enfermedad y sus comorbilidades (320).

En pequeños trabajos se describe como la suplementación con aminoácidos esenciales y semi-esenciales o con aminoácidos específicos como la L-carnosina tiene un impacto positivo en la capacidad funcional y situación de los pacientes: mayor tolerancia al ejercicio y rendimiento - determinados por TM6M o PECP - e impacto beneficioso sobre la CDV. Si bien, su evidencia es aún escasa, se postulan como ámbitos de investigación futura (321,322).

## **FÁRMACOS ANABÓLICOS.**

Diversas sustancias se han propuesto con un papel beneficioso en el manejo de las alteraciones de la composición corporal y déficits musculares y funcionales: moduladores del receptor de andrógenos, secretagogos de la hormona del crecimiento o inhibidores de la miostatina, entre otros. Sin embargo, ni su beneficio es claro ni su seguridad es suficiente como para indicarse actualmente en el tratamiento de cuadros como la sarcopenia o la caquexia (226).

La hormona de crecimiento y la testosterona son las sustancias más estudiadas y de las pocas que se han ensayado en IC, con aparentes beneficios, pero insuficiente respaldo (323). Respecto al empleo de testosterona en IC, se plantea, no el empleo de dosis superiores a las fisiológicas sino la terapia de reemplazo hormonal para reestablecer sus niveles. La concentración de testosterona disminuye progresivamente con la edad y su caída se agrava en estos pacientes, por lo que el reemplazo hasta niveles normales parece una estrategia potencialmente eficaz. Aún existen dudas sobre su seguridad, con diversos EA propuestos: se plantea, incluso que puedan aumentar la incidencia de eventos cardiovasculares (324). Se requiere más investigación al respecto.

En el momento actual, el reemplazo con testosterona hasta niveles fisiológicos y el empleo de otras sustancias anabólicas - moléculas relacionadas con la hormona del crecimiento, otros moduladores del receptor de andrógenos o inhibidores de la miostatina - se consideran prometedores y candidatos a mayor estudio, pero no cuentan con evidencia suficiente sobre su seguridad ni eficacia que permitan recomendarlos (226,236).

## 2. CREATINA

### 2.1. Estructura y metabolismo de la creatina

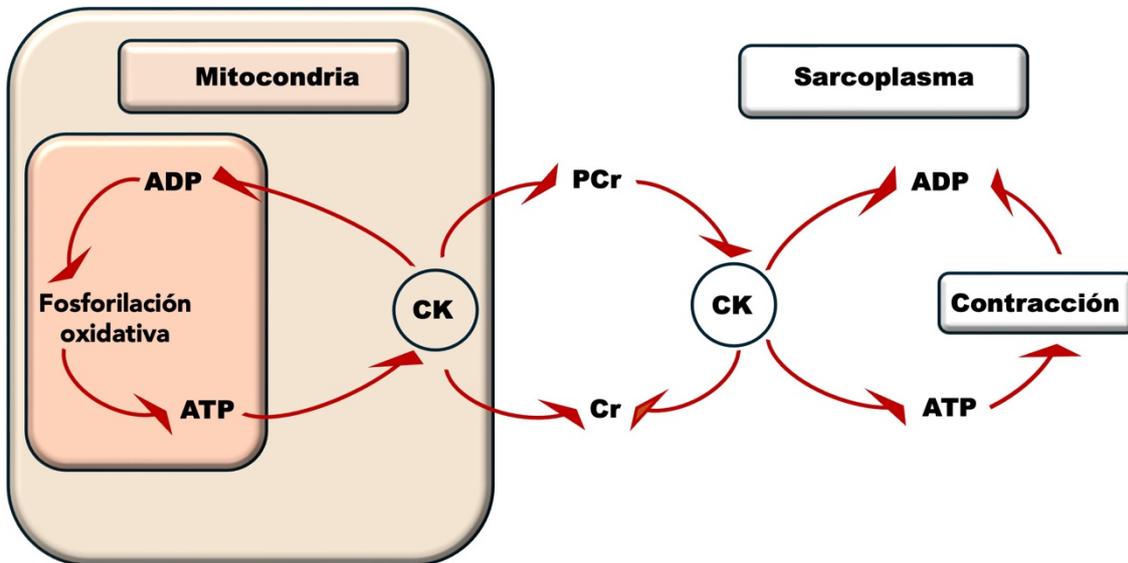
La creatina es una molécula conocida desde hace casi un siglo: los primeros trabajos datan de 1927 (325). La creatina y su molécula complementaria, la fosfocreatina, constituyen el llamado SCF que juega un papel fundamental en el metabolismo energético. El conocimiento sobre la creatina y sus funciones se continuó desarrollando y en 1979 ya contábamos con una descripción detallada de su estructura y metabolismo.

Se trata de una molécula natural constituida por tres aminoácidos - metionina, arginina y glicina -. Su síntesis es llevada a cabo por dos enzimas: *arginina-glicina amidinotransferasa* y *S-adenosilmetionina:guanidinoacetato N-metiltransferasa*. Estas, se encuentran presentes en diferentes órganos con una distribución variable entre especies. De la primera, existen concentraciones significativas en el riñón de la mayoría de los mamíferos y concentraciones reseñables en otros órganos en algunas especies. De la segunda, se encuentran cantidades significativas con más frecuencia en hígado y páncreas. En el ser humano, en el riñón se encuentra en abundancia la primera y, en el hígado y el páncreas, ambas. En la mayoría de los mamíferos superiores, riñón, hígado y páncreas son los órganos más implicados en su síntesis. Estos órganos que participan en su síntesis son, sin embargo, diferentes a aquellos en los que se produce la fosforilación de la creatina - mediada por creatina quinasa (CK) - y en los que desarrolla su función el SCF (326).

El SCF es fundamental en la resíntesis rápida de adenosín-trifosfato (ATP) a partir de adenosín-difosfato (ADP) para mantener la disponibilidad energética durante la actividad. El ATP es una molécula fundamental del metabolismo celular: constituye la fuente principal de energía en los procesos celulares, ya que su hidrólisis en ADP es altamente exergónica. La reconversión de ADP a ATP requiere de la incorporación de nuevas moléculas de fósforo y estas se obtienen del acoplamiento con el SCF.

El SCF funciona por la actividad integrada de varias enzimas CK que, por su localización, dividimos entre isoformas citosólicas e isoformas mitocondriales. En la célula se conjuga la resíntesis de fosfocreatina a partir de creatina con el fósforo aportado por la degradación de ATP a ADP en el interior de la mitocondria y la degradación de fosfocreatina a creatina liberando fósforo para la resíntesis de ATP desde ADP en el citoplasma. Así, la degradación de ATP mitocondrial termina por transferir fósforo para la resíntesis de ATP

citoplasmático y mantiene el aporte de energía, como se muestra en la Figura 6. Este sistema se ha denominado “*sistema lanzadera de fosfocreatina*” (327).



**Figura 6.** Sistema lanzadera de fosfocreatina. Adaptado de Guimarães-Ferreira et al. (327).

Respecto a su distribución en el organismo, el principal depósito de creatina y fosfocreatina lo encontramos en el músculo esquelético, donde ejerce su papel principal. En el músculo podemos encontrar hasta el 95% del total de los depósitos orgánicos. Adicionalmente, existen depósitos de creatina de menor cuantía en otros órganos como corazón, cerebro y testículos. De la creatina presente en los músculos, aproximadamente dos terceras partes se encuentra en forma de fosfocreatina y la tercera parte restante como creatina libre (328). En trabajos con sujetos sanos se ha determinado una concentración intramuscular de creatina en torno a 120 - 130 mmol/kg de peso seco de músculo, sin diferencias significativas entre géneros, aunque con diferencias en su distribución por grupos por edad: mayor cantidad de creatina libre y menor de creatina fosforilada en pacientes más mayores, en probable relación con el menor grado de actividad física. Por otro lado, se encuentra una mayor proporción de creatina fosforilada frente a libre en las fibras musculares tipo II

- por su funcionamiento, más demandantes de la energía inmediata que el SCF proporciona -. Estas estimaciones permiten calcular unos 2g de creatina corporal en condiciones normales para un adulto de 70 kg (328,329).

La creatina se metaboliza en el organismo mediante degradación no enzimática a creatinina. Este proceso ocurre, fundamentalmente, en los tejidos en los que se almacena y lleva a cabo su función. La degradación ocurre a una tasa constante - estimada entre el 1,5 - 2% de la reserva corporal total por día - y la creatinina resultante circula en sangre hasta su excreción a través de la orina. (330,331). La concentración de creatinina en sangre y orina se encuentra, por tanto, relacionada con el depósito corporal de creatina - que correlaciona a su vez con la masa muscular - y su aporte exógeno. Esta eliminación continua implica una necesidad de aporte constante para su mantenimiento.

El aporte de creatina para el mantenimiento de sus niveles y función puede ser endógeno - por los procesos de síntesis -, o exógeno - ingerido -. De manera general, en torno a la mitad de las necesidades diarias se pueden obtener de la síntesis endógena y la mitad restante, de la dieta. Es, sin embargo, algo más complejo: existen mecanismos de regulación entre ambas fuentes, de modo que al aumentar el aporte exógeno se reduce la síntesis endógena y viceversa, pero los alimentos ricos en creatina lo son, generalmente también en los aminoácidos necesarios para su síntesis. Así, un incremento del aporte exógeno reduciría la necesidad de síntesis endógena, pero un déficit del mismo podría solo reemplazarse parcialmente a partir del metabolismo normal (332).

En cuanto al aporte exógeno, la creatina se encuentra presente en cantidades significativas en los alimentos de origen animal: su concentración es máxima en la carne, tanto de animales como de pescados y algo menor en leche y derivados, siendo nula en alimentos vegetales. Así, las dietas vegetarianas suponen un riesgo de déficit que es mayor cuanto más restrictiva sea la dieta,

siendo constante en dietas veganas. La absorción de la creatina de los alimentos es, general, elevada y se ve escasamente afectada por el cocinado (332–334). La ingesta de creatina proveniente de una dieta equilibrada puede ser suficiente para el mantenimiento, pero un aporte mayor que incremente sus reservas es difícil de conseguir a partir de la alimentación dada su limitada concentración. La suplementación se erige como una estrategia para incrementar sus reservas.

## 2.2 Funciones de la creatina en el músculo y más allá

En el funcionamiento normal del organismo, el SCF desarrolla un papel fundamental en la homeostasis energética del músculo, el cerebro y otros órganos con altas y fluctuantes demandas de energía. Es en el metabolismo muscular donde su papel fisiológico está más estudiado y la suplementación más sólido beneficio ha demostrado. Se proponen, sin embargo, otros sistemas en los que la creatina participa y sobre los que también se podría observar beneficio con un aporte adicional.

En el músculo, el SCF, permite obtener y reponer energía de manera rápida para mantener la actividad. Su relevancia es máxima en actividades de alta intensidad y corta duración en las que las demandas de energía son elevadas de forma inmediata y breve. También es útil en determinados contextos en los que la producción de energía está alterada - como en situaciones de isquemia - o es insuficiente por una mayor demanda - como en situaciones de fatiga o en estados patológicos, por ejemplo -.

La actividad muscular de alta potencia y corta duración es responsabilidad de las fibras musculares de contracción rápida - tipo II - más que de las de contracción lenta - tipo I -. Así, en las primeras, el recambio creatina-fosfocreatina es mayor, como también lo es la presencia de creatina en

su forma fosforilada. El agotamiento de este sistema se considera un limitante para el rendimiento de este tipo de fibras musculares (328).

Los resultados observados de un aporte adicional de creatina respaldan la importancia de la misma en el funcionamiento muscular al demostrar mejoras en el rendimiento físico en diferentes situaciones y cuantificado por diferentes parámetros. La suplementación con creatina exógena ha demostrado un impacto directo en el rendimiento deportivo, al reponer o incrementar sus niveles, facilitando el acceso a energía de forma inmediata cuando es necesaria.

Más allá del músculo, son varios los sistemas en los que se ha estudiado el papel fisiológico de la creatina y el beneficio adicional de su suplementación (332,335–337).

Por un lado, en el cerebro. Este órgano demanda energía de forma fluctuante y en una cantidad particularmente alta en relación con su tamaño - para lo que el SCF resulta útil -. Además, presenta una concentración de creatina elevada - en términos relativos, considerando que solo el 5% de la creatina orgánica se encuentra fuera del músculo - que participa en la función energética y podría actuar directamente como neurotransmisor. El déficit de creatina parece asociarse con un deterioro de sus funciones y la suplementación podría tener un impacto positivo. Existen datos sobre como el aporte de creatina podría mejorar el rendimiento, la memoria y el aprendizaje, además de reducir la fatiga mental y como podría ser beneficioso en diversas afecciones, tanto crónicas - por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas -, como frente a agresiones agudas al sistema nervioso, -como la isquemia o los traumatismos - (338).

Por otro lado, existen indicios de que podría ayudar a contrarrestar los efectos negativos del estrés oxidativo - tanto en situaciones fisiológicas como

patológicas - y la inflamación, reduciendo los radicales libres y así mitigando sus efectos (339).

Para concluir, se postulan otros beneficios sobre diversos sistemas: mantenimiento de los componentes orgánicos del sistema óseo - síntesis de colágeno y el mantenimiento de la matriz ósea -, función de los espermatozoides, función hepática e intestinal, o de los órganos de los sentidos y, también sobre el corazón (332,335–337).

### 2.3. Suplementación con creatina: conceptos básicos

La creatina es el suplemento más estudiado y empleado por deportistas de alto rendimiento. Su eficacia y seguridad se han probado en sujetos sanos de casi cualquier edad y condición, y en deportistas de muy variadas disciplinas. También se ha estudiado en sujetos con patologías y sus beneficios parecen consistentes. Las mejoras derivadas de un aporte adicional de creatina son patentes en el rendimiento muscular, pero también parecen constatarse en la función y el rendimiento de otros órganos y sistemas (340).

La suplementación con creatina permite aumentar su concentración en el organismo de manera significativa, tanto en su forma libre como en la fosforilada. El aumento obtenido difiere según el protocolo y la forma de su aporte, pero se han descrito incrementos de la creatina intramuscular variables desde el 15 hasta el 60% de los niveles basales, con un aumento mayor en su forma de fosfocreatina (329,340–342).

#### 2.3.1. Formas químicas para la suplementación con creatina

Sobre las formas químicas, desde las primeras comercializaciones de creatina como suplemento en la década de los 90, se han desarrollado y

comercializado diferentes moléculas - citrato de creatina, piruvato de creatina, creatinol o etil-éster de creatina, entre otras -. Muchas de estas formas se han empleado en trabajos y estudios y se encuentran disponibles. Es, sin embargo, el monohidrato de creatina (MC) la forma más empleada y estudiada, y la que está con más frecuencia disponible en la mayoría de los territorios y mercados, incluyendo Estados Unidos y la Unión Europea. Al ser la forma más empleada y estudiada, es la que ofrece mayores garantías de seguridad y eficacia.

Sobre su forma de presentación, solo mantiene su estabilidad en forma sólida. Se puede encontrar en forma de polvo libre o encapsulado. (340,343).

En cuanto a la composición, es fundamental garantizar la calidad de los suplementos. Preparaciones en las que se generen subproductos indeseables o se incorporen aditivos inadecuados, pueden provocar EA derivados de su empleo. Contamos con formulaciones de calidad garantizada: el certificado Creapure® confirma la elaboración del suplemento de MC por la empresa alemana *Alzchem Trostberg GmbH* que mediante auditorías internas y externas garantiza la calidad en la producción y en el resultado. Su producción está respaldada por acreditaciones como FSSC 22000 - Food Safety System Certification - o ISO 9001 - Organización Internacional de Estandarización - y el respaldo de la EFSA - Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria -. Su técnica de fabricación avalada evita la generación durante el proceso de subproductos indeseables y restringe la incorporación de aditivos. El empleo de este producto de calidad respaldada logra garantizar, entre otros, la buena tolerancia de la ingesta (344).

### 2.3.2. Protocolos de suplementación con creatina: dosis y duración

Las dosis de creatina empleadas en diferentes ensayos a fin de alcanzar adecuadas concentraciones intramusculares y que se han probado efectivas y

seguras, varían enormemente. En algunos trabajos, fuera del ámbito deportivo, se han administrado dosis de hasta 30g/día (345). La duración de los periodos de suplementación estudiados es igualmente, variada. Encontramos seguimientos que constatan su empleo con seguridad durante periodos variables desde pocas semanas hasta varios años (346–349).

El protocolo de suplementación más empleado, tanto en ámbito deportivo como extradeportivo consiste en una dosis de mantenimiento de 5g - como alternativa, una dosis individualizada de 0,1g por kg de peso - de MC al día. En ocasiones se inicia la suplementación con un periodo de carga que pretende alcanzar más rápidamente la concentración intramuscular deseada. Los protocolos que emplean dosis de carga proponen la ingesta de una dosis superior - dosis estándar de 20 o 25 g o individualizada de 0,3 g por kg – durante un periodo de 5-10 días. Tras el periodo de carga se continúa con una de las posologías de mantenimiento expuestas (329,340,350–352).

### 2.3.3. Seguridad de la suplementación con creatina

De manera general, se puede afirmar que la suplementación con creatina se ha demostrado segura en todos los ámbitos estudiados. Ninguno de los EA que en algún momento se le atribuyeron se pudieron refutar posteriormente. Disponemos de trabajos diversos en los que su empleo resulta seguro en un amplio espectro de dosis y periodos de intervención, como también en sujetos de diferentes edades y condiciones (340,353).

Por un lado, el EA más frecuentemente reportado al inicio de la suplementación es el aumento de peso, descrito entre 0,5 - 2 kg. Esta ganancia se considera secundaria al aumento de masa muscular propiamente dicha y a la repleción de los depósitos de glucógeno muscular. A largo plazo, el incremento de peso se mantendría por el mayor desarrollo de la masa muscular - con una

mejor calidad de la misma - facilitada por la mayor calidad de los entrenamientos. Por otro lado, diversos EA se han reportado con baja frecuencia: deterioro de las funciones renal o hepática, problemas de deshidratación, espasmos musculares e incluso daño muscular directo. La evidencia actual parece descartar de forma razonable estas imputaciones. Para concluir, los reportes sobre problemas de tolerancia digestiva parecen relacionados con preparados de baja calidad (340,354–356).

Mención especial merece el EA que más polémica y preocupación ha generado: el daño renal. La suplementación con creatina provoca un discreto y transitorio aumento de la concentración de creatinina sérica, como consecuencia directa de su metabolismo: para su eliminación, la creatina es degradada a creatinina y posteriormente eliminada, principalmente por vía renal -. La estimación tradicional de la función renal basada en el aclaramiento de creatinina - con fórmulas como CKD-EPI - queda entonces adulterada por esta cantidad adicional. Sin embargo, al estimar la misma por otros métodos se constata como no existe alteración real en el funcionamiento de los riñones. La uremia, la albuminuria, la cistatina C u otros parámetros de función renal no se alteran como consecuencia de la suplementación como tampoco lo hacen las estimaciones de la función renal por estimaciones diferentes al aclaramiento de creatinina (347,355,357–359).

Respecto a la seguridad a largo plazo, si bien son más frecuentes los periodos de suplementación breves - de pocas semanas o meses -, en algunos seguimientos se alcanzan varios años y se mantiene la seguridad de su empleo (340,346,347,349).

Respecto a la seguridad de diferentes dosis, las más habitualmente empleadas y estudiadas son, como se ha expuesto, de 5g/día o de 0,1g/kg/día y se han demostrado sistemáticamente seguras. Más allá de estas, podemos

encontrar trabajos con dosis mucho mayores, de hasta 30g/día que tampoco reportan EA reseñables (340,345).

Sobre patologías y comorbilidades, se ha empleado con seguridad en individuos con condiciones diversas. Destacan, en pacientes con DM, trabajos en los que la suplementación durante 12 semanas se demostró segura, sin EA relevantes y sin impactar, tampoco, sobre la función renal pese a tratarse de pacientes de mayor riesgo renal por la DM preexistente (360,361).

Para concluir, respecto a la edad, tampoco parece suponer un problema. En los trabajos mencionados, se ha estudiado la suplementación con creatina en diferentes grupos etarios: en niños - principalmente como tratamiento y prevención de enfermedades neurológicas, musculares y neurodegenerativas - ; en adolescentes y adultos - fundamentalmente por su potencial efecto ergogénico -; y en adultos mayores y ancianos - con objeto de mejorar condiciones ligadas al envejecimiento como las comorbilidades expuestas: sarcopenia, caquexia y baja capacidad funcional-. Para todos los grupos de edad mantiene su seguridad y, en la mayoría de los escenarios, su eficacia.

## 2.4. Efectos de la suplementación con creatina en el ámbito deportivo

En este entorno encontramos la evidencia más abundante y sólida. Se emplea como suplemento ergogénico - que aumenta la potencia o el rendimiento muscular - y se considera una ayuda que mejora el rendimiento deportivo, sin considerarse dopante ni estar su uso, en algún modo, restringido.

El efecto más respaldado es un aumento de la capacidad de ejercicio intenso y breve, permitiendo mejorar los resultados en series de fuerza cortas e intensas o en carreras breves y explosivas, por ejemplo. Pero esto puede, a su

vez, impactar en otras facetas. Además del beneficio principal sobre actividades de tipo explosivo, se ha constatado un impacto favorable en múltiples parámetros relacionados con el deporte y el rendimiento, mejorando también la resistencia, la composición corporal y la recuperación, entre otros. Estos resultados se consideran consecuencia de un efecto directo de la creatina, pero también de uno indirecto por la mejora en la calidad de los entrenamientos. Podemos encontrar evidencia al respecto en estudios con deportistas de un espectro muy amplio de edades y disciplinas deportivas:

Estudios sobre rendimiento explosivo en deportistas jóvenes y adolescentes, demuestran un incremento del rendimiento en carreras cortas e intensas, en natación o en patinaje (362–364). Otros, mejora en la composición corporal - con aumento de la masa muscular sin aumento de la masa grasa -, y un aumento de fuerza en pruebas explosivas cuando se compara con placebo en deportistas - jugadores entrenados de fútbol y rugby - que continúan un entrenamiento regular (365–367). En adultos y mayores, también algunos trabajos demuestran beneficios en parámetros de composición corporal y fuerza medida por rendimiento en ejercicios básicos (352,368–370). Para concluir, varios metaanálisis constatan mejoras de fuerza y composición corporal en un amplio rango etario - incluyendo adultos y mayores -, con suplementación asociada o no a programas de entrenamiento (371,372).

Los beneficios en las actividades de larga duración, como deportes de resistencia o aquellos realizados cerca del umbral de ejercicio aeróbico son menos sólidos al desempeñar el SCF un papel menos determinante en la generación sostenida de energía. Sin embargo, se han probado efectos que indirectamente impactarían de forma positiva sobre el rendimiento en estos escenarios: un incremento de las reservas de glucógeno muscular, un mejor estado de hidratación en las fibras musculares, una mejor tolerancia al ejercicio con calor o un efecto antiinflamatorio que compense el estrés oxidativo

generado. Además, el efecto de su empleo puede mejorar, durante el entrenamiento, la calidad del mismo y, tras el mismo, la recuperación, pudiendo suponer una ayuda adicional para un mejor rendimiento en las pruebas. Por último, aunque se trate de pruebas de larga duración, la capacidad de disponer de mayor energía para esfuerzos puntuales de alta intensidad también puede suponer una ventaja competitiva (373,374).

Respecto a la recuperación muscular y al rendimiento en resistencia, varios trabajos demuestran como la suplementación con creatina media un aumento de los depósitos de glucógeno y limita su degradación con la actividad lo que aumenta el rendimiento y la recuperación tras el ejercicio (375,376).

Se considera que su empleo puede ser útil en cualquier edad - desde deportistas jóvenes hasta ancianos - en los que se plantean beneficios adicionales -; y sexo. Respecto a este último, el efecto es positivo tanto en hombres como en mujeres. Si bien estas están menos representadas en los trabajos, en la mayoría de los mismos, los resultados positivos se mantienen al analizarse de forma independiente y, en trabajos dirigidos exclusivamente al impacto en mujeres, los resultados favorables se reproducen. Cabe mencionar algunas discordancias y como, en ocasiones, se describe un impacto comparativamente menor en el sexo femenino (352,368,372,377-379).

En conclusión, se describen, habitualmente, como efectos beneficiosos de la suplementación: mejora en el rendimiento en carreras breves e intensas, mayor trabajo realizado en series de contracciones musculares a esfuerzo máximo - ejercicios de fuerza -, mayor ganancia de masa muscular y fuerza, aumento del umbral anaeróbico, mayor tolerancia al entrenamiento y mayor capacidad de trabajo, mayor síntesis de glucógeno o mejor recuperación muscular, entre otros. Con esta evidencia acumulada, el MC se ha erigido como el suplemento más empleado y recomendado en deportista (340).

## 2.5. Efectos de la suplementación con creatina en el ámbito extradeportivo

En los últimos años se han investigado nuevas aplicaciones de la suplementación con creatina más allá del deporte y el rendimiento deportivo. Se ha planteado un papel en el envejecimiento y sus comorbilidades, y como terapia en diferentes patologías. Su uso se ha evaluado y se encuentra en estudio en distintas poblaciones y sujetos. Entre las aplicaciones más interesantes, encontramos:

### **DEFICIENCIAS CONGÉNITAS**

Los errores congénitos en el metabolismo de la creatina pueden impedir su síntesis y provocar su deficiencia, que conlleva alteraciones en el desarrollo - el movimiento, la coordinación y el habla, entre otros -. Puede asociar otros desórdenes como epilepsia y trastornos del espectro autista. En estos sujetos, la suplementación creatina exógena - de otro modo no está disponible -, reduce las alteraciones y facilita un desarrollo potencialmente normal (380–383).

### **ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y MIOPATÍAS**

La utilidad de la suplementación con creatina en estos contextos, con sentido desde el punto de vista fisiopatológico, cuenta aún con escaso respaldo científico, pero presenta potencial y parece probable que su estudio se amplíe en el futuro. Actualmente podemos encontrar investigación preclínica y en modelos animales que explora la utilidad de la creatina en el pronóstico de diversas enfermedades neuromusculares y neurodegenerativas - Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson o Esclerosis lateral amiotrófica -, pero en humanos, no se ha podido probar su beneficio. (331,384). Por otro lado, en las distrofias musculares - por defectos intrínsecos del propio músculo -, una reciente revisión sistemática sí describe efectos beneficiosos de la suplementación con creatina: aumento de la fuerza muscular y de la CDV (385).

## **ENVEJECIMIENTO Y COMPOSICIÓN CORPORAL: SARCOPENIA**

La sarcopenia, además de relacionarse con la IC, es un fenómeno inherente al envejecimiento frecuente y limitante. La pérdida de masa y función muscular afecta a la capacidad funcional y la CDV, predispone a caídas y fracturas y empeora el pronóstico (232,233). Estrategias de nutrición y entrenamiento se han demostrado útiles en su manejo y la suplementación con creatina se plantea como una nueva herramienta (304,305).

Tres metaanálisis y una revisión narrativa recientes apoyan el beneficio de su empleo: constatan como la suplementación con creatina en población de edad avanzada potencia los efectos de los programas de entrenamiento, permitiendo mayor ganancia de masa muscular, fuerza y capacidad funcional.

Entre los mecanismos propuestos, un papel en el metabolismo energético, pero también el incremento del anabolismo y el control de la inflamación. Se han observado resultados favorables con la suplementación asociada o no a programas de entrenamiento y como suplemento aislado o asociado al aporte de proteínas. Los resultados se mantienen en ambos géneros y en diferentes grupos de edad (331,352,386–389). Como beneficios adicionales se postulan menor pérdida de masa ósea y mejora en la composición corporal - mayor pérdida de masa grasa minimizando la pérdida de masa magra - que reduce, entre otros, el riesgo de caídas y fracturas (390,391).

## **DEPRESIÓN Y SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA**

Trastornos del estado de ánimo como la depresión responden a una alteración compleja de diferentes sistemas. Entre otros mecanismos, parece existir una deficiencia energética a nivel neuronal que podría mejorar con la suplementación con creatina. Estudios observacionales han evidenciado una correlación inversa entre la ingesta de creatina - y la concentración prefrontal de la misma - y la prevalencia de depresión. Estudios experimentales describen algunos beneficios de su uso en el manejo de la enfermedad (386,392–396).

En el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia, frecuentemente asociados a trastornos del estado de ánimo, se ha descrito reducción de los síntomas y mejora de la CDV y la capacidad funcional durante la suplementación con creatina (331,397).

#### **RENDIMIENTO COGNITIVO Y FATIGA MENTAL.**

Pequeños trabajos han valorado el impacto de la suplementación con creatina sobre el rendimiento cognitivo con resultados favorables: reducción de la fatiga, mejores resultados en pruebas de cálculos repetitivos, aumento de la memoria y reducción del tiempo de reacción, además de mejor tolerancia a la privación de sueño, con menor detrimento de capacidades consecuencia de la misma (386,398). En pacientes de edad avanzada - con menor concentración corporal de creatina -, se han observado también beneficios en un estudio, con mejora en los resultados obtenidos en diversas pruebas neuropsicológicas (399). Estos resultados favorables instan a continuar la investigación.

#### **OTROS EFECTOS PROPUESTOS**

Para concluir, el control de la glucosa y la DM, la protección frente a la miopatía por estatinas, efectos positivos sobre el sistema inmunológico, control de la inflamación, regulación de células con efecto antitumoral y mejora de los resultados en programas de rehabilitación son ejemplos de otros efectos propuestos pendientes de explorar (331,386).

## **2.6. Posicionamiento internacional sobre la suplementación con creatina**

A la luz de la evidencia disponible, diferentes sociedades internacionales apoyan su empleo, fundamentalmente como suplemento deportivo, pero aceptando potenciales beneficios en otros ámbitos.

La Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva (ISSN) afirma en su más reciente documento: *“el MC sigue siendo uno de los pocos suplementos nutricionales para los que la investigación ha demostrado de manera consistente beneficios ergogénicos. Adicionalmente, se han reportado varios posibles beneficios para la salud derivados de la suplementación con creatina”*.

Destaca su seguridad en todos los ámbitos estudiados y los sólidos beneficios probados sobre el rendimiento deportivo. Respalda su empleo en sujetos de variadas edades y condiciones y, además, recoge y apoya posibles usos en diferentes situaciones clínicas. Lo plantea como uno de los suplementos nutricionales más efectivos y seguros disponibles, con potencial utilidad en deportistas y en personas con diferentes condiciones médicas.

Para concluir el documento, compila en 9 ideas el posicionamiento de la sociedad (340):

1. *“El MC es el suplemento nutricional ergogénico más eficaz disponible actualmente para atletas con la intención de aumentar la capacidad de ejercicio de alta intensidad y la masa corporal magra durante el entrenamiento.”*
2. *“La suplementación con MC no solo es segura, sino que se ha reportado que tiene una serie de beneficios terapéuticos en poblaciones sanas y enfermas desde niños hasta ancianos. No hay evidencia científica convincente de que el uso a corto o largo plazo de MC (hasta 30g/día durante 5 años) tenga efectos perjudiciales en individuos por lo demás sanos o entre poblaciones clínicas que pueden beneficiarse de la suplementación con creatina.”*
3. *“Si se toman las precauciones y se proporciona la supervisión adecuada, la suplementación con MC en niños y atletas adolescentes es aceptable y puede ofrecer una alternativa nutricional con un perfil de seguridad favorable frente a los fármacos androgénicos anabólicos potencialmente peligrosos. Sin embargo, recomendamos que la suplementación con creatina solo se*

*considere para su uso por atletas jóvenes que a) estén involucrados en entrenamiento supervisado serio/competitivo; b) consuman un dieta equilibrada y destinada a mejorar el rendimiento; c) tenga conocimiento sobre el uso adecuado de la creatina; y d) no excedan las dosis recomendadas.”*

4. *“Las advertencias en las etiquetas de los productos de creatina que advierten contra el uso por menores de 18 años, si bien tal vez tengan la intención de aislar a sus fabricantes de responsabilidad legal, parecen innecesarias dada la seguridad de la creatina respaldada por la ciencia, incluyendo en niños y adolescentes.”*
5. *“En la actualidad, el MC es la forma de creatina más ampliamente estudiada y clínicamente efectiva para su uso en suplementos nutricionales en términos de captación muscular y capacidad para aumentar la capacidad de ejercicio de alta intensidad.”*
6. *“La adición de carbohidratos o carbohidratos y proteínas a un suplemento de creatina parece aumentar la absorción muscular de creatina, aunque los efectos en las medidas de rendimiento pueden no ser superiores al uso de monohidrato de creatina aislada.”*
7. *“El método más rápido para aumentar las reservas de creatina muscular puede ser consumir ~0,3 g/kg/día de monohidrato de creatina durante 5-7 días seguido de 3-5 g/día a partir de entonces para mantener las reservas elevadas. Inicialmente, la ingesta de cantidades más pequeñas de MC (por ejemplo, 3-5 g/día) aumentará las reservas musculares de creatina en un periodo de unas 3-4 semanas, sin embargo, los efectos iniciales sobre el rendimiento de este método de suplementación están menos respaldados.”*
8. *“Poblaciones clínicas han sido suplementadas con niveles elevados de MC 0,3– 0,8 g/kg/ día, equivalentes a 21–56 g/día para un individuo de 70 kg) durante años sin eventos adversos graves o clínicamente significativos.”*

9. *“Se justifican más investigaciones para examinar los beneficios médicos potenciales del MC y sus precursores como el ácido guanidinoacético en el deporte, la salud y la medicina.”*

En un consenso de la ISSN, la Academia de nutrición y dietética americana, la asociación de dietistas de Canadá y el Colegio estadounidense de medicina deportiva se describe el MC - siempre en esta forma química - como el suplemento ergogénico no dopante más eficaz. Destaca su papel sobre el rendimiento deportivo, pero también sus potenciales beneficios terapéuticos y reafirma su seguridad, en prácticamente todos los escenarios: diferentes sujetos, dosis y periodos de empleo (340,400,401).

## 2.7. Suplementación con creatina e insuficiencia cardiaca

Dada la fisiopatología de la IC, con afectación tanto central como periférica y, dados los beneficios observados en diferentes ámbitos de la suplementación con creatina, cabe teorizar que la misma pueda tener un papel en el manejo de esta enfermedad.

Se teoriza un potencial beneficio a dos niveles: sobre el propio músculo cardiaco y sobre la musculatura periférica. Por una parte, al tratarse el miocardio de músculo estriado y encontrarse afectado, se podría lograr un beneficio si la suplementación consigue mejorar su metabolismo energético. Por otra parte, la disfunción de la musculatura periférica que limita la situación y capacidad de los pacientes constituye una diana interesante por el conocido papel de la suplementación con creatina sobre masa y función muscular.

### 2.7.1. Papel de la creatina en el miocardio del paciente con insuficiencia cardiaca

En el miocardio, el metabolismo energético alterado juega un papel fundamental en la disfunción cardiaca y, así, en la fisiopatología de la IC. Un trabajo que detalla la alteración del metabolismo energético miocárdico en la IC describe afectación del mismo a tres niveles diferentes (402):

- Deficiente utilización de los sustratos. Deterioro progresivo de la capacidad de empleo como fuente de energía tanto de los ácidos grasos como de la glucosa. La evidencia sobre esta disfunción es menos sólida en fases iniciales, pero muy consistente en todos los trabajos que la determinan en fases avanzadas de la enfermedad (403–405).
- Deterioro de los procesos de fosforilación oxidativa y producción de energía por respiración mitocondrial. Reducción del número y deterioro de la estructura de las mitocondrias, así como detrimento de la actividad enzimática mitocondrial, lo que conduce a una síntesis insuficiente de ATP (406–408).
- Alteración del “*sistema lanzadera de fosfocreatina*” que limita la recuperación de los niveles de ATP consumidos, e ineficiencia del SCF, que podría optimizarse con la suplementación (402).

En el músculo cardiaco, las concentraciones de creatina son significativas y sus funciones probablemente equiparables a las desempeñadas en el músculo esquelético. Si bien, la práctica totalidad de la creatina se encuentra en el músculo esquelético - hasta el 95% -, de lo restante, cerebro y corazón constituyen los depósitos más importantes (326,328). Análisis del miocardio de diferentes especies observan que la concentración en humanos es mayor que en otras especies: 130-135 nmol/mg de proteína (409,410).

Por su parte, en el miocardio con IC se ha demostrado un progresivo descenso de distintos mediadores del metabolismo energético. Destaca la reducción de los niveles de creatina, fosfocreatina y ATP, que no es proporcional, de forma que también se altera la relación entre sus concentraciones. Las alteraciones progresan con la evolución de la enfermedad, pero pueden ser precoces e incluso preceder a la disfunción miocárdica.

Inicialmente se reducen los niveles de fosfocreatina: su desfosforilación a creatina permite mantener en fases iniciales una reposición suficiente de moléculas de ATP. Conforme avanza la situación, no solo los niveles de fosfocreatina, sino también los de creatina, se ven afectados, y la producción de ATP ya se hace insostenible: se reduce la transformación de ADP - que se acumula - en ATP - que se agota -. El déficit de ATP intramiocárdico llega a ser muy marcado en fases avanzadas (402,409–414).

La reducción de fosfocreatina, sistemáticamente mayor que la de ATP, permite calcular una relación fosfocreatina/ATP reducida. Esta relación es relevante ya que su reducción progresa con la evolución de la enfermedad y se ha demostrado como un predictor independiente de la mortalidad cardiovascular que ofrece buena correlación con marcadores como la función contráctil y la clase funcional NYHA. En algunos trabajos se presenta, incluso, como predictor de mortalidad de estos pacientes (415–418).

Adicional a esta reducción de los sustratos, encontramos también una reducción cuantitativa y cualitativa de las enzimas CK, - con reducción tanto de su concentración como de su actividad -, y una reducción de la expresión del transportador de glucosa-creatina, todo lo cual repercute en un metabolismo energético ineficiente (417–420).

En el corazón sano, estudios experimentales in vitro constatan como la suplementación con dosis moderadas de creatina permite aumentar los niveles totales de la misma en el miocardio - fundamentalmente en su forma fosforilada - y así aumentar los niveles de ATP. Además, permite aumentar algunos parámetros como la fuerza de contracción o el flujo coronario. Sin embargo, la suplementación a concentraciones muy elevadas ha mostrado una respuesta paradójica con reducción de la fuerza contráctil (421–423). Así mismo, algunos estudios in vivo en animales constatan también la capacidad de aumentar la concentración de creatina en el miocardio al suplementar con la misma, pero en estos casos no se ha refutado un aumento en la concentración de ATP ni se ha evidenciado una mejora en el rendimiento cardiaco (424,425).

### 2.7.2. Papel de la creatina en el músculo esquelético del paciente con insuficiencia cardiaca

Respecto al músculo esquelético, el potencial impacto de la suplementación con creatina parece más evidente. Confluyen dos ideas ya desarrolladas: por un lado, la relevancia de las comorbilidades que afectan a la composición corporal en los pacientes con IC; por otro, como la suplementación con creatina impacta positivamente en el rendimiento muscular.

Anteriormente se han revisado los mecanismos subyacentes a la sarcopenia y a la reducción de la capacidad de ejercicio de los pacientes con IC, entre los que la afectación periférica, - del músculo esquelético -, supone la problemática principal. También, las repercusiones de estas condiciones: respecto al músculo esquelético, es constante la afectación tanto cuantitativa como cualitativa, con reducción de la masa y la función muscular. Respecto al rendimiento aeróbico, el compromiso es constante, y observable en el pobre desempeño tanto en el TM6M como en la PECP (262,265,273,426).

Entre las alteraciones que afectan a la musculatura periférica de los pacientes con IC, además de los cambios a nivel tisular y celular, destaca la alteración del metabolismo energético relacionado con el fósforo. Se ha constatado como en sus fibras musculares existe una concentración inferior a la normal de los compuestos relacionados: en pequeños trabajos, se ha observado, mediante biopsia muscular, una reducción, respecto a controles sanos de las concentraciones de ATP y fosfocreatina (427) y, mediante RMNc, una más rápida depleción y más lenta recuperación de fosfocreatina durante el ejercicio (428,429). Además, la ratio fosforo inorgánico/fosfocreatina - que en condiciones normales se reduce durante el ejercicio de manera proporcional al aumento del consumo de oxígeno - se comporta de forma anómala en estos pacientes, con una reducción precoz y una pendiente más pronunciada en su relación con el consumo de oxígeno (430).

La alteración del metabolismo energético relacionado con el fósforo y, así, con el SCF constituye una diana terapéutica interesante en pacientes con IC. La suplementación con creatina presenta potencial adicional en la mejora de su rendimiento muscular, al reestablecer el funcionamiento de estos sistemas energéticos, además de mantener los beneficios observados en sujetos sanos.

### 2.7.3. Suplementación con creatina en la insuficiencia cardiaca: situación actual

Hace ya décadas se postuló el potencial beneficio de la suplementación con creatina en el paciente con IC tanto por el posible efecto sobre el miocardio, como por el potencial impacto sobre el músculo esquelético (431,432).

En la actualidad, disponemos pequeñas investigaciones que exploran esta idea: algunos trabajos comienzan a estudiar los efectos y potenciales beneficios de la suplementación con creatina en la IC. Si bien la hipótesis es antigua, los estudios al respecto aún son escasos y sus resultados, insuficientes.

Una revisión en profundidad sobre el tema encuentra trabajos pequeños y muy heterogéneos, tanto en su diseño y ejecución como en sus resultados. Entre esta muestra variada y subóptima de publicaciones, no encontramos ninguna que constata beneficio directo sobre el funcionamiento miocárdico, pero sí algunas sobre el restablecimiento de las concentraciones de los componentes del SCF o que obtienen ciertos resultados a favor de la mejora en parámetros relacionados con la capacidad funcional y el rendimiento en estos pacientes, en aparente relación con una mejora de la función muscular.

Hace ya años se realizaron algunos ECA para estudiar estos efectos, pero adolecen de emplear muestras pequeñas y criterios de inclusión laxos. Además, los objetivos valorados difieren entre ellos, lo que hace imposible integrar sus resultados para obtener una evidencia conjunta. Por otro lado, las dosis empleadas han sido muy heterogéneas - entre 5 y 20g al día -, como también lo han sido los periodos de suplementación - de pocos días a varios meses -. Como ejemplos, podemos encontrar:

En primer lugar, Gordon et al. (1995) evaluaron en 17 pacientes afectados de IC-FEr el empleo de 20g de MC durante 10 días y no observaron beneficios en parámetros de forma o función cardíaca pero sí en el rendimiento de la musculatura periférica (433). Más tarde, Andrews et al. (1998), valoraron el impacto de proporcionar a 20 pacientes con IC estable un suplemento de 20g de MC durante 5 días para estudiar su efecto sobre la contracción muscular y evidenciaron únicamente un aumento de la resistencia muscular cuantificada por el número de contracciones de la musculatura del miembro superior (431). Kuethe et al. (2006), en un ensayo cruzado sobre 20 pacientes con IC y capacidad de ejercicio reducida, emplearon 6 semanas de suplementación con 20 g de MC al día y 6 semanas de placebo, y constataron un aumento en la fuerza durante el periodo de suplementación, pero ningún beneficio sobre la capacidad funcional o la CDV (434). En otro ensayo, Cornelissen et al. (2010) trabajaron

con una muestra algo mayor - 70 pacientes distribuidos en dos grupos -, sometidos a un programa de entrenamiento durante 3 meses, a los que proporcionó adicionalmente 9g de MC o placebo, sin encontrar beneficio alguno adicional de la suplementación (435).

Otras publicaciones, al evaluar parámetros diferentes a la mejora clínica - o a la forma o función cardíaca o muscular -, observaron que la suplementación con MC en esta población permite, durante el periodo de intervención, aumentar la concentración de creatina total y en sus dos formas - libre y fosforilada - en pacientes con niveles reducidos.

En su conjunto, de estos trabajos cabe mencionar en primer lugar, la inconsistencia entre sus resultados, pero se puede aceptar una cierta tendencia que apoya, con evidencia moderada, potencial beneficio sobre parámetros de fuerza y resistencia en diferentes actividades - fuerza máxima de extensión de miembros inferiores o superiores, número máximo de contracciones voluntarias en agarre manual o resultados de prueba en cicloergómetro, por ejemplo -. No recogen, sin embargo, ninguna evidencia interesante sobre la función cardíaca. Por otra parte, adolecen de la ausencia de una valoración de la seguridad de la intervención como objetivo principal (431–437).

Por lo tanto, hasta ahora, no se ha podido verificar de manera consistente el impacto clínico de la suplementación con MC en pacientes con IC-FEr. Ningún trabajo se ha diseñado y llevado a cabo en esta población de forma suficientemente robusta como para observar la mejoría que se podría esperar en cuanto a resultados de capacidad funcional o CDV de estos pacientes, ni para poder garantizar la seguridad de su empleo en esta población.

# JUSTIFICACIÓN

La IC es una patología de incidencia elevada y prevalencia creciente que supone una gran carga para los pacientes y el sistema sanitario.

En la actualidad, las herramientas terapéuticas - tanto farmacológicas como no farmacológicas - disponibles son abundantes. A pesar de esto, la morbilidad y mortalidad de los pacientes con IC son muy elevadas como también lo es el grado de compromiso de su CDV.

Entre los diferentes fenotipos de IC, los pacientes con IC-FEr constituyen el grupo más estudiado y con más opciones terapéuticas disponibles, sin embargo, su pronóstico sigue siendo sombrío.

La evolución y la CDV de estos pacientes se ven limitadas por la disfunción cardíaca pero también por la afectación periférica y las comorbilidades asociadas. La fragilidad, la sarcopenia y la baja capacidad funcional, limitan de forma clara la CDV y el desempeño diario de los pacientes, además del curso clínico de la enfermedad.

La creatina es una molécula natural que desempeña un papel fundamental en el metabolismo energético muscular al facilitar la resíntesis rápida de ATP que pueda ser empleado como fuente de energía.

Su suplementación, en forma de MC, cuenta con una sólida evidencia que respalda su impacto beneficioso en el rendimiento deportivo a través de una mejora del rendimiento muscular. La suplementación con creatina se ha estudiado más allá del ámbito deportivo en diferentes escenarios clínicos y parece prometedora y segura.

Atendiendo a las alteraciones subyacentes en la IC, tanto a la disfunción miocárdica, como a la afectación periférica y las comorbilidades asociadas, y dados los mecanismos por los que la suplementación con creatina ejerce su efecto, cabe esperar un impacto beneficioso de su empleo en pacientes con IC-FEr. Sin embargo, la evidencia disponible actualmente al respecto es escasa, heterogénea y poco concluyente.

Por tanto, nos propusimos estudiar si la suplementación con MC en pacientes con IC-FEr en situación clínica estable es segura y eficaz para la mejora de la CDV y la capacidad funcional de estos pacientes.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## **HIPÓTESIS**

La suplementación con creatina es segura en pacientes con IC-FEr en situación crónica estable.

La suplementación con creatina mejora la CDV y la capacidad funcional de los pacientes con IC-FEr en situación crónica estable.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS PRIMARIOS:**

1. Evaluar la seguridad de la suplementación con MC en pacientes con IC-FEr en fase crónica estable.
2. Evaluar los cambios asociados a la suplementación con MC en la CDV y la capacidad funcional de pacientes con IC-FEr en fase crónica estable.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Analizar los EA y los eventos clínicos desarrollados durante y tras la suplementación con MC en pacientes con IC-FEr en fase crónica estable.
2. Estudiar el comportamiento de parámetros analíticos relacionados con la función renal y la congestión durante la suplementación con MC en pacientes con IC-FEr en fase crónica estable.
3. Valorar cambios en el rendimiento físico, la respuesta al ejercicio y la capacidad funcional mediante el TM6M asociados a la suplementación con MC en pacientes con IC-FEr en fase crónica estable.

4. Examinar los cambios en la CDV global y por dominios mediante el cuestionario KCCQ asociados a la suplementación con MC en pacientes con IC-FEr en fase crónica estable.
  
5. Evaluar la presencia de cambios en los parámetros de estructura o función cardíaca mediante ETT asociados a la suplementación con MC en pacientes con IC-FEr en fase crónica estable.

# METODOLOGÍA

## 1. Diseño y ámbito de realización

Se ha llevado a cabo una investigación piloto. Un estudio experimental, prospectivo, unicéntrico y no controlado. Se trata de un estudio de intervención de tipo *proof of concept* (prueba de concepto), de seguimiento, realizado en un solo centro y con un único grupo sobre el que se lleva a cabo la intervención.

El estudio se ha desarrollado en las consultas externas de la UIC del hospital universitario Santa Lucía (HUSL), en Cartagena. Los participantes fueron reclutados entre noviembre y diciembre de 2021. Se incluyó a pacientes con IC-FEr en seguimiento en la UIC estables clínicamente. Entre una selección de 60 pacientes consecutivos, se incluyeron finalmente 46 que se adaptaron a por completo a los criterios preestablecidos y consintieron participar. 43 pacientes completaron el protocolo del estudio.

## 2. Criterios de inclusión y exclusión

### 2.1. Criterios de inclusión

Todos los pacientes debieron cumplir todos los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de IC-FEr - definida como FEVI  $\leq 40\%$  - de cualquier etiología.
- Edad  $\geq 18$  y  $\leq 80$  años.
- Clínicamente estables durante, al menos, los 3 meses previos a la inclusión. Se definió la estabilidad clínica por:

- Ausencia de cambios en los síntomas o signos habituales.
- Ausencia de cambios en el tratamiento.
- Ausencia de episodios de descompensación de IC, incluyéndose ingresos hospitalarios o atención en urgencias por dicho motivo, o requerimiento de intensificación de tratamiento en urgencias, hospital de día o en ámbito ambulatorio.
- Ausencia de ingresos hospitalarios por cualquier otro motivo.
- Clase funcional I-III según la clasificación de la NYHA.
- Capacidades cognitivas preservadas, autónomos y sin limitaciones físicas o de otro tipo para la movilización y la participación en el estudio.
- Comprensión y firma del consentimiento informado. Aceptación de seguimiento estrecho durante la intervención y contacto en el seguimiento en caso necesario.

## 2.2 Criterios de exclusión

- Edad > 80 años o < 18 años.
- Clase funcional IV según la clasificación de la NYHA.
- Enfermedad renal crónica estadio > G3b.
- Rechazo a la participación o negativa a firmar el consentimiento informado.
- Limitación cognitiva o funcional para la adecuada realización de las pruebas o el seguimiento.
- Pacientes que requirieron modificaciones del tratamiento dirigido a la IC-FEr durante el periodo de intervención.

## 3. Protocolo del estudio

### 3.1. Suplementación con creatina

Durante el periodo de intervención de 3 meses, los pacientes tomaron diariamente 5g de MC certificada Creapure® vía oral.

Se seleccionó esta dosis entre los protocolos disponibles por ser la más estudiada y ampliamente empleada en ámbito deportivo y extradeportivo, habiéndose demostrado, en diferentes entornos, segura y suficientemente eficaz. Se optó por no realizar periodo con dosis de carga para simplificar el cumplimiento y facilitar la adherencia.

Se mantuvo sin cambios el tratamiento habitual durante todo el estudio.

La adherencia se controló mediante un calendario de registro de tomas y con la devolución de las dosis no ingeridas en la visita de control a las 12 semanas.

### 3.2. Intervención, evaluación y seguimiento

El protocolo se muestra en la Figura 7 y se detalla a continuación:

1. Reclutamiento de pacientes. Entrega de hoja informativa.

Selección de una muestra inicial (n=60) de pacientes consecutivos entre aquellos en seguimiento por la UIC del HUSL. Información, a los pacientes que cumplieron los criterios establecidos, de la naturaleza del estudio y oferta de participar en el mismo. Constitución de la muestra final de pacientes (n=46) que comenzó el estudio con aquellos que

cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y aceptaron participar.

2. Semana 0: visita inicial.

- Recogida de datos demográficos y clínicos procedentes de la historia clínica electrónica, la entrevista y la exploración física del paciente.
- Firma de consentimientos informados (Anexo I).
- Realización de pruebas basales:
  - ECG.
  - Analítica.
  - TM6M.
  - Cuestionario de calidad de vida *KCCQ*.
  - ETT.
- Entrega del suplemento: 100 dosis unitarias de 5g de MC *Creapure*® en polvo adecuadamente preparadas, selladas y correctamente etiquetadas para su toma diaria durante el periodo de intervención.

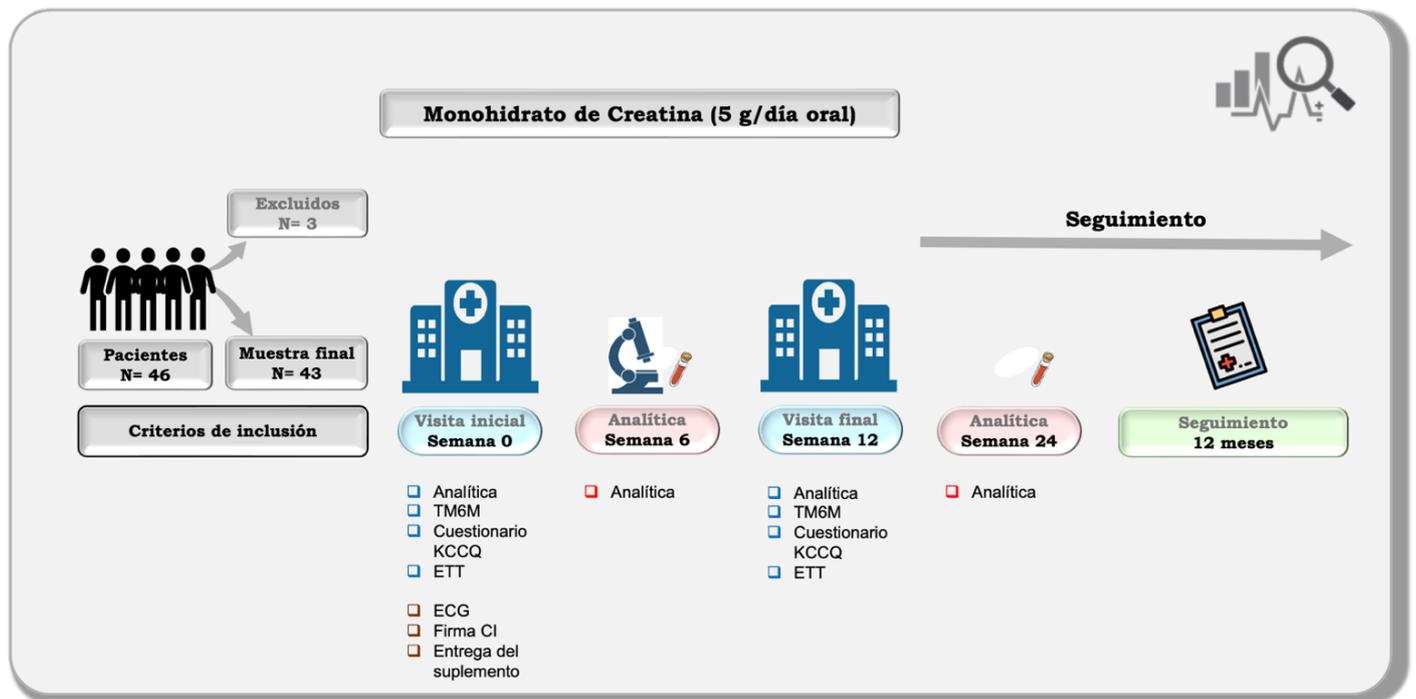
3. Periodo de intervención: 12 semanas de suplementación manteniendo seguimiento y tratamiento habituales a criterio de su médico responsable en UIC. No se asoció régimen de ejercicio estructurado ni se indicaron modificaciones dietéticas o de otro tipo.

4. Semana 6: realización de analítica de control en su centro de salud o en hospital de día.

5. Semana 12: visita final.

- Reevaluación clínica y con entrevista individual al terminar el periodo de suplementación y antes de finalizar la misma. Constitución de la muestra final tras pérdidas durante el periodo de intervención (n=43).
- Realización de pruebas finales:
  - Analítica.
  - TM6M.
  - Cuestionario de calidad de vida *KCCQ*.
  - ETT.

- Verificación de estabilidad en el tratamiento durante el periodo de intervención.
  - Registro de adherencia mediante revisión de calendario de tomas y recuento de dosis devueltas.
6. Semana 24: realización de analítica de control en su centro de salud o en hospital de día.
7. Seguimiento clínico durante 12 meses desde la visita final mediante sistemas de historia clínica electrónica. Recogida de datos sobre las visitas a urgencias, los ingresos hospitalarios, la necesidad de ajuste en el tratamiento diurético y cualquier otra incidencia acontecida durante el seguimiento en potencial relación con la enfermedad de base, el tratamiento habitual o la suplementación empleada.



**Figura 7.** Protocolo del estudio. Elaboración propia

Además de los controles previstos, - exploraciones complementarias descritas al inicio y fin de la suplementación y controles analíticos al inicio y al fin, así como durante la intervención y tras la misma -, el seguimiento clínico en

la UIC, durante el estudio y tras la finalización de este, no variará, siendo el habitual, según indicado por su cardiólogo habitual, permitiéndose así mismo visitas no programadas en caso de necesidad.

### 3.3. Exploraciones complementarias

#### 3.3.1. Electrocardiograma

A todos los pacientes se les realizó, en la visita basal, un ECG estándar de 12 derivaciones.

#### 3.3.2. Analítica de sangre

Se llevó a cabo un análisis de sangre con estudio de bioquímica y hemograma. Se extrajeron las muestras mediante punción venosa periférica. La extracción fue llevada a cabo por una enfermera experimentada y siguiendo una técnica aséptica. Se tomaron muestras que se remitieron a laboratorio para su análisis en tubo con EDTA y tapa morada para el análisis de hemograma y en tubo con suero, sin anticoagulante y tapa roja para el análisis de bioquímica. Los análisis se llevaron a cabo según la técnica habitual en el laboratorio del HUSL.

#### 3.3.3. Test de la marcha de 6 minutos

Se llevaron a cabo las pruebas en el área de consultas externas de cardiología del HUSL. La realización de las pruebas estuvo a cargo de una enfermera experimentada en las mismas y se llevó a cabo en un pasillo recto y llano con marcas a cada metro para un recorrido de 30 metros.

Los pacientes acudieron con ropa y calzado cómodos. Se llevó a cabo la prueba tras un periodo de reposo de 10 minutos y tras haber explicado la naturaleza y funcionamiento de la misma. Para su realización:

- Se determinaron la FC y la saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) antes de comenzar la prueba.
- Se indicó al paciente caminar lo más rápido posible durante 6 minutos recorriendo en uno y otro sentido el pasillo con las marcas correspondientes. Se permitió uso de ayudas para la marcha si se empleaban habitualmente. Se permitió reducir la velocidad o disminuir la marcha si se requería, pero se animó a continuar la prueba siempre que fuera posible. Se recogieron durante la prueba los síntomas percibidos.
- El operador registró, durante la duración de la prueba, los síntomas referidos por el paciente y la distancia recorrida en metros.
- Se determinaron la FC y la SatO<sub>2</sub> al terminar la prueba, así como la distancia total recorrida. Al concluir la prueba, se consultó al paciente sobre el nivel de esfuerzo percibido según escala de Borg de 10 puntos.

Ambas pruebas realizadas - en la visita inicial y la visita final - fueron llevadas a cabo por el mismo operador a fin de reducir la variabilidad interobservador.

#### 3.3.4. Cuestionario de calidad de vida KCCQ

Se proporcionó a los pacientes, para su cumplimentación, la versión en español del cuestionario de calidad de vida KCCQ en su formato de 23 elementos (Anexo II). Cada paciente completó el cuestionario de modo autoadministrado, respondiendo para cada uno de los 23 elementos con una puntuación en escala tipo Likert. El diseño del cuestionario permite una puntuación máxima diferente para cada una de las cuestiones. Se pondera cada elemento como un resultado porcentual, comparando el valor indicado respecto al máximo posible para cada cuestión, adjudicando una puntuación entre 0 y 100 puntos.

Se entregó el cuestionario y se proporcionó a los pacientes el espacio y el tiempo necesario para su cumplimentación. Una enfermera especializada proporcionó soporte, en caso necesario, para resolver dudas surgidas durante su realización.

Del cuestionario cumplimentado por los pacientes, se obtuvieron:

- Resultado de la valoración de 23 aspectos relacionados con la enfermedad agrupados en la puntuación de 15 cuestiones.
- Puntuación de 7 dominios por agrupación de los resultados de las 15 cuestiones:
  - Dominio 1: frecuencia de síntomas. Cuestiones 3, 5, 7 y 9.
  - Dominio 2: carga de síntomas. Cuestiones 4,6 y 8.
  - Dominio 3: estabilidad de los síntomas. Cuestión 2
  - Dominio 4: limitaciones físicas. Cuestiones 1a-1f.
  - Dominio 5: limitaciones sociales. Cuestiones 15a-15d.
  - Dominio 6: calidad de vida. Cuestiones 12-14.
  - Dominio 7: autoeficacia. Cuestiones 10 y 11.
- Cálculo de 3 puntuaciones parciales por agrupación de dominios:
  - Puntuación total de síntomas. Incluyendo los dominios 1 y 2 - frecuencia de síntomas y carga de síntomas -.
  - Resumen clínico. Incluyendo los dominios 1, 2 y 4 - frecuencia de síntomas, carga de síntomas y limitaciones físicas -.
  - Resumen general. Incluyendo los dominios 1, 2, 4, 5 y 6 - frecuencia de síntomas, carga de síntomas, limitaciones físicas, limitaciones sociales y calidad de vida -.
- Cálculo de 1 puntuación global del cuestionario. Por integración de los resultados de todos los dominios.

El soporte para la cumplimentación, en ambos cuestionarios – en la visita inicial y final - fue proporcionado por la misma enfermera especializada.

### 3.3.5. Ecocardiograma transtorácico

Se llevaron a cabo los estudios en la unidad de imagen cardíaca del HUSL. Se empleó un ecocardiógrafo Philips Epiq CVx y los estudios fueron llevados a cabo por un cardiólogo experimentado en ecocardiografía. Se trabajó con el paciente en decúbito lateral izquierdo y en posición estándar para este tipo de estudios. Se realizó el abordaje desde el lado derecho del paciente. Se llevaron a cabo las medidas de forma estandarizada empleando ecografía 2D, doppler color, medición de velocidades mediante doppler continuo y pulsado y modo M.

Ambas pruebas realizadas - en la visita inicial y la visita final - fueron llevadas a cabo por el mismo operador a fin de reducir la variabilidad interobservador.

## 3.4. Variables

### 3.4.1. Variables principales

- Eventos clínicos: ingreso hospitalario, atención en urgencias, descompensación de IC que no requiera ingreso, evento cardiovascular, muerte de causa cardiovascular y muerte de cualquier causa.

- Cambios en la función renal, evaluada mediante la determinación de creatinina y la estimación del filtrado glomerular (FG) por fórmula CKD-EPI.

- Cambios en el rendimiento físico y la capacidad funcional, evaluados mediante TM6M.

- Cambios en la CDV, evaluada mediante cuestionario KCCQ.

- Cambios en los parámetros ecocardiográficos, evaluados mediante ETT.

### 3.4.2. Variables secundarias

#### 3.4.2.1. Variables sociodemográficas

- Edad (años), la del individuo en la primera visita.
- Sexo, el reflejado en documento nacional de identidad.
- Peso (Kg).
- Talla (m).
- Índice de masa corporal (IMC, Kg/m<sup>2</sup>).

Respecto al IMC, se consideró, siguiendo las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS): peso normal un IMC entre 18,5 y 24,9 Kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso un IMC entre 25 y 29,99 Kg/m<sup>2</sup> y obesidad un IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>.

- Superficie corporal (SC, m<sup>2</sup>).

#### 3.4.2.2. Variables clínicas

- HTA atendiendo a la existencia de un diagnóstico establecido previamente en la historia clínica electrónica o tratamiento activo para la misma.
- DM atendiendo a la existencia de un diagnóstico establecido previamente en la historia clínica electrónica, tratamiento activo para la misma o detección de HbA1c > 6,5%.
- DLP atendiendo a la existencia de un diagnóstico establecido previamente en la historia clínica electrónica o tratamiento activo para la misma.
- Consumo de tabaco - de forma activa o previamente -, según lo referido. Se definió como consumo previo el abandono al menos 1 año antes.
- Consumo de alcohol - de forma activa o previamente -, según lo referido. Se definió como consumo previo el abandono al menos 1 año antes.
- ERC. Se consideró como ERC una estimación de FG por fórmula CKD-EPI < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> durante los 3 meses previos.
- Enfermedad cerebrovascular atendiendo a la existencia de un diagnóstico establecido previamente de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT).

- Arteriopatía periférica, atendiendo al diagnóstico previo de claudicación intermitente o el antecedente de revascularización arterial periférica.
- FA / Flutter auricular (FluA) atendiendo a la existencia de un diagnóstico establecido previamente.
- AOS atendiendo a la existencia de un diagnóstico establecido previamente.
- Cardiopatía isquémica crónica, por la presencia de antecedente de angina de pecho, SCA o revascularización coronaria - quirúrgica o percutánea -.
- Anatomía coronaria en la disfunción ventricular isquémica en caso de conocerse: revascularización completa o no y abordaje realizado - quirúrgico o percutáneo-.
- Índice de comorbilidad de Charlson.
- Etiología de la disfunción ventricular: isquémica o no isquémica.
- Etiología de la disfunción ventricular no isquémica en caso de conocerse.
- Clase funcional según la clasificación de la NYHA.
- Realización de ejercicio físico regular. Se definió como ejercicio físico regular, la realización al menos 3 sesiones en semana de al menos 30 minutos. Se recogió el cumplimiento o no y, cuando correspondió, el tipo de ejercicio llevado a cabo: caminar, correr, entrenamiento en bicicleta, entrenamiento de fuerza, o cualquier combinación entre ambos.

#### 3.4.2.3 Variables de tratamiento

- Tratamiento activo con fármacos de primera línea frente a la IC-FEr:
  - ARNI, IECA o ARAII.
  - BB.
  - ARM.
  - iSGLT2.
  - Diuréticos (tipo y dosis diaria).
- Otros fármacos relacionados con el tratamiento de la IC-FEr.
- Empleo de dispositivos implantables en relación con la IC:
  - DAI.

TRC.

Ambos.

#### 3.4.2.4. Variables de electrocardiograma

- Ritmo y FC.
- Presencia y grado de BAV.
- Presencia de bloqueo de conducción intraventricular.
- Estimulación por dispositivos.

#### 3.4.2.5. Variables de analítica

- PARÁMETROS DE FUNCIÓN RENAL Y RELACIONADOS

Creatinina (mg/dl).

Urea (mg/dl).

Tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) por fórmula CKD-EPI  
(ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Ácido úrico

- PARÁMETROS DE CONGESTIÓN

NT-PRoBNP (pg/ml).

Ca125, (UI/ml).

- IONES

Sodio (Na, mEq/l).

Potasio (K, mEq/l).

- PARÁMETROS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Hierro (mcg/dl).

Ferritina (ng/ml).

Transferrina (mg/dl).

Índice de saturación de transferrina (IST, %).

- PARÁMETROS DE FUNCIÓN HEPÁTICA Y RELACIONADOS

Aspartato transaminasa (AST, U/l).

Alanina transaminasa (ALT, U/L).

- Bilirrubina (mg/dl).
- Fosfatasa alcalina (FA, UI/l).
- Gamma-glutamil transferasa (GGT, U/l).
- Lactato deshidrogenasa (LDH, U/l).
- PARÁMETROS DE FUNCIÓN TIROIDEA
  - Hormona estimulante tiroidea (TSH, mUI/l).
  - Tiroxina T4 (nmol/l), cuando corresponda.
- PARÁMETROS DEL METABOLISMO LIPÍDICO
  - Colesterol total (CT, mg/dl).
  - Colesterol HDL (cHDL, mg/dl).
  - Colesterol LDL (cLDL, mg/dl).
  - Triglicéridos (TGs, mg/dl).
- PARÁMETROS DEL METABOLISMO GLUCÉMICO
  - HbA1c (%).
- PARÁMETROS DE HEMOGRAMA
  - Hemoglobina (Hb, g/dl).
  - Hematocrito (%).
  - Plaquetas (n\*1000/mcl).
- OTROS
  - Proteína C reactiva ultrasensible. (PCR, mg/dl).

#### 3.4.2.6. Variables de Test de la marcha de 6 minutos

- Distancia recorrida (m).
- FC (lpm) inicial y final.
- SatO<sub>2</sub> (%) inicial y final.
- Nivel de esfuerzo percibido, por escala de Borg.
- Presencia de síntomas: dolor torácico, disnea o síncope.

#### 3.4.2.7. Variables de cuestionario de calidad de vida KCCQ

- Puntuación de cada una de las 15 cuestiones.

- Puntuación de cada uno de los 7 dominios por agrupación de los resultados de las 15.
- Puntuación de cada una de las 3 puntuaciones parciales y resúmenes.
- Puntuación global del cuestionario.

#### 3.4.2.8. Variables de ecocardiograma transtorácico

- Tamaño ventricular izquierdo:
  - Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo (DTDVI, mm) y diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo (DTSVI, mm) en plano para esternal eje largo (PE-EL).
  - Volumen telediastólico de ventrículo izquierdo (VTDVI, ml) y volumen telesistólico de ventrículo izquierdo (VTSVI, ml) en planos apical de 4 cámaras (apical 4C) y apical de 2 cámaras (apical 2C).
- Grosor ventricular izquierdo: grosor de septo y pared posterior (mm), en plano PE-EL.
- FEVI (%) por método de Simpson biplano en plano apical 4C y apical 2C cuando ambas determinaciones estuvieron disponibles.
- Presencia o ausencia de alteraciones segmentarias.
- Parámetros de acortamiento longitudinal de ventrículo derecho en plano apical 4C:
  - Excursión sistólica del plano del anillo tricúspide (TAPSE, mm).
  - Velocidad onda S´ lateral de ventrículo derecho (S´ lat VD, m/s).
- Patrón de flujo transmitral en plano apical 4C:
  - Relación de velocidades máximas de las ondas E y A (EA).
  - Relación entre velocidad máxima de onda E de flujo transmitral (m/s) y velocidad máxima de onda e´ tisular (m/s).

Determinación, para cada paciente de todas las variables disponibles, entre las esperadas, según posibilidades por acceso acústico o defectos

adicionales. Para facilitar la obtención y maximizar la obtención de los resultados, se empleó contraste intravenoso cuando se consideró necesario.

## 4. Tratamiento de datos. Recogida, archivo y confidencialidad

Los datos descriptivos individuales de los pacientes se obtuvieron de la historia clínica electrónica y de la entrevista personal en la visita inicial. Los resultados de las pruebas complementarias se recogieron en un formulario de recogida de datos durante y tras la realización de las mismas. Los datos relacionados con eventos en el seguimiento se recogieron mediante seguimiento a través de los sistemas de historia clínica electrónica. Se recopilaron los datos en una base de *Microsoft Excel 365 (Versión 16 para MacOS)* creada a tal fin. Posteriormente, se migró la base de datos al programa estadístico *SPSS Statistics (IBM, versión 24 para Windows)* para su análisis.

La información referente a la identidad de los pacientes fue y es considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los participantes no puede ser desvelada ni divulgada. Se trataron los datos de forma anónima: los datos recogidos de los pacientes se documentaron de manera anónima, asignándose un código numérico – número de paciente – a cada uno que, en un registro independiente, se correlacionó con su número de historia clínica electrónica. Solo el investigador principal tuvo acceso a este registro. Durante todo el proceso de estudio se trabajó con los números de paciente generados a tal efecto. Ningún dato permitía correlacionar dicho número con un participante concreto ni con un número de historia clínica. Los datos tan solo fueron accesibles por los investigadores y el estadístico que llevó a cabo el análisis de los mismos. Nadie externo pudo realizar cambios en los datos recogidos. El estadístico trató los datos anonimizados.

El estudio se realizó siguiendo la normativa prevista en la Declaración de Helsinki. Los investigadores del estudio garantizaron la confidencialidad de los datos de los participantes y velaron por que se cumpliera en todo momento la normativa vigente en lo relativo a la protección de datos personales. Así, se siguió lo establecido por el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, así como lo establecido por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, que desarrolla la Regulación Europea.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del HUSL (Ref: E.O. 2021-69 *SuplementacionCreatinaIC-FEVIR* a fecha de 26 de octubre de 2021.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes (Anexo I).

## 5. Estadística

Se calcularon estadísticas descriptivas para las variables categóricas que se expresaron mediante frecuencias absolutas y proporciones. Las variables continuas se describieron mediante media y desviación estándar (DS) para mantener una presentación uniforme y facilitar la interpretación. Se comprobó la normalidad de las variables continuas con el test de Kolmogorov-Smirnov para la aplicación de pruebas estadísticas posteriores.

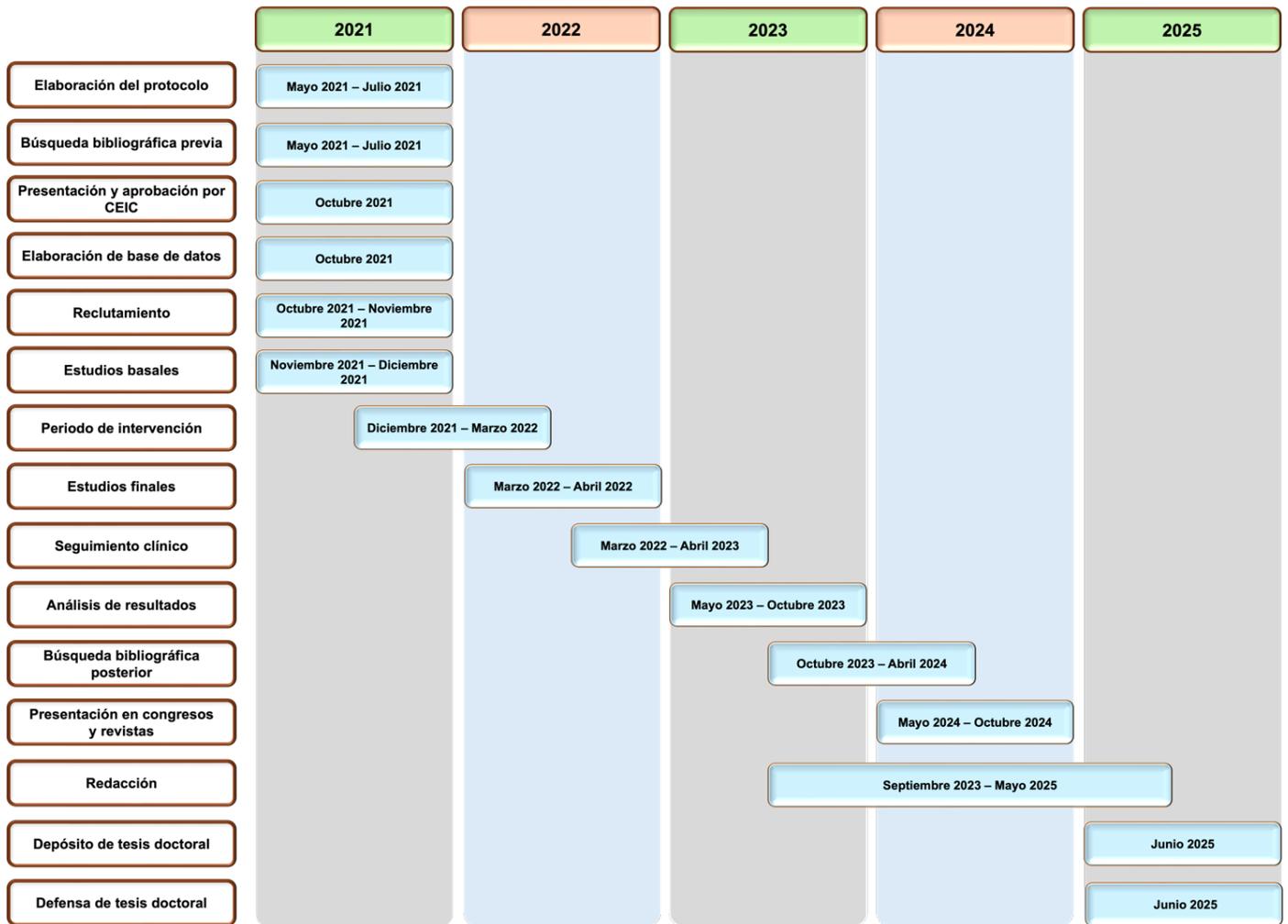
Se llevó a cabo la comparación entre mediciones sucesivas para valores repetidos en los mismos individuos mediante pruebas estadísticas para muestras apareadas. Para las variables analíticas, que siguieron una

distribución normal, con el objetivo de identificar cambios relevantes respecto al valor basal se empleó la prueba de t de Student para muestras apareadas. Esta prueba permitió comparar el valor basal con el determinado en cada uno de los momentos de seguimiento de forma individual. No se requirió, por tanto, el empleo de análisis de varianza para muestras repetidas. Para aquellas variables que no siguieron una distribución normal, se empleó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos apareados, basada en el análisis de los rangos de las diferencias entre cada par de observaciones. Además del cálculo del estadístico de Wilcoxon, se llevó a cabo la transformación al estadístico Z para el cálculo de  $p$  aproximando una distribución normal.

Dado que no se realizó un cálculo prospectivo del tamaño muestral durante la fase de diseño, se llevó a cabo un análisis de potencia *post hoc* mediante el software *G\*Power* a fin de evaluar la potencia estadística alcanzada en el análisis principal del estudio. Este tipo de análisis retrospectivo permite, a partir del tamaño del efecto observado, el tamaño muestral y el nivel de significación aplicado, estimar la probabilidad de detectar un efecto de magnitud equivalente en condiciones similares. La potencia estadística calculada representa la sensibilidad del estudio para identificar diferencias reales si las hubiera.

Para todos los análisis realizados, se consideró un valor de  $p < 0,05$  como forma de determinar la existencia de diferencias relevantes desde el punto de vista estadístico. El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando programa estadístico *SPSS Statistics (IBM, versión 24 para Windows)*.

## 6. Cronograma



**Figura 8.** Cronograma.

# RESULTADOS

## 1. Muestra

Se llevó a cabo el proceso de reclutamiento entre noviembre de 2021 y diciembre de 2021. Se seleccionó, inicialmente, una muestra de 60 pacientes consecutivos entre aquellos en seguimiento por la UIC del HUSL. Se incluyeron, finalmente, en el estudio 46 pacientes, que cumplieron los todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión y que aceptaron participar. Los 14 pacientes restantes no fueron incluidos por no cumplir la estabilidad clínica en el seguimiento reciente o por rechazo personal a la participación. Todos los pacientes incluidos, tras conocer la naturaleza y los detalles del estudio, firmaron el documento de consentimiento informado y así proporcionaron su consentimiento por escrito para participar.

Completaron el protocolo previsto 43 de los 46 pacientes (93,5%). 3 pacientes (6,5%) no completaron el seguimiento por lo que no se incluyeron en el análisis final de los datos: 1 paciente abandonó el estudio por decisión propia durante el periodo de intervención y 2 pacientes fallecieron tras la inclusión por causas no relacionadas con la intervención - un paciente por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección COVID-19 y otro, con antecedentes de taquicardias ventriculares, por tormenta arrítmica refractaria -.

De los 43 pacientes que completaron el estudio y cuyos resultados se incluyen en el análisis, 42 cumplieron el protocolo al completo. Como única deficiencia, 1 paciente no realizó el TM6M en la visita final por haber sido intervenido recientemente de una cirugía traumatológica de miembros inferiores y estar su movilidad restringida.

## 2. Características basales de la muestra

En la tabla 11 se recogen, al completo, las características basales de la muestra.

Características	n=43	Características	n=43
Edad, años	59.74 ± 11.4	CI crónica	23 (53.49)
Sexo: hombre/mujer	31 (72.09) / 12 (29.91)	Disfunción ventricular isquémica	21 (48.84)
Peso, kg	86.39 ± 17.63	Disfunción ventricular no isquémica	
Talla, m	1.68 ± 0.1	Enólica	4 (18.18)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	30.51 ± 5.17	Qumioterapia	2 (9.09)
SC, m <sup>2</sup>	1.96 ± 0.23	Miocarditis	2 (9.09)
HTA	30 (69.77)	No compactación miocárdica	2 (9.09)
DM	20 (46.51)	Idiopática	12 (54.55)
DLP	30 (69.77)	FEVI	33 ± 5.04
Consumo de tabaco: activo/previo	4 (9.30) / 31 (72.09)	Clase funcional NYHA	
Consumo de alcohol: activo/previo	2 (4.65) / 9 (20.93)	I	20 (46.51)
ERC	24 (55.81)	II	19 (44.19)
Enfermedad cerebrovascular	4 (9.3)	III	4 (9.30)
Arteriopatía periférica	6 (13.95)	Dispositivos implantables	
FA/FluA	11 (25.58)	DAI	14 (32.56)
AOS	15 (34.88)	DAI-TRC	8 (18.60)
Indice de Charlson, puntuación	4.44 ± 1.83	Tratamiento farmacológico	
Creatinina	1.11 (0.25)	BB	43 (100)
TFGe	70.58 (16.87)	IECA/ARA-II	10 (23.26)
Ejercicio físico declarado		ARNI	33 (76.74)
No	11 (25.58)	ARM	40 (93.02)
Ejercicio de resistencia	25 (58.14)	iSGLT2	26 (60.47)
Ejercicio de fuerza	2 (4.65)	Combinación 4 fármacos	24 (55.81)
		Combinación 3 fármacos	18 (41.86)

AOS: apnea obstructiva del sueño; ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide; ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-nepilisina; BB: betabloqueante; CI: cardiopatía isquémica; DAI: desfibrilador automático implantable; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FluA: flutter auricular; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; NYHA: new york heart association; SC: superficie corporal; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TRC: terapia de resincronización cardíaca

**Tabla 11.** Características basales de la muestra.

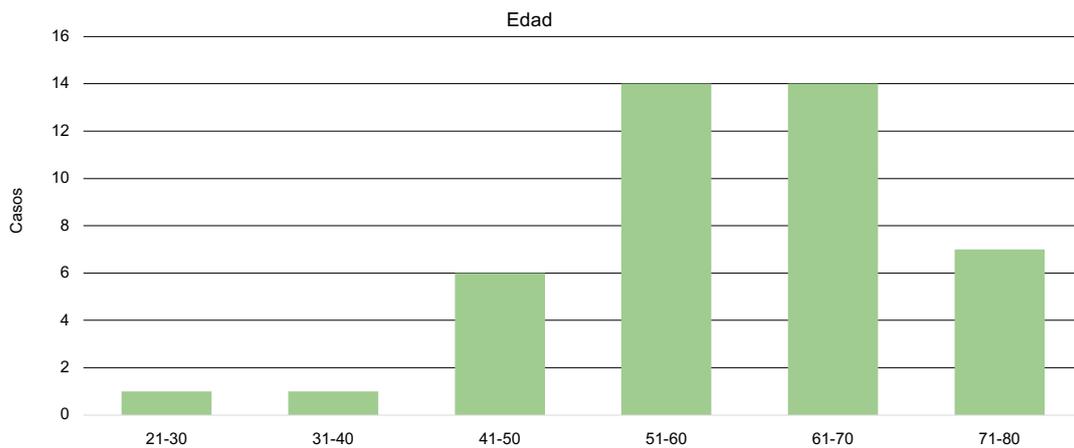
### 2.1. Edad y sexo

La edad media de los pacientes incluidos fue de 59,74 años, con una DS de 11,4 años. La mediana fue de 60 años, la moda de 61 años, la edad mínima

de 30 años y la máxima de 80 años. Los datos de edad se muestran en la Tabla 12. La distribución por edades se representa gráficamente en la figura 9.

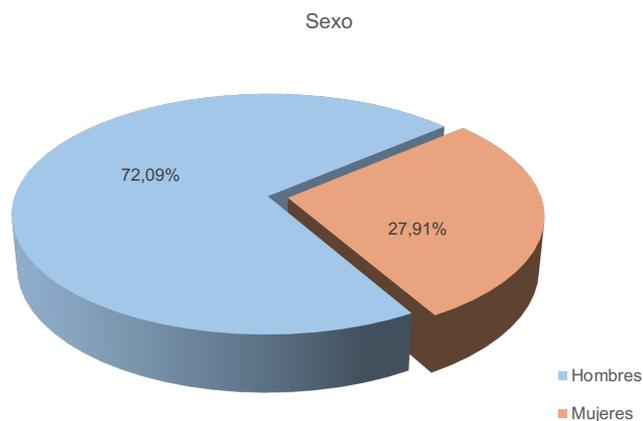
	Media (DS)	Mediana	Moda	Mínima	Máxima
Edad	59.74 (11.4)	60	61	30	80

**Tabla 12.** Edad de la muestra.



**Figura 9.** Edad, histograma de frecuencias.

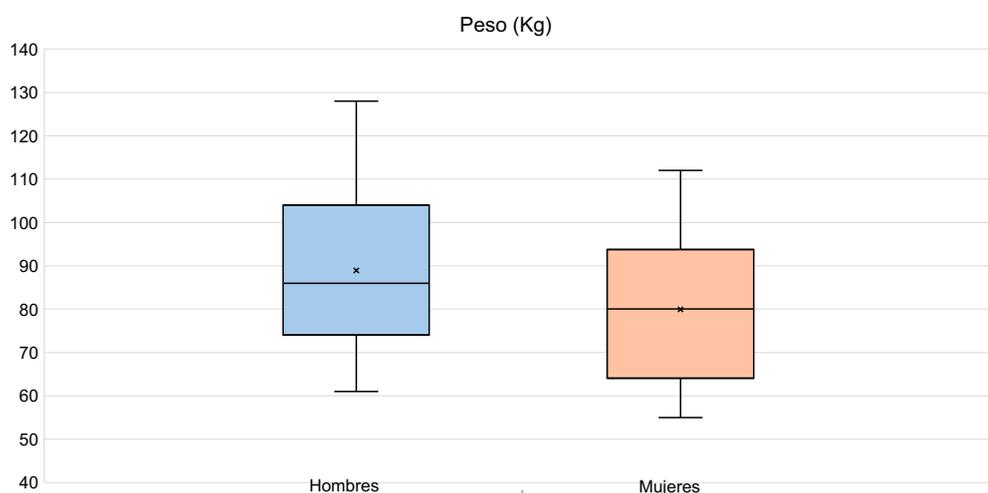
Un total de 31 pacientes (72,09%) fueron varones, mientras que 12 (27,91%) fueron mujeres (figura 10).



**Figura 10.** Distribución de la muestra por sexo, en porcentaje.

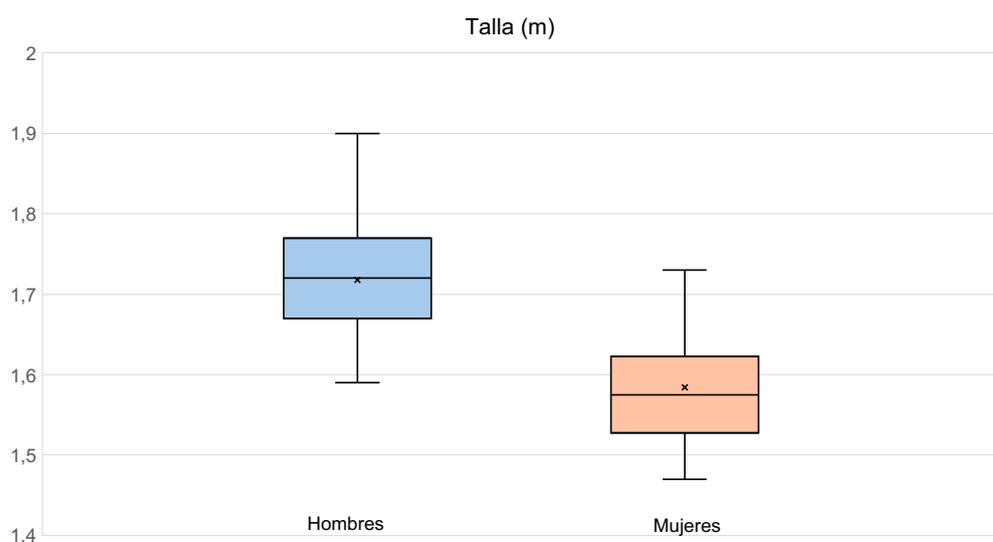
## 2.2. Características antropométricas

El peso medio de los pacientes incluidos fue de 86,39 kg, con una DS de 17,63 kg. En varones, de  $88,9 \pm 17,47$  kg y en mujeres, de  $79,92 \pm 17,05$  kg (figura 11).



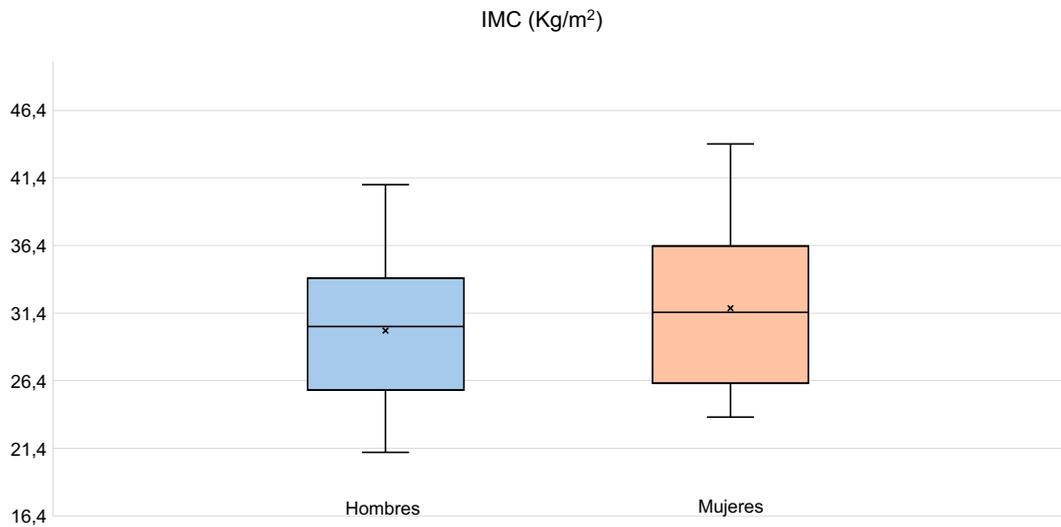
**Figura 11.** Peso (Kg) de la muestra por sexo, media y DS. DS: desviación estándar.

La talla, presentó un valor medio para el total de pacientes incluidos de 1,68 m, con una DS de 0,1 m. En varones, de  $1,72 \pm 0,08$  m y en mujeres, de  $1,58 \pm 0,08$  m (figura 12).



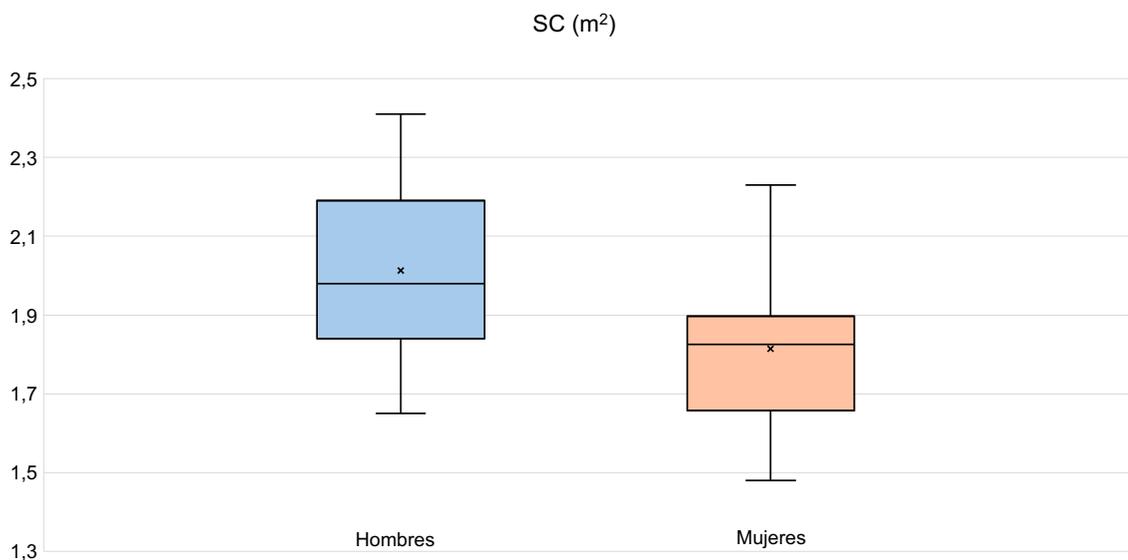
**Figura 12.** Talla (m) de la muestra por sexo, media y DS. DS: desviación estándar.

El IMC promedio de los pacientes incluidos fue de 30,51 kg/m<sup>2</sup> con una DS de 5,17 kg/m<sup>2</sup>. En varones, de 30,01 ± 4,77 kg/m<sup>2</sup> y en mujeres de 31,77 ± 6,13 kg/m<sup>2</sup> (figura 13).



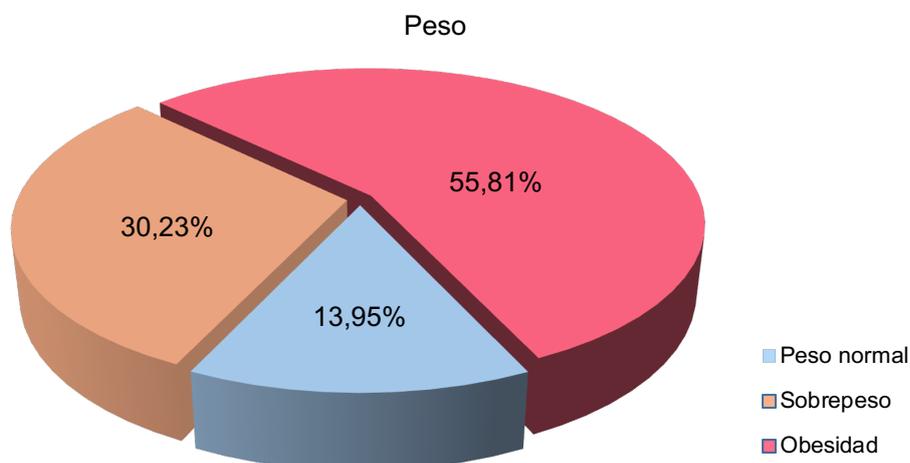
**Figura 13.** IMC (Kg/m<sup>2</sup>) de la muestra por sexo, media y DS. DS: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

La SC media fue de 1,96 m<sup>2</sup> con una DS de 0,23 m<sup>2</sup>. En varones, de 2,01 ± 0,22m<sup>2</sup> y en mujeres de 1,81 ± 0,21 m<sup>2</sup> (figura 14).



**Figura 14.** SC (m<sup>2</sup>) de la muestra por sexo, media y DS. DS: desviación estándar; SC: superficie corporal.

Atendiendo a los valores de IMC, 6 pacientes (13,95%) se ajustaron a los criterios de peso normal, 13 pacientes (30,23%) a los de sobrepeso y 24 pacientes (55,81%) a los de obesidad (figura 15).



**Figura 15.** Distribución de la muestra por IMC, en porcentaje.

### 2.3. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y hábitos tóxicos.

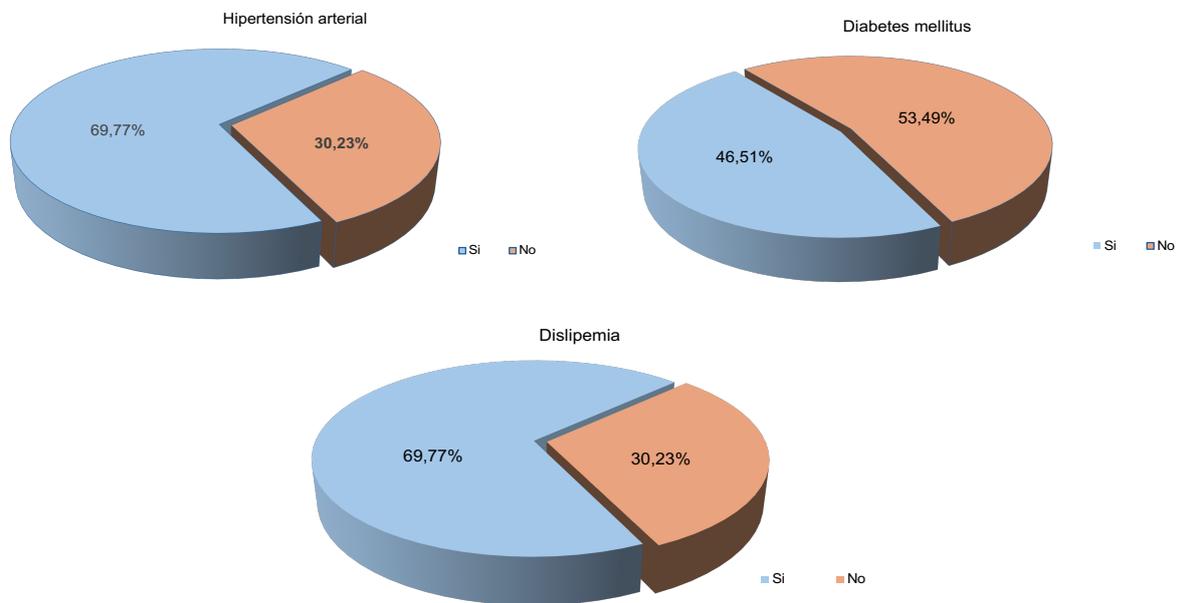
**HTA.** Entre la muestra seleccionada, 30 pacientes (69,77%) presentaban HTA frente a 13 pacientes (30,23%) que no (figura 16).

**DM.** Entre la muestra seleccionada, 20 pacientes (46,51%) presentaban DM frente a 23 pacientes (53,49%) que no (figura 16).

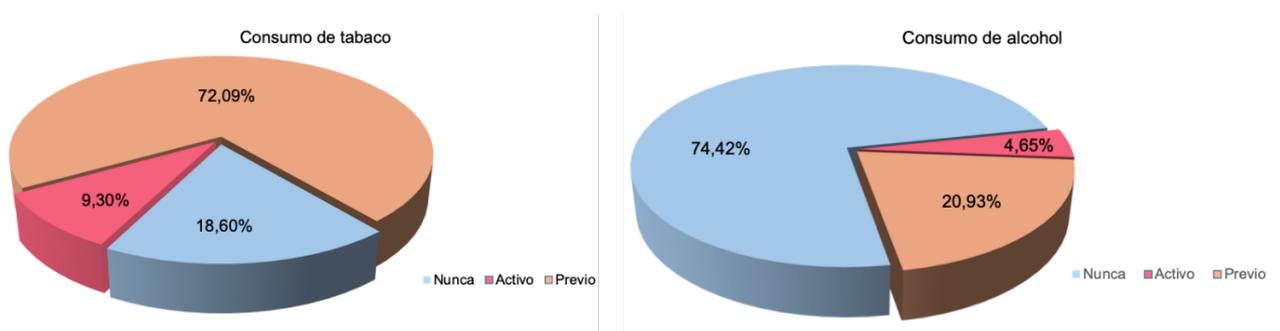
**DLP.** Entre la muestra seleccionada, 30 pacientes (69,77%) presentaban DLP frente a 13 pacientes (30,23%) que no (figura 16).

**CONSUMO DE TABACO.** Entre la muestra del estudio 4 pacientes (9,30%) referían consumo activo de tabaco y 31 pacientes (72,09%) antecedente de consumo previo mientras que 8 pacientes (18,60%) no habían sido fumadores nunca (figura 17).

**CONSUMO DE ALCOHOL.** Entre la muestra del estudio, 2 pacientes (4,65%) presentaban consumo activo de alcohol y 9 pacientes (20,93%) antecedentes de consumo previo. Los restantes 32 pacientes (74,42%) no habían presentado consumo de alcohol (figura 17).



**Figura 16.** DM, HTA y DLP (%), frecuencia en la muestra. DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipemia.



**Figura 17.** Consumo de tabaco y alcohol (%), frecuencia en la muestra.

## 2.4. Enfermedades crónicas y comorbilidades asociadas

**ERC.** 24 de los pacientes (55,81%) presentaban ERC, definida por TFGe < 60 ml/min/m<sup>2</sup> frente a 19 pacientes (44,19%) que no.

**ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.** 4 de los pacientes (9,3%) presentaban antecedente de ictus o AIT frente a 39 paciente (90,7%) que no.

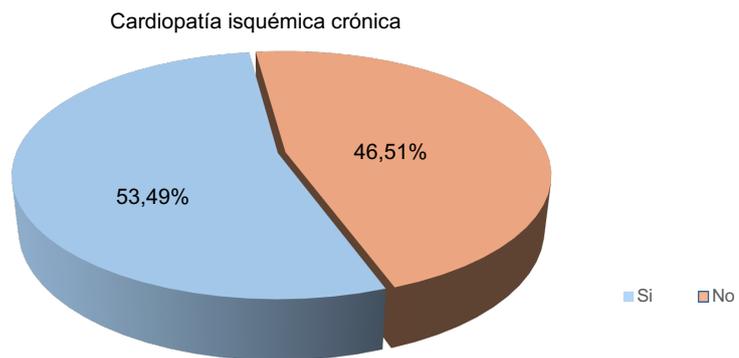
**ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA.** 6 de los pacientes (13,95%) presentaban antecedente de claudicación intermitente o revascularización arterial periférica frente a 37 pacientes (86,05%) que no.

**FA/FLUA.** 11 de los pacientes (25,58%) presentaban diagnóstico previo de FA o FluA paroxístico o permanente, frente a 32 pacientes (74,42%) que no.

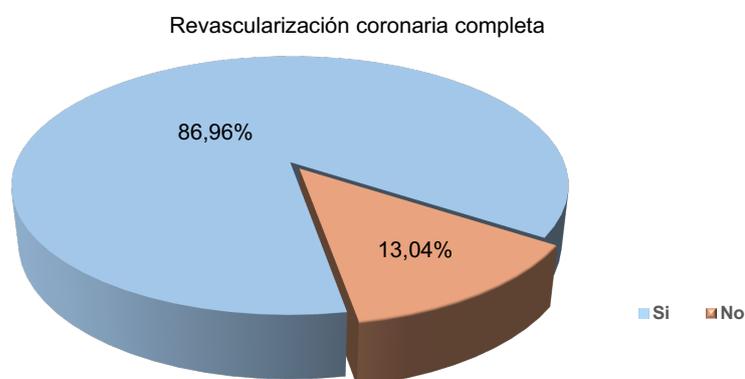
**AOS.** 15 de los pacientes (34,88%) presentaban diagnóstico de AOS frente a 28 pacientes (65,12%) que no.

En la figura 21 se muestra la prevalencia en la muestra de estas enfermedades crónicas y comorbilidades asociadas.

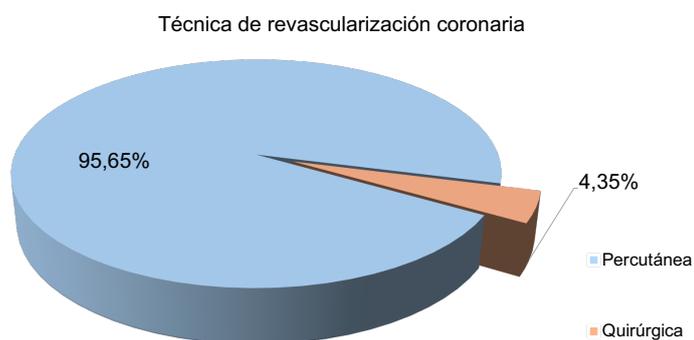
**CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA.** 23 de los pacientes (53,49%) presentaban antecedente de angina de pecho, SCA o revascularización coronaria frente a 20 pacientes (46,51%) que no (figura 18). Entre aquellos pacientes con cardiopatía isquémica crónica, solo en 3 entre los 23 (13,04%) no se había completado la revascularización coronaria frente a los 20 pacientes restantes (86,96%%) en los que sí se había llevado a cabo una revascularización completa (figura 19). Entre los pacientes sometidos a revascularización coronaria, el abordaje había sido percutáneo en 22 de los pacientes (95,65%) mientras que solo en 1 paciente (4,35%) había sido quirúrgico (figura 20).



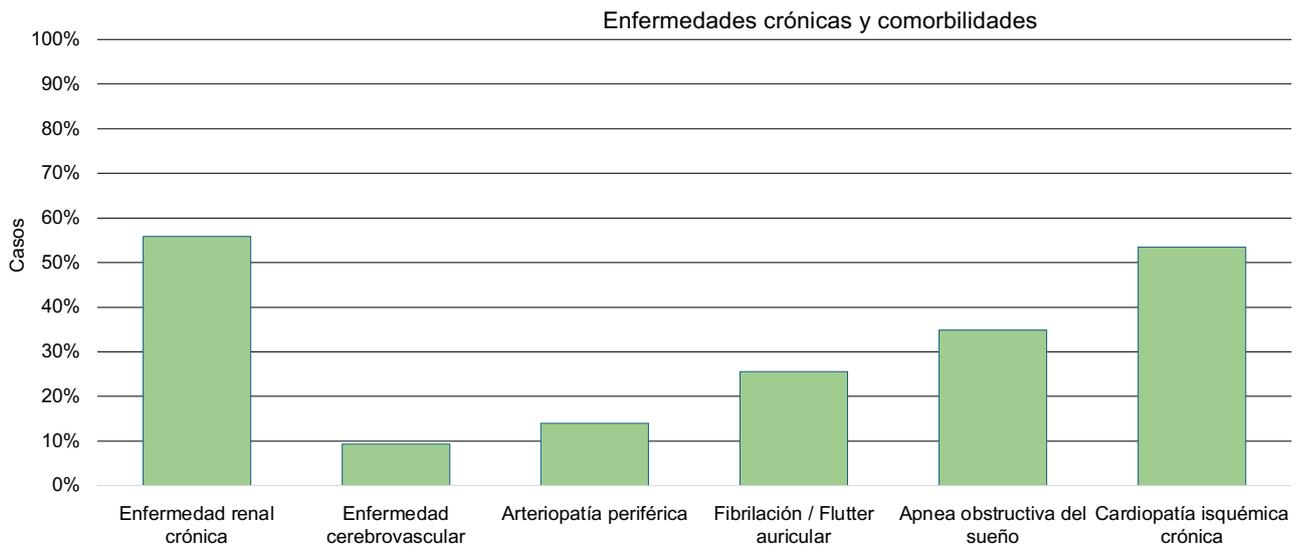
**Figura 18.** Cardiopatía isquémica crónica (%), frecuencia en la muestra.



**Figura 19.** Revascularización coronaria completa (%), frecuencia en la muestra

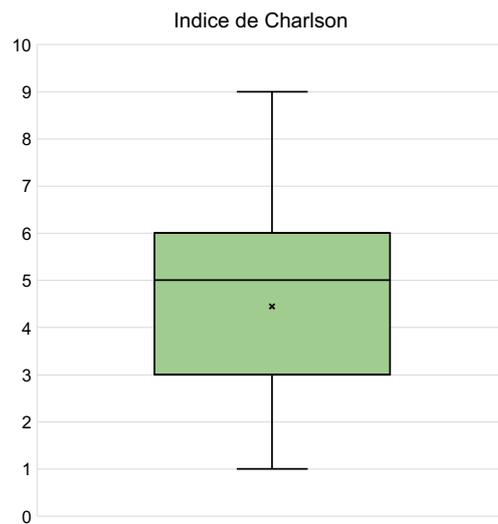


**Figura 20.** Técnica de revascularización coronaria (%).



**Figura 21.** Enfermedades crónicas y comorbilidades asociadas (%), frecuencia en la muestra.

**ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON.** Sus valores presentaron una distribución normal y la puntuación media obtenida fue de 4,67 puntos con una DS de 2,09 para el total de los pacientes. La supervivencia a 10 años estimada para la muestra a partir de este índice fue de 38,82%.



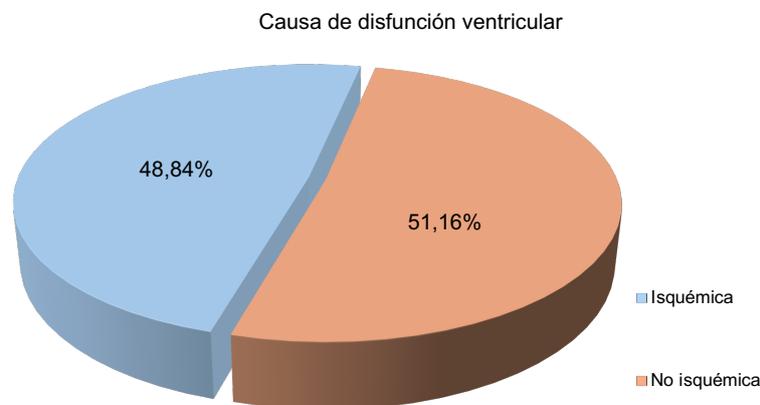
**Figura 22.** Puntuación del índice de Charlson, media y DS. DS: desviación estándar.

## 2.5. Situación y manejo de la insuficiencia cardíaca

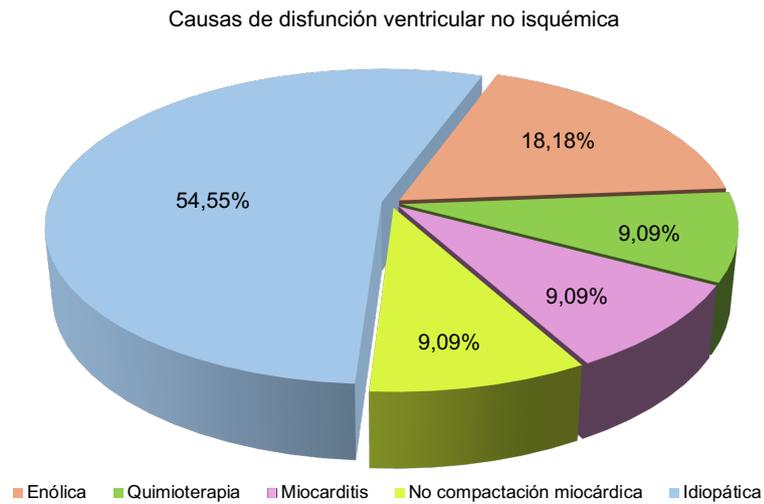
### 2.5.1. Etiología de la disfunción ventricular

Todos los pacientes de la muestra (100%) presentaban IC-FEr. 21 pacientes (48,84%) presentaban IC de causa isquémica, frente a 22 pacientes (51,16%) que presentaban IC de causa no isquémica (figura 23).

Entre los 22 pacientes con disfunción ventricular de causa no isquémica, en 4 pacientes (18,18%) se consideró de etiología enólica, en 2 pacientes (9,09%) secundaria a tratamiento quimioterápico, en otros 2 pacientes (9,09%) secundaria a episodio de miocarditis y en otros 2 pacientes (9,09%) en el seno de no compactación miocárdica. Para los 12 pacientes restantes (54,55%) no se identificó una causa concreta, quedando como idiopática (figura 24).



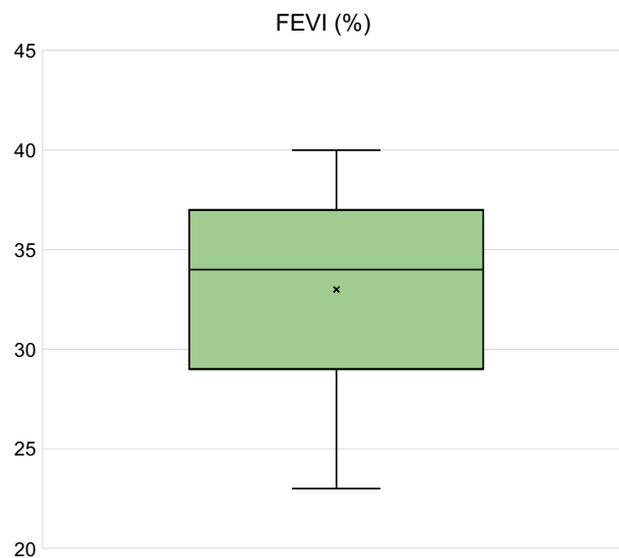
**Figura 23.** Distribución de la causa isquémica o no isquémica de disfunción ventricular, en porcentaje.



**Figura 24.** Distribución de las causas de disfunción ventricular no isquémica, en porcentaje.

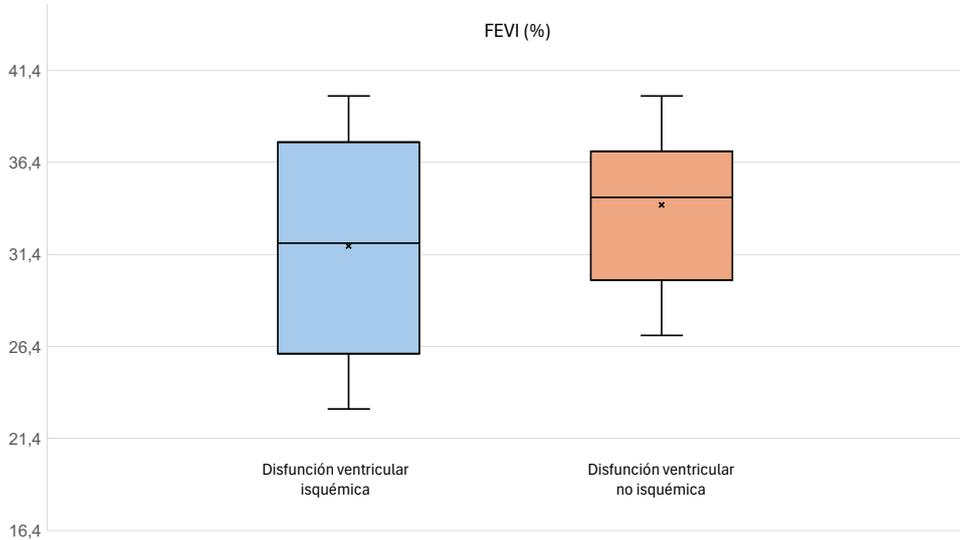
### 2.5.2. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

La FEVI promedio al inicio de los pacientes incluidos en la muestra fue de 33% con una DS de 5,04% (figura 25).



**Figura 25.** FEVI de la muestra, media y DS. DS: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

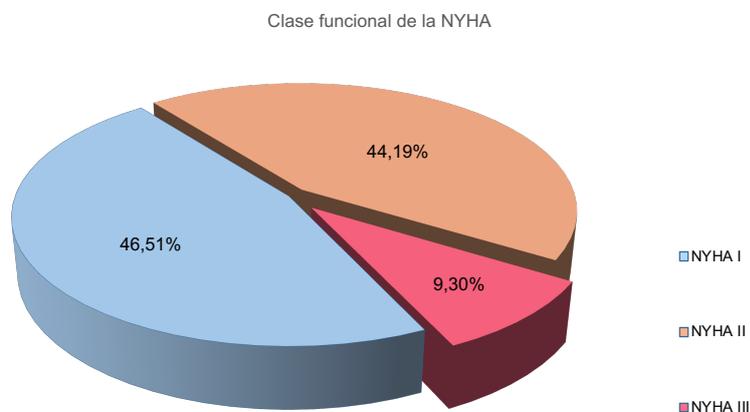
Entre los pacientes con disfunción ventricular de causa isquémica la FEVI fue de  $31,86 \pm 5,87\%$  y entre aquellos de causa no isquémica la FEVI fue de  $34,09 \pm 3,93\%$ . Sin diferencias entre los grupos (figura 26).



**Figura 26.** FEVI de la muestra por causa de la disfunción ventricular, media y DS. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

### 2.5.3. Clase funcional

Respecto a la clase funcional, al momento de la inclusión, 20 pacientes (46,51%) se encontraban en clase I de la NYHA, 19 pacientes (44,19%) en clase de II de la NYHA y 4 pacientes (9,30%) en clase III de la NYHA (figura 27).

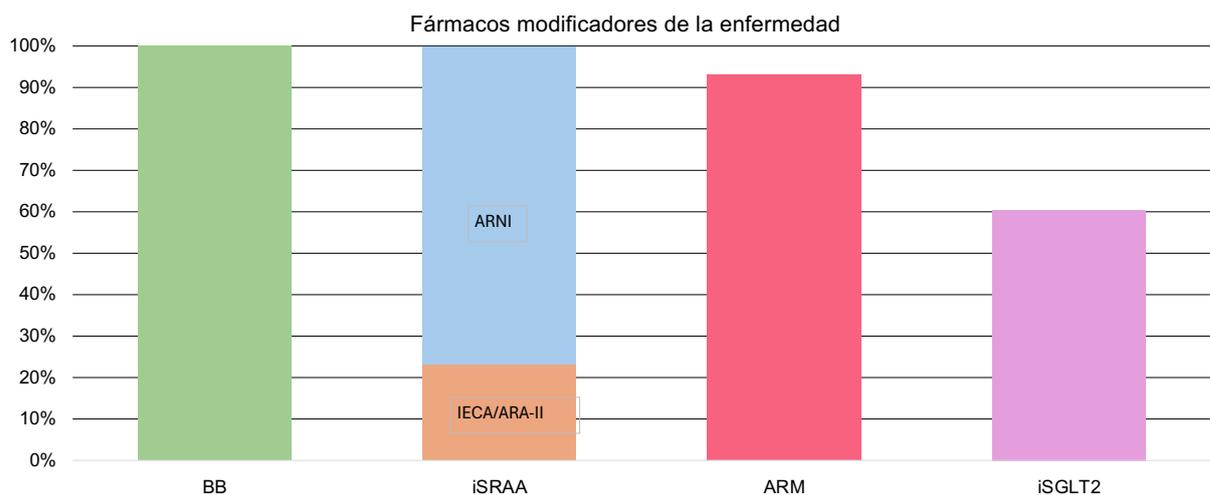


**Figura 27.** Distribución de la muestra por clase funcional de la NYHA, en porcentaje. NYHA: *New York Heart Association*.

## 2.5.4. Tratamientos farmacológicos para el manejo de la insuficiencia cardiaca

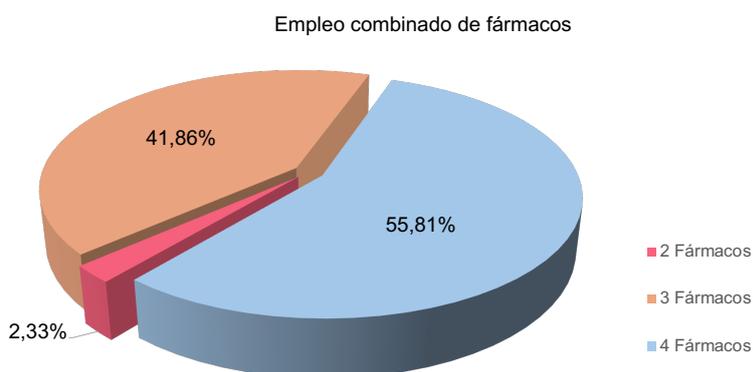
Respecto a los tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la IC-FEr con valor pronóstico y papel modificador de la enfermedad:

Los 43 pacientes (100%) se encontraban en tratamiento con BB. También todos los recibían un fármaco iSRAA: 10 pacientes (23,26% del total), IECA o ARA-II y los 33 pacientes restantes (76,74% del total), ARNI. 40 de los 43 pacientes (93,02%) se encontraban además en tratamiento con un ARM y 26 de los 43 pacientes (60,47%) en tratamiento con un iSGLT2 (figura 28).



**Figura 28.** Empleo de fármacos modificadores de la enfermedad: BB, iSRAA (IECA, ARA-II, ARNI), ARM, iSGLT2 (%), frecuencia en la muestra. ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II, ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide, ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-nepilisin, BB: betabloqueante, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo2.

De los 43 pacientes, 24 (55,81%) se encontraban bajo tratamiento con los 4 fármacos como tratamiento dirigido a la IC-FEr y 18 pacientes (41,86%) con 3 de los fármacos: 2 de ellos (4,65% del total) con una combinación de ARNI/IECA/ARAII + BB + iSGLT2 y los 16 restantes (37,21% del total) con una combinación de ARNI/IECA/ARAII + BB + ARM. Solo 1 paciente (2,33%) recibía únicamente 2 líneas de tratamiento, con IECA y BB (figura 29).

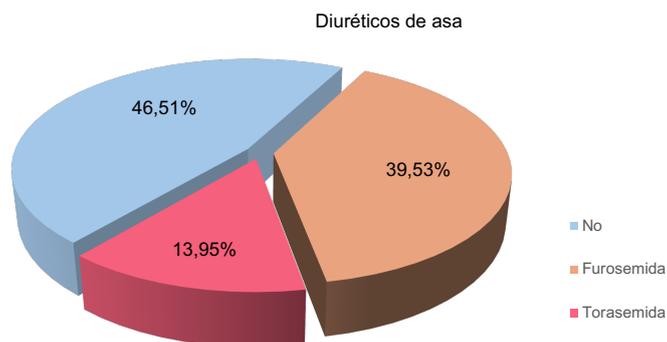


**Figura 29.** Empleo combinado de fármacos modificadores de la enfermedad (%), frecuencia en la muestra.

Adicionalmente, 4 pacientes (9,3%) recibían tratamiento con Ivabradina y 1 paciente (2,33%) tratamiento con Digoxina.

### 2.5.5. Tratamiento farmacológico de la congestión

Para el manejo de la congestión, los únicos fármacos empleados exclusivamente por su papel diurético fueron los diuréticos de asa. 23 de los pacientes (53,49%) recibían tratamiento con los mismos: 17 de los 23 (39,53% del total) con Furosemida y los 6 restantes (13,95% del total) con Torasemida. Los 20 pacientes restantes (46,51%) no tomaban fármacos con función exclusivamente diurética (figura 30).

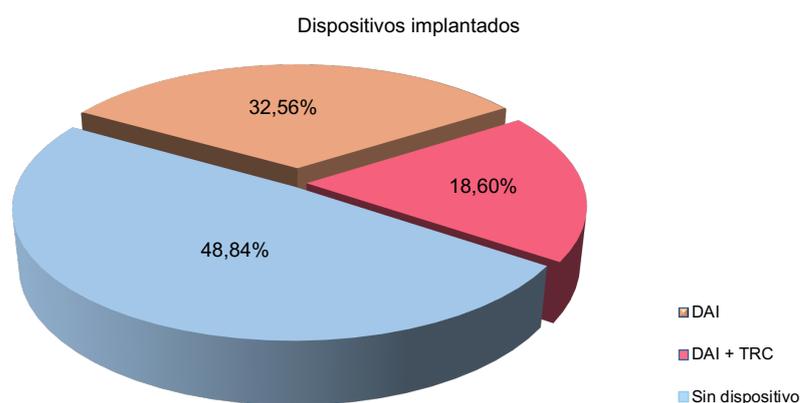


**Figura 30.** Empleo de diuréticos de asa (%), frecuencia en la muestra.

Respecto a las dosis empleadas, la dosis media de Furosemida, entre aquellos que la empleaban, fue de 45,88mg al día, intervalo 20-60 mg al día y la de Torasemida, de 8,33 mg al día, intervalo 5-12,5mg.

### 2.5.6. Dispositivos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

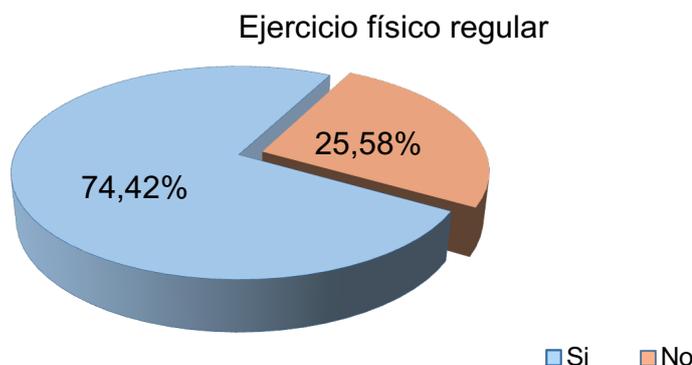
En 22 de los 43 pacientes (51,16%) se había llevado a cabo el implante de DAI. De los 22, en 8 pacientes (18,60% de toda la muestra) DAI-TRC frente a 14 pacientes (32,56% de toda la muestra) que portaban DAI únicamente. Ningún paciente era portador de TRC sin DAI asociado. 21 pacientes (48,83%) no portaban dispositivos relacionados con el tratamiento de la IC (figura 31).



**Figura 31.** Distribución de dispositivos para la IC implantados: DAI y TRC, en porcentaje. DAI: desfibrilador automático implantable, TRC: terapia de resincronización cardíaca.

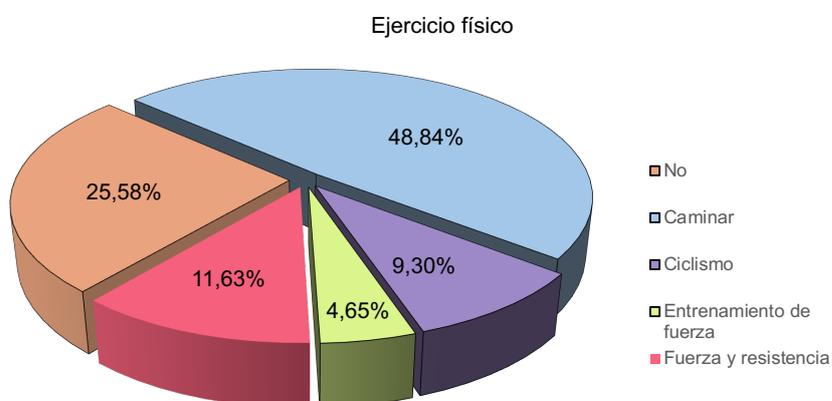
## 2.6. Ejercicio físico declarado

Respecto al ejercicio físico habitual, 11 pacientes (25,58%) declararon no realizar ningún ejercicio físico de forma habitual, frente a 32 pacientes (74,42%) que sí (figura 32).



**Figura 32.** Realización de ejercicio físico regular (%), frecuencia en la muestra.

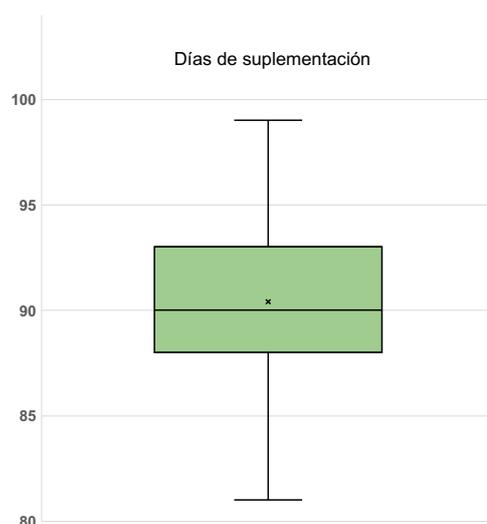
Entre los que sí realizaban actividad física de forma regular según lo establecido - al menos 3 sesiones de al menos 30 minutos a la semana -, 25 realizaban únicamente ejercicio de resistencia: 19 pacientes (44,19% del total) salían a caminar y 6 pacientes (13,95% del total) practicaban ciclismo en exterior o en bicicleta estática. Los 7 pacientes restantes realizaban con regularidad entrenamiento de fuerza, 2 pacientes (4,65% del total) como única actividad y 5 pacientes (11,63% del total), combinando entrenamiento de fuerza y ejercicio de resistencia (figura 33).



**Figura 33.** Ejercicio físico declarado (%), frecuencia en la muestra.

### 3. Adherencia a la intervención

El cumplimiento de la suplementación indicada y proporcionada durante el periodo de intervención fue correcto. Con la revisión del calendario de tomas y la devolución de las dosis no ingeridas, se pudo constatar un cumplimiento de la suplementación de  $90,40 \pm 4,67$  días para un periodo previsto de suplementación de 90-100 días - tiempo transcurrido entre visita inicial y final - (figura 34).



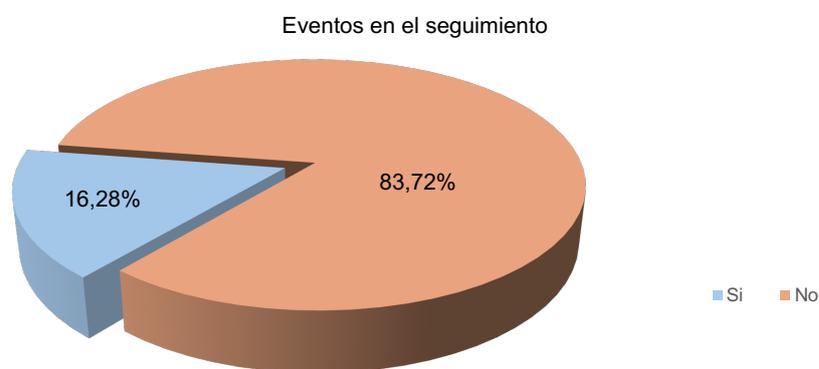
**Figura 34.** Días de suplementación de la muestra, media y DS. DS: desviación estándar.

### 4. Eventos adversos y eventos en el seguimiento

Durante la intervención, 3 de los 46 pacientes incluidos en la muestra inicial (6,52%) fueron excluidos del estudio por motivos no relacionados con el mismo o con la suplementación. Se concluyó el análisis para los 43 pacientes restantes que completaron el protocolo preestablecido.

Ningún paciente reportó EA de interés en aparente relación con la intervención.

Entre los 43 pacientes que completaron el estudio, durante un periodo de seguimiento de 12 meses desde el momento de la conclusión del periodo de suplementación, no falleció ningún paciente, 7 pacientes (16,28%) presentaron episodios de descompensación de IC, incluyendo tanto aquellos que requirieron ingreso hospitalario como los que requirieron únicamente ajuste de terapia ambulatoria. En todos los casos, la descompensación estuvo, aparentemente precipitada por factores no relacionados con la intervención: infecciones, arritmias o incumplimiento terapéutico (figura 35).



**Figura 35.** Eventos en el seguimiento (%), frecuencia en la muestra.

## 5. Resultados analíticos

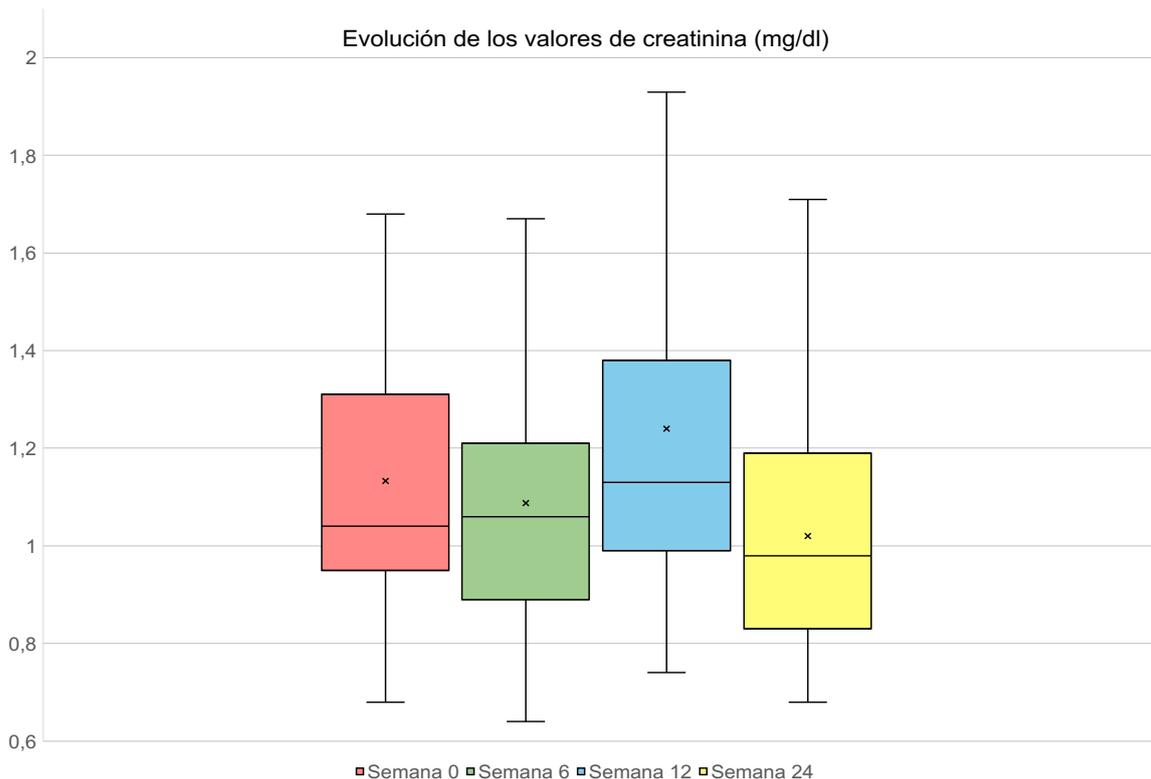
### 5.1. Función renal

Entre todas las determinaciones analíticas, destacan en primer lugar aquellas relacionadas con la función renal.

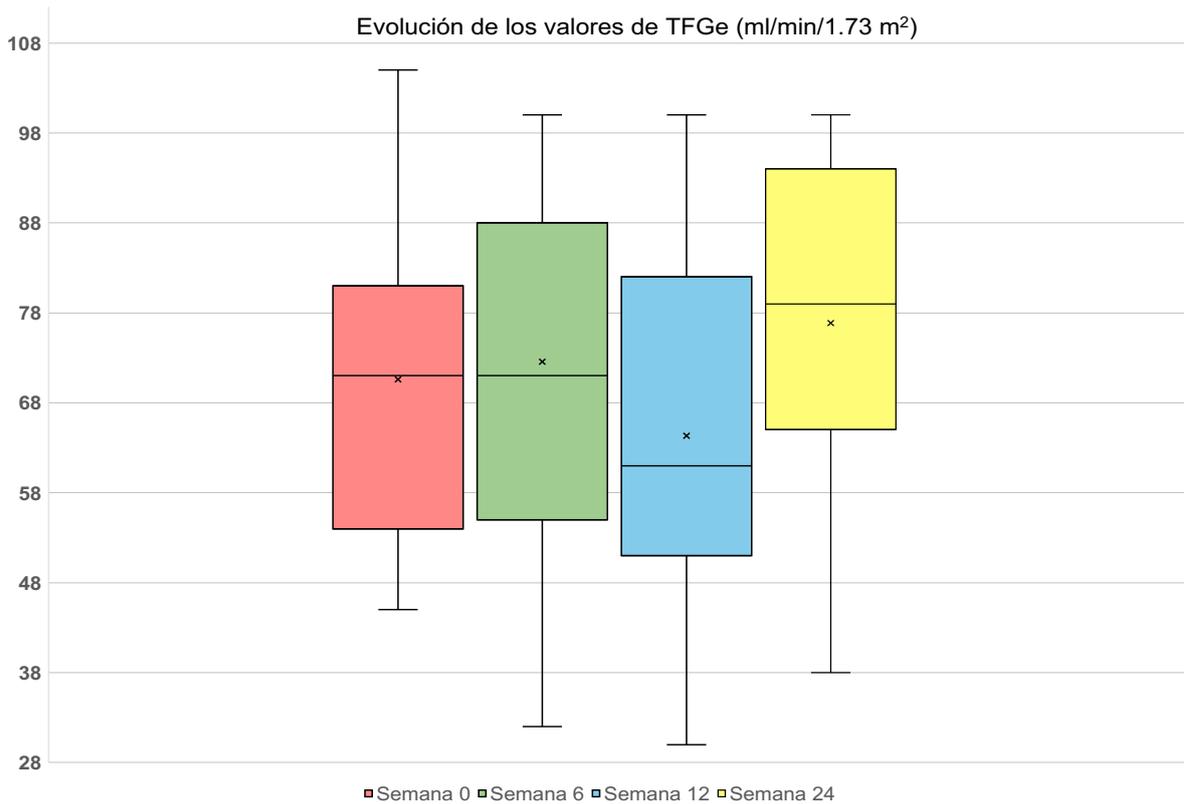
Los valores de creatinina determinados en los diferentes controles - semanas 0,6,12 y 24 - se recogen en la tabla 13. En esta misma tabla se recogen los valores de urea y TFGe en cada uno de esos momentos.

Ni el valor de creatinina determinado ni el de FG estimado a partir de la misma en la semana 0 sufrieron una variación significativa en el control

realizado en la semana 6, pero sí al término del periodo de suplementación. En la semana 12: se constató un aumento de la concentración de creatinina de  $0,13 \pm 0,23$  mg/dl y una reducción de la TFGe de  $6,23 \pm 11,80$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ambos resultaron estadísticamente significativos -  $p=0,003$  -. En la analítica de control realizada en el seguimiento - semana 24 -, se observó una reducción del valor de creatinina respecto al basal de  $0,09 \pm 0,18$  mg/dl y un aumento del FG de  $6,27 \pm 11,97$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> que también resultaron estadísticamente significativos -  $p=0,003$  y  $p= 0,004$ , respectivamente - (figuras 36 y 37). Los valores de urea se redujeron discretamente de forma estadísticamente significativa durante la intervención - semana 6 - respecto al inicio - semana 0 - , pero retornaron a niveles similares a los basales al terminar y en el seguimiento tras la misma - semanas 12 y 24 -.



**Figura 36.** Evolución de los valores de creatinina (mg/dl) durante y tras la intervención, media y DS. DS: desviación estándar.



**Figura 37.** Evolución de los valores de TFGe (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) durante y tras la intervención, media y DS. DS: desviación estándar; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

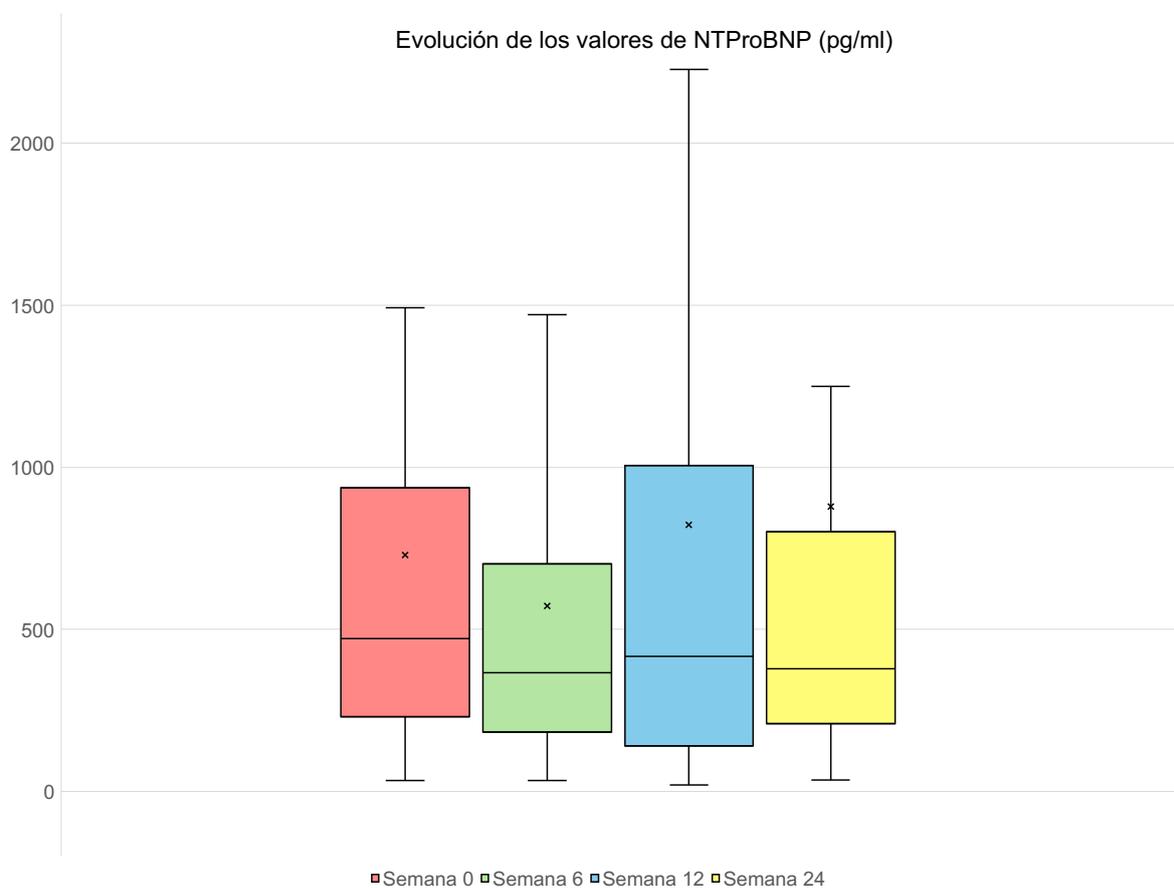
En la tabla 14 se recogen los cambios acontecidos en cada uno de estos parámetros en las sucesivas determinaciones respecto a los valores basales junto con el valor de  $p$  para los cambios observados

## 5.2. Parámetros de congestión

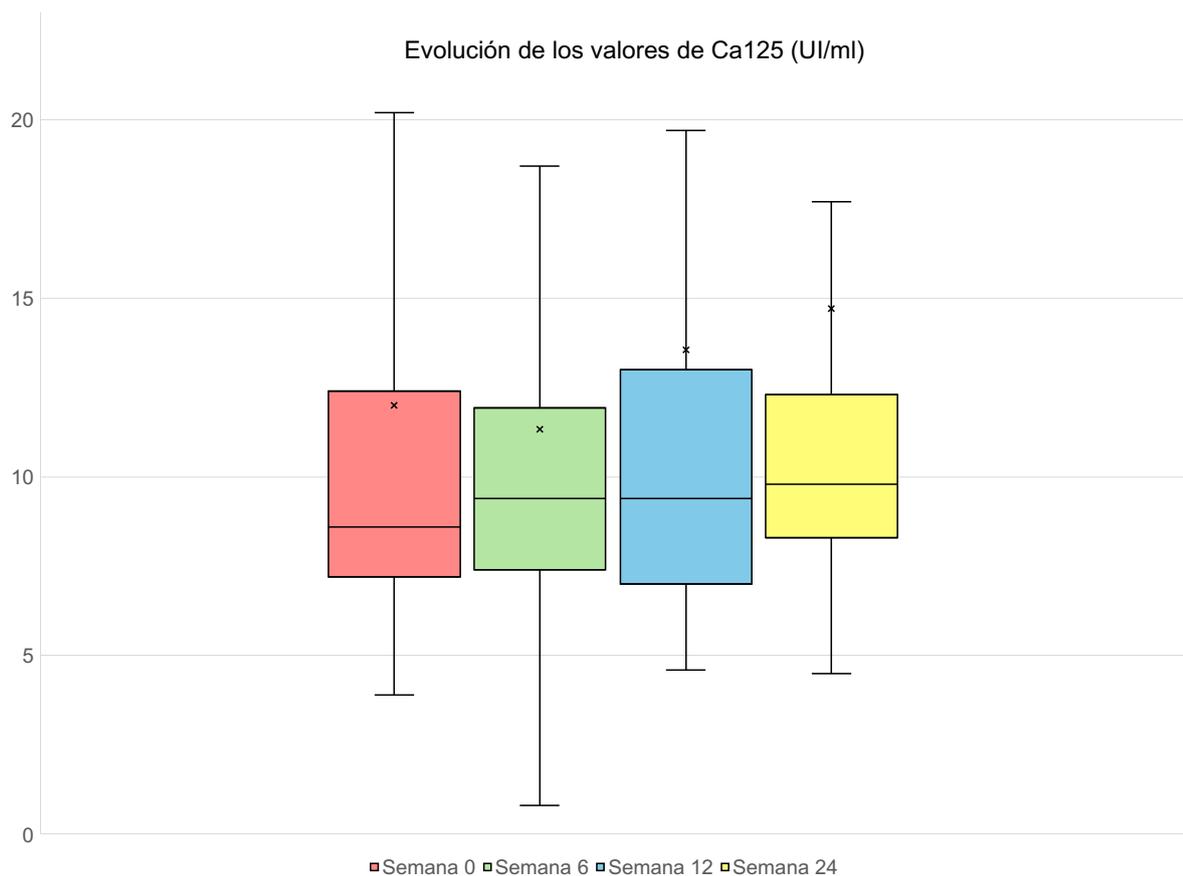
El otro conjunto de variables analíticas de gran interés lo constituyen valores relacionados con la congestión, tanto intravascular como extravascular.

También en la tabla 13 se recogen los valores de NTProBNP y Ca125 determinados en los diferentes controles realizados - semanas 0, 6, 12 y 24 -.

El valor de NTProBNP sufrió un cambio que alcanzó la significación estadística al inicio de la intervención, con una reducción de  $157,13 \pm 287,61$  pg/ml en la semana 6 respecto a la semana 0, pero con restablecimiento de valores similares a los basales al fin de la intervención y en el control realizado tras concluir la misma, sin cambios estadísticamente significativos en estas determinaciones respecto al nivel basal. El valor de Ca125 no varió sustancialmente entre las diferentes determinaciones llevadas a cabo en los distintos momentos del estudio (Figuras 38 y 39, y tabla 14).



**Figura 38.** Evolución de los valores de NTProBNP (pg/ml) durante y tras la intervención, media y DS. DS: desviación estándar; NTProBNP: pro-hormona N-terminal del BNP.



**Figura 39.** Evolución de los valores de Ca125 (UI/ml) durante y tras la intervención, media y DS. Ca125: antígeno de cáncer 125; DS: desviación estándar.

	<b>Semana 0 media (DS)</b>	<b>Semana 6 media (DS)</b>	<b>Semana 12 media (DS)</b>	<b>Semana 24 media (DS)</b>
<b>Creatinina</b>	1.11 (0.25)	1.09 (0.27)	1.24 (0.36)	1.02 (0.24)
<b>TFGe</b>	70.58 (16.87)	72.56 (18.63)	64.35 (19.45)	76.86 (18.38)
<b>Urea</b>	40.58 (12.17)	39.21 (11.63)	40.91 (13.06)	39.93 (13.42)
<b>NTProBNP</b>	729.40 (698.10)	572.26 (581.40)	822.58 (984.25)	879.47 (1254.95)
<b>Ca-125</b>	12 (10.09)	11.45 (6.79)	13.56 (15.26)	14.70 (17.77)

Ca-125: antígeno de cáncer 125; DS: desviación estándar; NTProBNP: pro-hormona N-terminal del BNP; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

**Tabla 13.** Valores de creatinina (mg/dl), urea (mg/dl), TFGe (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), NTProBNP (pg/ml) y Ca125 (UI/ml) durante y tras la intervención. Semanas 0, 6, 12 y 24.

	Semana 0 media (DS)	Semana 6 vs. 0		Semana 12 vs. 0		Semana 24 vs. 0	
		Cambio media (DS)	p valor	Cambio media (DS)	p valor	Cambio media (DS)	p valor
<b>Creatinina</b>	1.11 (0.25)	-0.02 (0.17)	0.189	0.13 (0.23)	0.003	-0.09 (0.18)	0.003
<b>TFGe</b>	70.58 (16.87)	1.97 (10.60)	0.267	-6.23 (11.80)	0.003	6.27 (11.97)	0.004
<b>Urea</b>	40.58 (12.17)	-1.37 (9.08)	0.42	0.32 (10.87)	0.88	-0.65 (10.30)	0.288
<b>NTProBNP</b>	729.40 (698.10)	-157.13 (287.61)	0.001	93.18 (689.71)	0.285	50.00 (890.00)	0.183
<b>Ca-125</b>	12 (10.09)	-0.69 (4.39)	0.70	1.55 (14.79)	0.92	2.70 (17.76)	0.21

Ca-125: antígeno de cáncer 125; DS: desviación estándar; NTProBNP: pro-hormona N-terminal del BNP; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

**Tabla 14.** Cambio de los valores de creatinina (mg/dl), urea (mg/dl), TFGe (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), NTProBNP (pg/ml) y Ca125 (UI/ml) durante y tras la intervención. Semanas 0, 6, 12 y 24.

### 5.3. Otros parámetros analíticos

El valor del resto de parámetros analíticos determinados antes de iniciar la suplementación y su evolución en el control realizado tras el término de la misma respecto a sus valores basales se recoge en la Tabla 15.

Respecto a parámetros relacionados con la función hepática, la bilirrubina aumentó en  $0,09 \pm 0,19$  mg/dl y la AST se redujo en  $3,6 \pm 7,93$  U/l en los análisis de control tras el final de la intervención respecto a los basales. Estos cambios, si bien resultaron estadísticamente significativos, son poco relevantes clínicamente y no se relacionaron con otros hallazgos.

Algo similar se observó con otros parámetros que presentaron discretas variaciones tras la intervención respecto a los valores determinados al inicio que resultaron estadísticamente significativas más allá de las hipótesis previstas y que requerirían un estudio dirigido para confirmar su significado.

	Basal (semana 0) media (DS)	Control (semana 24) media (DS)	Semana 24 vs. Semana 0	
			Cambio media (DS)	p valor
Ácido úrico (mg/dl)	5.8 (1.68)	5.42 (1.86)	-0.37 (1.02)	0.013
Na (mEq/l)	141.74 (3.5)	140.77 (2.80)	-0.97 (2.69)	0.026
K (mEq/l)	4.73 (0.55)	4.64 (0.44)	-0.09 (0.51)	0.175
Hierro (mcg/dl)	75.72 (30.97)	77.35 (26.95)	1.62 (27.89)	0.65
Ferritina (ng/ml)	160.70 (228.27)	138.40 (168.74)	-22.30 (89.08)	0.006
Transferrina (mg/dl)	275.58 (48.63)	277.28 (49.89)	1.69 (30.97)	0.488
IST (%)	19.99 (9.26)	20.28 (9.00)	0.29 (7.92)	0.986
AST (U/l)	23.98 (16.72)	20.37 (10.65)	-3.6 (7.93)	0.003
ALT (U/l)	21.72 (14.39)	19.88 (8.96)	-1.83 (9.63)	0.348
Bilirrubina (mg/dl)	0.46 (0.23)	0.55 (0.29)	0.09 (0.19)	0.005
FAL (U/l)	80.12 (34.81)	76.88 (32.24)	-3.23 (12.62)	0.131
GGT (U/l)	48.40 (142.79)	48.49 (147.44)	0.09 (22.6)	0.955
LDH (U/l)	201.05 (42.53)	194.65 (44.94)	-124.16 (51.27)	0.161
PCR (mg/dl)	0.50 (0.9)	0.32 (0.59)	-0.17 (1.04)	0.750
cTotal (mg/dl)	146.0 (39.99)	145.88 (41.02)	-0.12 (18.91)	0.861
cHDL (mg/dl)	46.47 (12.27)	45.63 (11.63)	-0.83 (6.55)	0.317
cLDL (mg/dl)	66.37 (31.77)	73.56 (34.31)	7.19 (19.13)	0.014
TGs (mg/dl)	173.93 (87.63)	139.47 (69.98)	-34.46 (71.78)	0.004
HbA1c (%)	6.21 (1.05)	6.27 (0.97)	0.07 (0.45)	0.106
Hb (g/dl)	14.18 (1.73)	14.40 (1.79)	0.22 (0.86)	0.073
Hematocrito (%)	41.57 (7.51)	42.33 (4.93)	0.75 (6.07)	0.798
Plaquetas (n*1000/mcl)	245.12 (58.19)	236.56 (55.12)	-8.56 (38.10)	0.133
TSH	2.03 (0.96)	2.33 (1.16)	0.30 (0.99)	0.035

ALT: Alanina transaminasa; AST: Aspartato transaminasa; cHDL: colesterol HDL; cLDL: colesterol LDL; CT: colesterol total; DS: desviación estándar; FAL: Fosfatasa alcalina; GGT: Gamma-glutamil transferasa; Hb: hemoglobina; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; IST: índice de saturación de transferrina; K: potasio; LDH: Lactato deshidrogenasa; Na: sodio; PCR: PCR: Proteína C reactiva ultrasensible; TG: triglicéridos; TSH: Hormona estimulante tiroidea

**Tabla 15.** Resultados analíticos en la visita inicial y final.

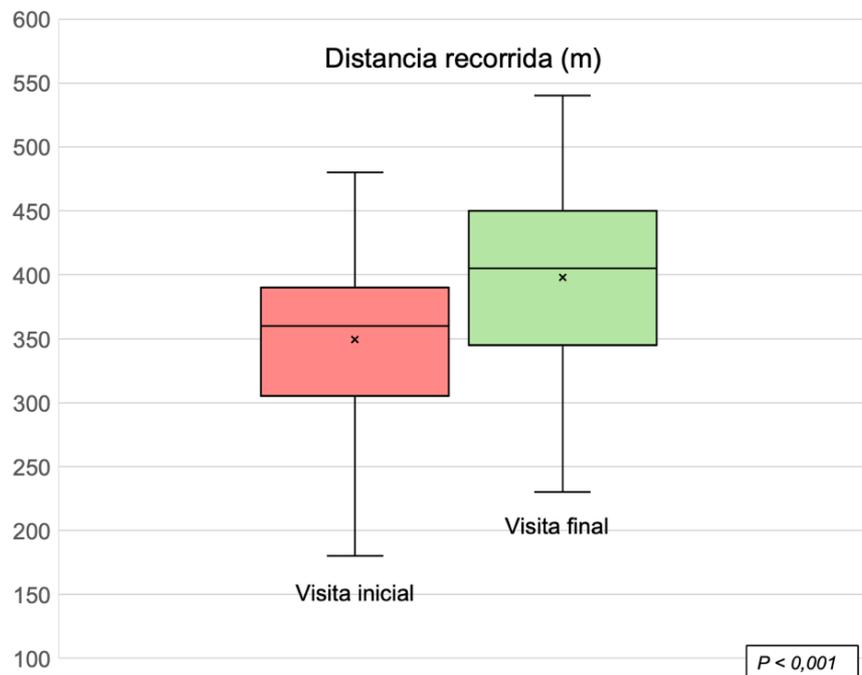
## 6. Capacidad funcional: test de la marcha de 6 minutos

De los 43 pacientes, 42 (97,67%) realizaron el TM6M antes y después del periodo de intervención. 1 paciente no realizó el TM6M en la visita final.

### 6.1. Distancia recorrida

En la prueba inicial, la distancia recorrida por los pacientes fue de 349,42 m con una DS de 72,02 m mientras que, en la prueba final, la distancia recorrida fue de 398,10 m con una DS de 72,38 m. Se observó así, mediante prueba de

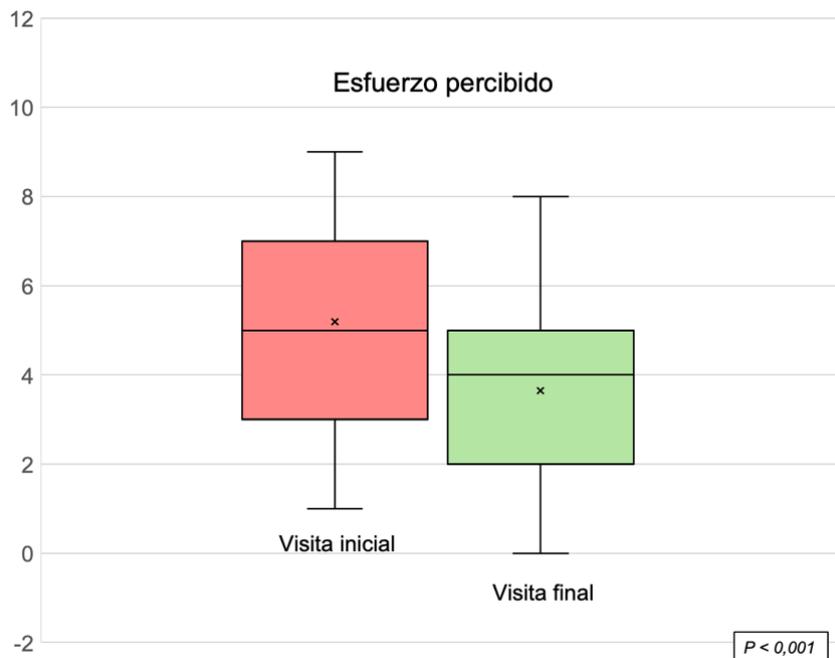
Wilcoxon para datos apareados, un incremento estadísticamente significativo de  $48,69 \pm 32,76$  m ( $p < 0,001$ ). Se obtuvo, además para esta variación un valor Z de -5,52, que refuerza la significación muy poco probablemente atribuible al azar de este cambio (Figura 40).



**Figura 40.** Distancia recorrida en el TM6M (m) en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

## 6.2. Esfuerzo percibido

Se cuantificó el esfuerzo percibido durante la realización de la prueba con la puntuación en escala de Borg de 0 a 10 puntos. En la prueba inicial, se obtuvo una puntuación media de 5,21 puntos con una DS de 2,18 puntos; en la prueba final, la puntuación media fue de 3,64 puntos con una DS de 2,12 puntos. Se observó, mediante prueba de Wilcoxon para datos apareados, una reducción estadísticamente significativa de  $1,57 \pm 1,73$  puntos ( $p < 0,001$ ). Del mismo modo, se obtuvo para esta variación un valor Z notable, de -4,47 (Figura 41).

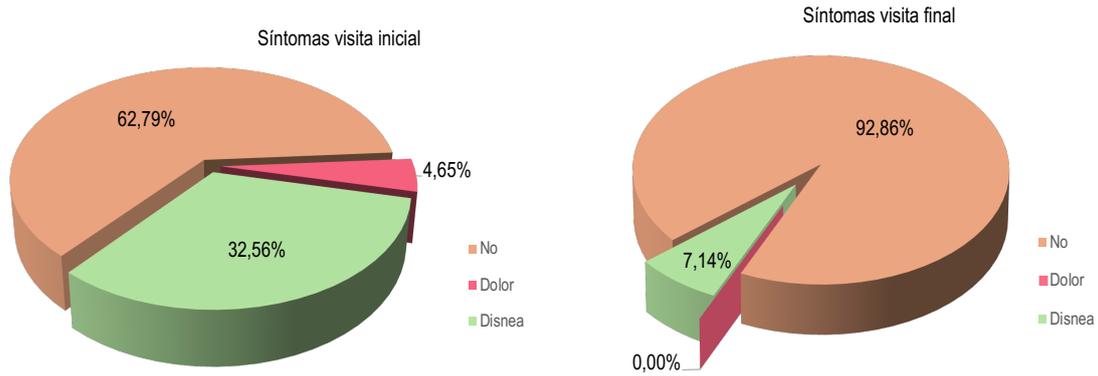


**Figura 41.** Esfuerzo percibido durante el TM6M por puntuación en escala de Borg en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

### 6.3. Síntomas durante la prueba

En la prueba inicial, 16 de los 43 pacientes refirieron síntomas durante la realización de la misma: 2 pacientes (4,65%) presentaron dolor torácico y 14 pacientes (32,56%) presentaron disnea. Ningún paciente sufrió un síncope o mareo.

En la prueba final, ningún paciente presentó dolor torácico, aunque este cambio no supuso una variación estadísticamente significativa. Solo 3 de los 42 pacientes (7,14%) refirieron disnea. El cambio entre estas pruebas que sí resultó estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ) para una reducción de los síntomas (Figura 42).



**Figura 42.** Síntomas desencadenados durante el TM6M en la visita inicial y final, en porcentaje. TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

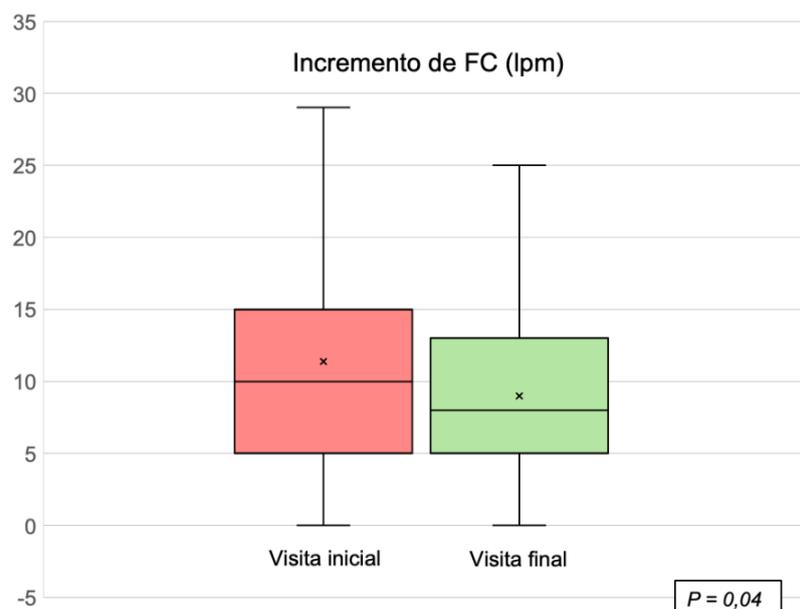
#### 6.4. Respuesta al ejercicio

Se calculó qué incremento de la FC supuso el esfuerzo realizado durante la realización del TM6M. Se determinó el incremento de la FC ocurrido durante la prueba - FC al concluir los 6 minutos frente a FC basal antes de iniciar la marcha -. La prueba inicial, supuso un incremento de la FC de  $11,64 \pm 8,11$  lpm; en la prueba final, el incremento de FC acontecido fue de  $9,21 \pm 5,84$  lpm.

El incremento de la FC exigido para la realización de la prueba se redujo en la prueba final respecto a la inicial en  $2,43 \pm 8,66$  lpm, suponiendo una reducción de la misma estadísticamente significativa -  $p=0,04$ . (Figura 43).

La SatO<sub>2</sub> en la prueba inicial fue de  $96,19 \pm 1,93$  % al inicio y de  $95,7 \pm 1,95$  % al término. En la prueba final, la SatO<sub>2</sub> promedio fue de  $96,76 \pm 1,6$  % al iniciar y de  $96 \pm 1,35$  % al terminar. No se detectaron variaciones superiores al 1% en ningún paciente durante la prueba.

En la Tabla 16 se recogen los valores para cada uno de los parámetros en la visita inicial y final y la variación de los mismos cuando corresponde.



**Figura 43.** Incremento de la FC (lpm) durante el TM6M en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; FC: frecuencia cardiaca, TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

	Basal (semana 0) media (DS)	Final (semana 12) media (DS)	Cambio media (DS)	p valor
Distancia recorrida (m)	349.42 (72.02)	398.10 (72.38)	48.69 (32.76)	<0.001
FC inicial (lpm)	84 (9.03)	82 (8.62)		
FC final (lpm)	95.37 (10.90)	91.21 (10.69)		
Incremento de FC (lpm)	11.64 (8.11)	9.21 (5.84)	-2.43 (8.66)	0.04
SatO2 inicial (%)	96.19 (1.93)	96.76 (1.60)		
SatO2 final (%)	95.7 (1.95)	96 (1.35)		
Esfuerzo percibido	5.21 (2.18)	3.64 (2.12)	-1.57 (1.73)	<0.001
Dolor torácico (n)	2	0		
Disnea (n)	14	3		
Síncope o mareo (n)	0	0		

DS: desviación estándar; FC: frecuencia cardiaca; SatO2: saturación de oxígeno.

**Tabla 16.** Resultados del TM6M en la visita inicial y final. TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

## 7. Calidad de vida: cuestionario KCCQ

Los 43 pacientes (100%) cumplimentaron adecuadamente el cuestionario de calidad de vida *KCCQ* tanto en visita inicial - semana 0 -, como en la final, - semana 12 -. Ninguno presentó dificultades o limitaciones para cumplimentarlo de forma autónoma dedicando el tiempo necesario en cada caso.

Se recogieron las respuestas para cada una de las 15 cuestiones que constituyen el *KCCQ* y que valoran un total de 23 aspectos. Se calculó, a partir de la puntuación para cada respuesta respecto a la máxima posible para la misma, una puntuación de dicha cuestión en una escala de orden 100.

### 7.1. Resultados por dominios

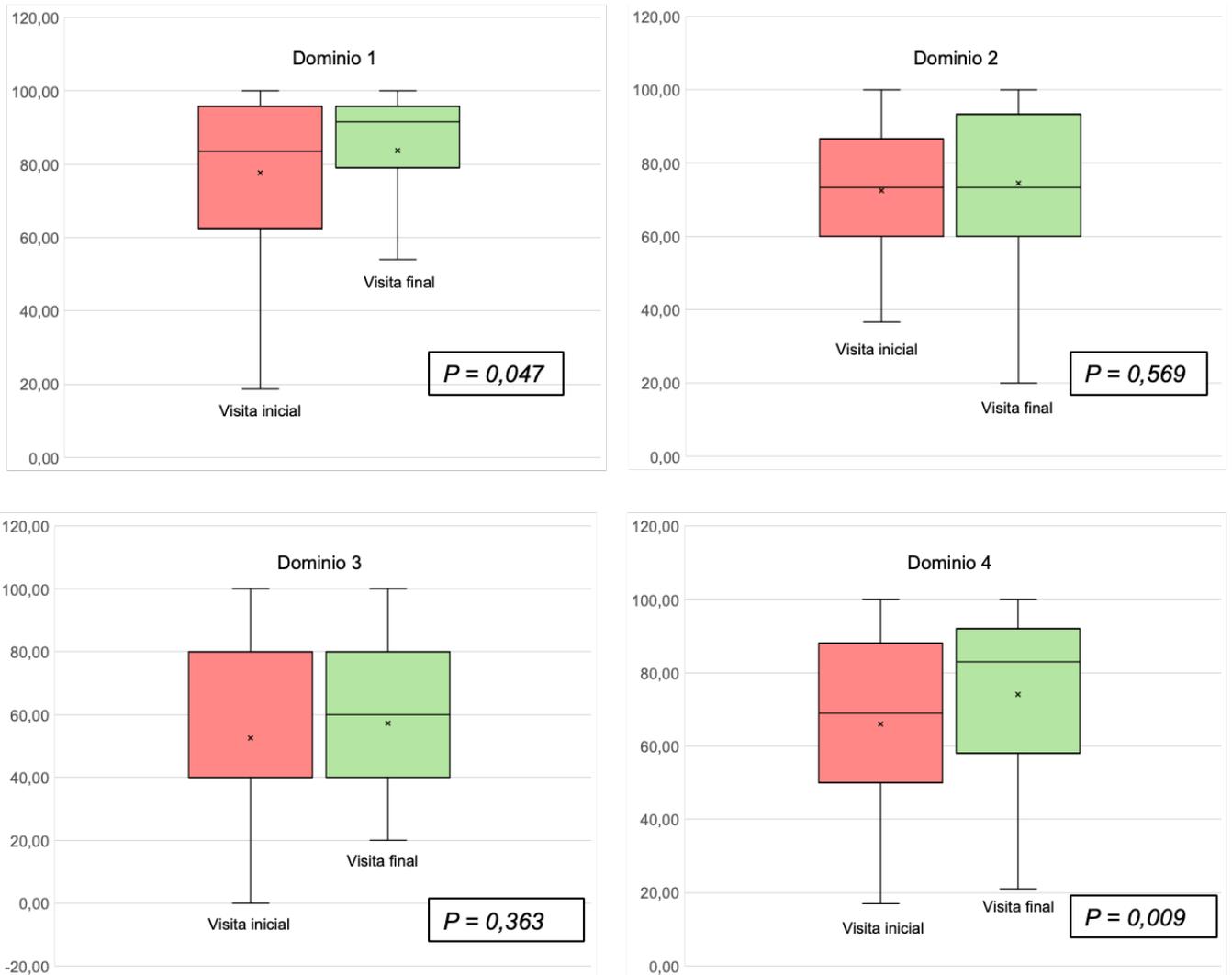
A partir del valor sobre 100 puntos obtenido para cada una de las 15 cuestiones, se determinó la puntuación asignada a cada uno de los 7 dominios.

En la tabla 17 se recogen los resultados obtenidos antes y después del periodo de suplementación para cada uno de los dominios, así como el cambio acontecido y su valor  $p$ . En la figura 44 se ilustran los valores promedios para cada uno de los dominios en las dos determinaciones: semana 0 y semana 12.

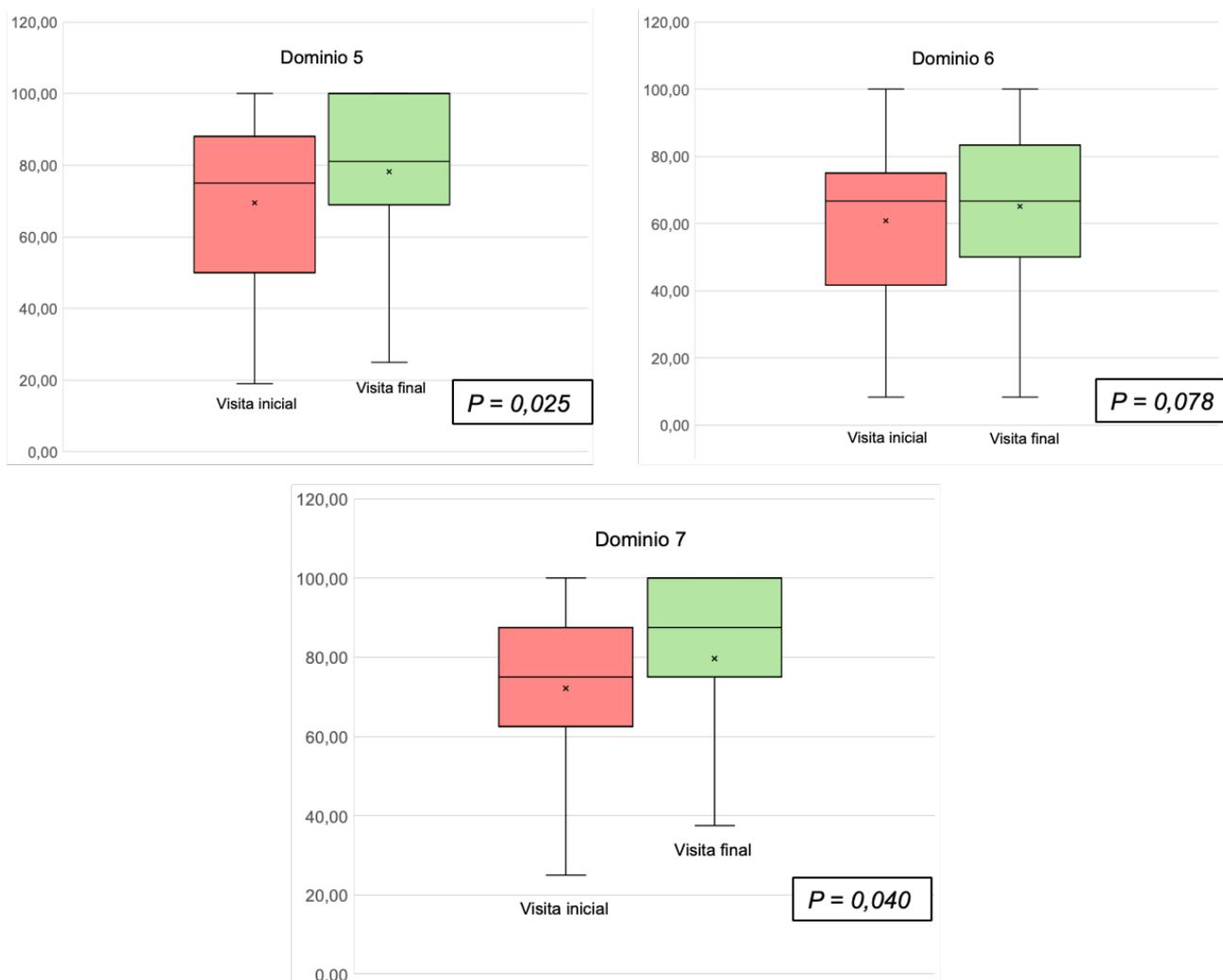
Si bien, todos los dominios, sin excepción, mejoraron en el cuestionario realizado tras el periodo de suplementación respecto al realizado antes del mismo, la cuantía del cambio es variable, como también el valor de  $p$  del cambio acontecido.

Los dominios con un mayor incremento cuantitativo y cuyos cambios resultaron estadísticamente significativos, en orden descendiente, fueron:

dominio 5 - limitaciones sociales -; dominio 4 - limitaciones físicas -; dominio 7 - autoeficacia - y dominio 1 - frecuencia de síntomas. El dominio 6 - calidad de vida -, si bien no alcanzó la significación estadística, mostró una clara tendencia a la misma y un cambio cuantitativamente reseñable (tabla 17).



**Figura 44.** Puntuación obtenida en el cuestionario KCCQ para cada uno de los dominios en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.



**Figura 44 (continuación).** Puntuación obtenida en el cuestionario KCCQ para cada uno de los dominios en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

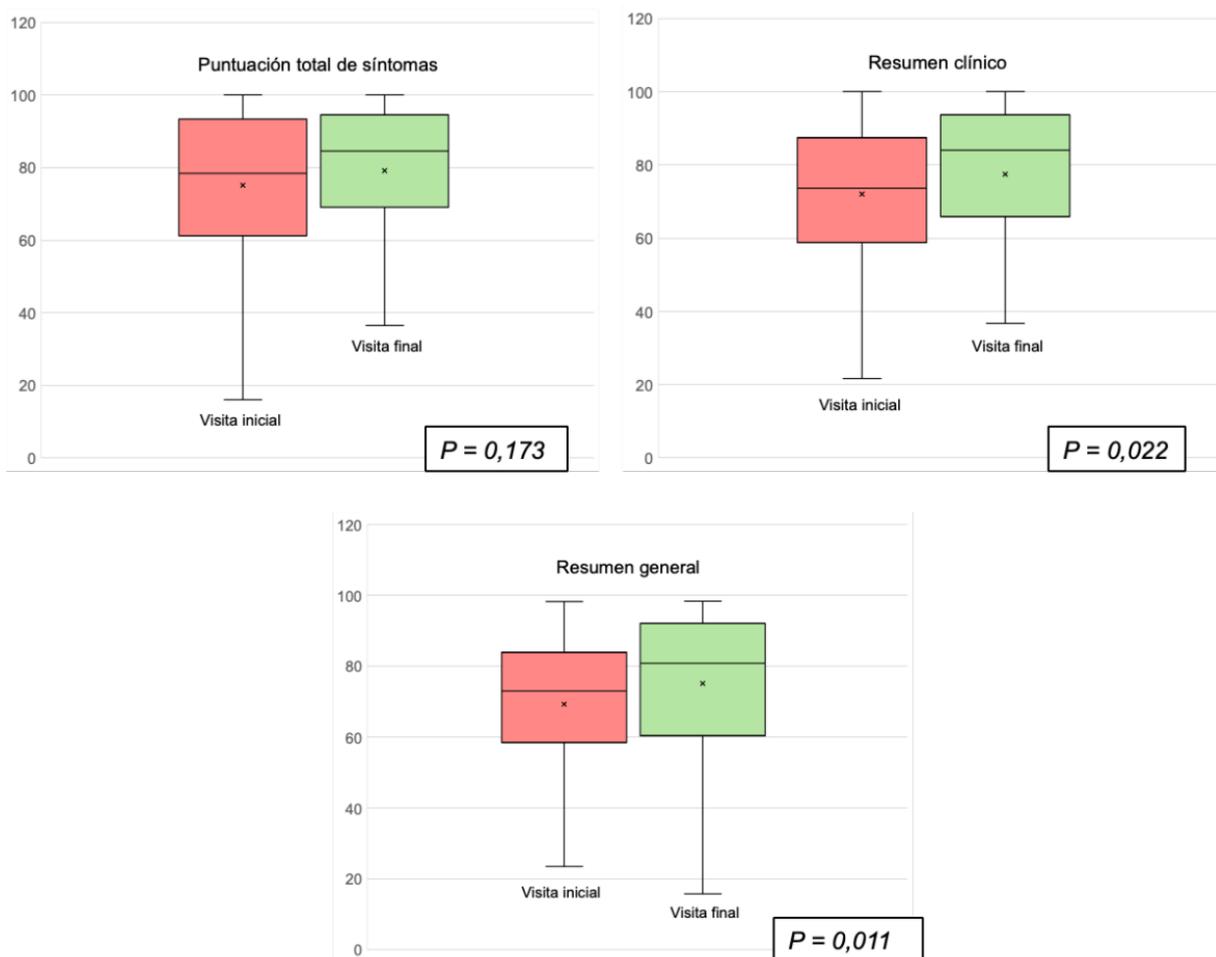
## 7.2. Puntuaciones parciales

A partir de los resultados de los 7 dominios, se calcularon las 3 puntuaciones parciales por agrupación de los mismos.

También en la tabla 17 se recogen los resultados para las 3 puntuaciones parciales obtenidas en los dos cuestionarios llevado a cabo - al inicio y al final de la suplementación -. De igual modo se recoge el cambio detectado junto con

su valor  $p$ . De manera homóloga, en la figura 45 se ilustran los valores promedio para cada puntuación en los dos momentos de su cuantificación.

Las 3 puntuaciones se incrementaron en el cuestionario realizado en la semana 12 frente al realizado en la semana 0, en cuantías diferentes. Para los resúmenes clínico y general, el cambio detectado resultó estadísticamente significativo (tabla 17).

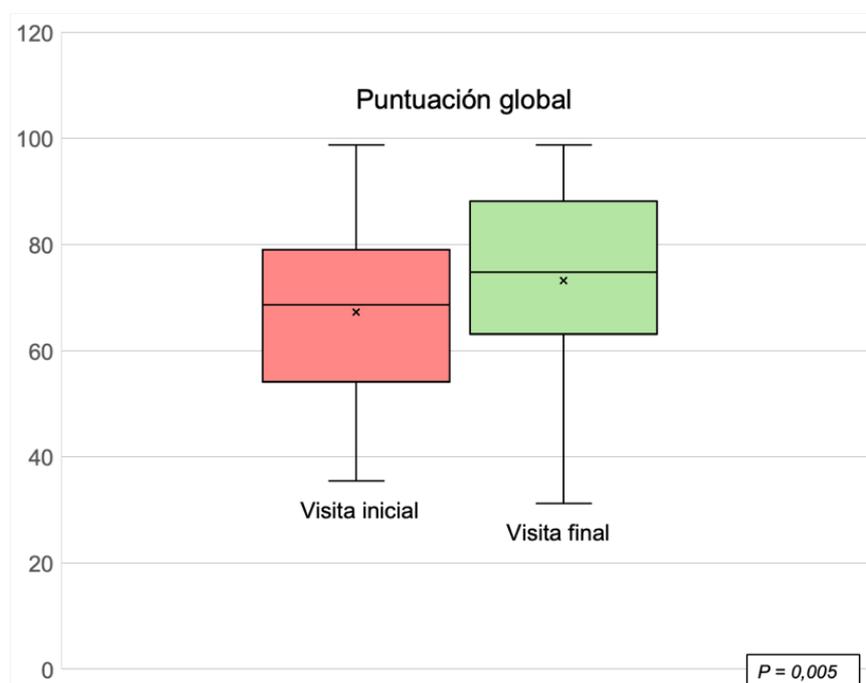


**Figura 45.** Puntuaciones obtenidas por agrupación de dominios en el cuestionario KCCQ en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

### 7.3. Puntuación global

Para concluir, a partir de los resultados de los 7 dominios, se calculó también la puntuación global como valor promediado de los resultados de todos ellos.

La puntuación global del cuestionario, en la determinación inicial, arrojó una puntuación media de  $73,28 \pm 17,07$  puntos frente al valor de  $67,33 \pm 16,76$  obtenido en el cuestionario inicial, lo correspondió a una mejoría de  $5,95 \pm 15,73$  puntos, y que supuso una diferencia estadísticamente significativa -  $p=0,005$  -. Los resultados de esta puntuación global obtenidos en los cuestionario inicial y final, junto con la cuantía del cambio, se recogen en la tabla 17. En la figura 46 se ilustran los valores promedio de la puntuación en la visita inicial y en la final.



**Figura 46.** Puntuación global del cuestionario KCCQ en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

	Basal (semana 0) media (DS)	Final (semana 12) media (DS)	Cambio media (DS)	p valor
<b>Dominio 1 (frecuencia de síntomas)</b>	77.81 (21.29)	83.91 (20.27)	6.09 (18.27)	0.047
<b>Dominio 2 (carga de síntomas)</b>	72.44 (20.35)	74.53 (20.80)	2.09 (20.34)	0.569
<b>Dominio 3 (estabilidad de síntomas)</b>	52.56 (26.92)	57.21 (26.03)	4.65 (31.72)	0.363
<b>Dominio 4 (limitaciones físicas)</b>	65.98 (22.73)	74.07 (24.16)	8.09 (23.02)	0.009
<b>Dominio 5 (limitaciones sociales)</b>	69.51 (24.84)	78.16 (21.64)	8.65 (21.37)	0.025
<b>Dominio 6 (calidad de vida)</b>	60.84 (24.85)	65.14 (24.39)	4.30 (22.72)	0.078
<b>Dominio 7 (autoeficacia)</b>	72.37 (22.30)	79.79 (22.25)	7.41 (18.07)	0.040
<b>Total de síntomas</b>	75.12 (20.31)	79.23 (19.86)	4.11 (17.98)	0.173
<b>Resumen clínico</b>	72.07 (19.16)	77.40 (20.23)	5.32 (17.46)	0.022
<b>Resumen general</b>	69.21 (19.42)	75.09 (20.09)	5.88 (16.66)	0.011
<b>Puntuación global</b>	67.33 (16.76)	73.28 (17.07)	5.95 (15.73)	0.005

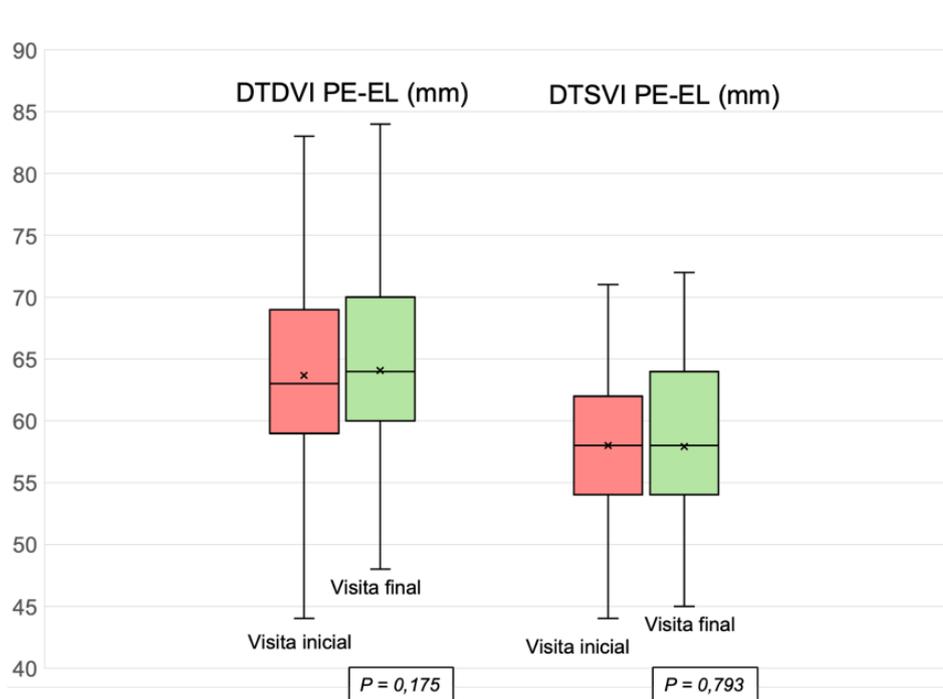
DS: desviación estandar

**Tabla 17.** Resultados del cuestionario KCCQ en la visita inicial y final. KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

## 8. Estructura y función cardíaca: ecocardiograma transtorácico

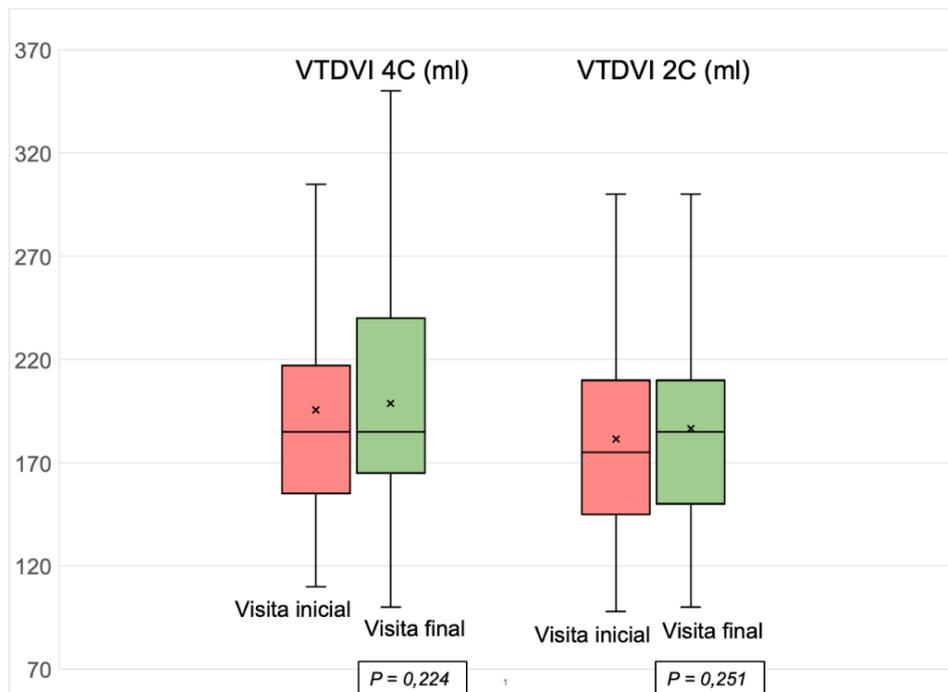
### 8.1. Dimensiones del ventrículo izquierdo

En todos los pacientes fue posible determinar los diámetros ventriculares en PE-EL empleando ecografía 2D o modo M según fuera necesario. En la visita inicial, el DTDVI medio fue de 63,65 mm con una DS de 8,35 mm y el DTSVI medio fue de 58,02 mm con una DS de 7,91 mm. En la visita final, el DTDVI medio fue de 64,07 mm con una DS de 8,24 mm y el DTSVI medio fue de 57,93 mm con una DS de 7,74 mm, sin diferencias estadísticamente significativas entre determinaciones ( $p=0,175$  y  $p=0,793$ , respectivamente) (Figura 47).



**Figura 47.** DTDVI y DTSVI (mm) por PE-EL en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo; PE-EL: paraesternal eje largo.

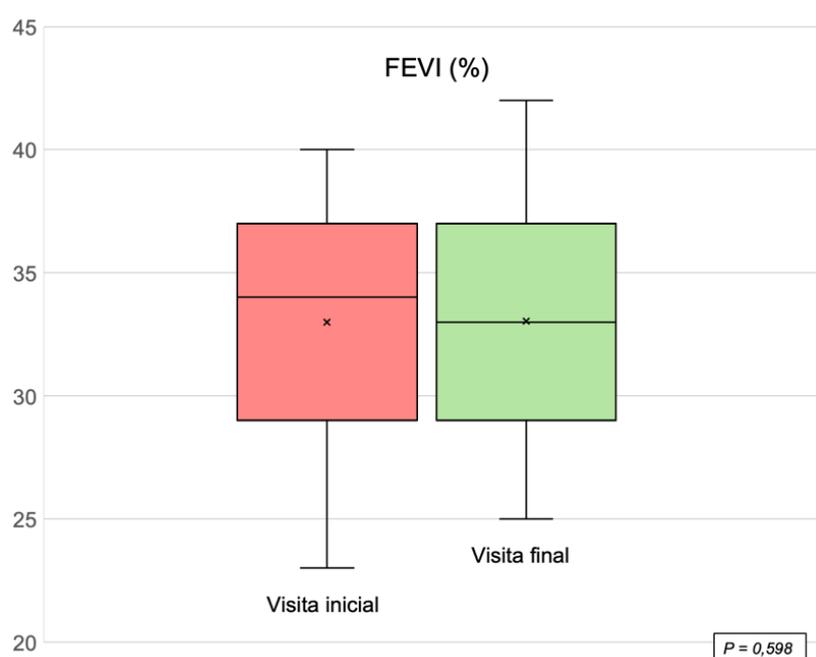
En todos los pacientes fue posible determinar los volúmenes ventriculares en plano apical 4C y apical 2C, empleando contraste intravenoso cuando fue necesario. En la visita inicial, el VTDVI en plano apical 4C fue de  $195,65 \pm 52,69$  ml y el VTDVI en plano apical 2C fue de  $181,42 \pm 47,90$  ml. En la visita final, el VTDVI en plano apical de 4C fue de  $198,77 \pm 58,31$  ml y el VTDVI en plano apical de 2C fue de  $186,56 \pm 49,36$  ml, sin diferencias estadísticamente significativas entre determinaciones ( $p= 0,224$  y  $p=0,251$ , respectivamente) (Figura 48).



**Figura 48.** VTDVI (ml) en planos apicales de 4C y 2C en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; 2C: 2 cámaras; 4C: 4 cámaras.

## 8.2. Función del ventrículo izquierdo

En la visita inicial, la FEVI promedio estimada por método de Simpson integrando las cuantificaciones en planos apicales 4C y 2C fue de 33% con una DS de 5,04%. En la visita final, la FEVI promedio por método de Simpson biplano fue de 33,05% con una DS de 4,63%. No se detectó una variación estadísticamente significativa -  $p=0,598$  -. (Figura 49).

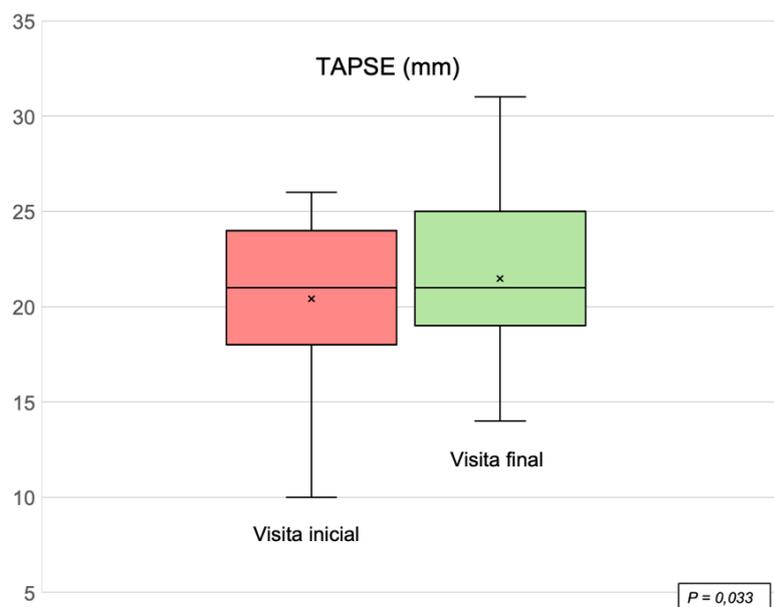


**Figura 49.** FEVI (%) por método de Simpson biplano en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

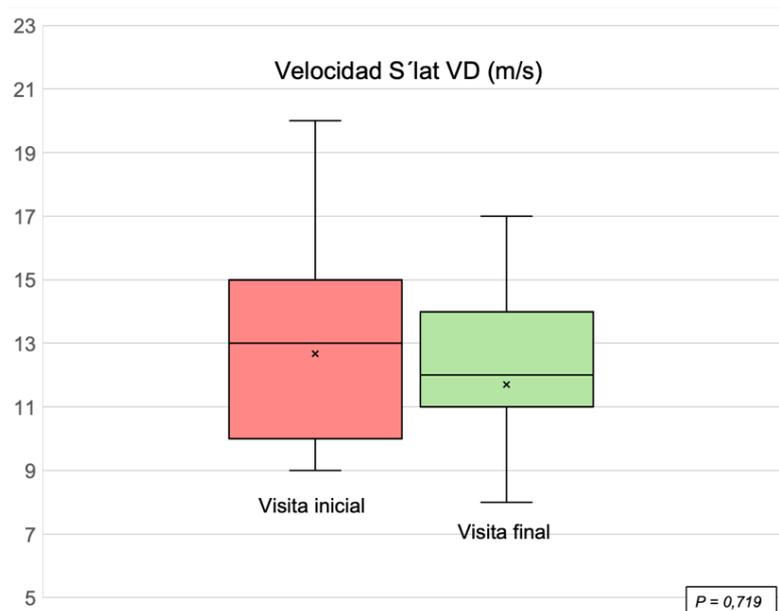
### 8.3. Función del ventrículo derecho

En la visita inicial, el valor del TAPSE fue de  $20,42 \pm 3,9$  mm y en la visita final de  $21,47 \pm 3,84$  mm (Figura 50) suponiendo esta mejoría una variación estadísticamente significativa –  $p=0,033$  -.

En la visita inicial, la  $S'$  lat VD fue de  $12,67 \pm 2,63$  m/s y en la visita final, de  $12,56 \pm 2,07$  m/s (Figura 51), sin suponer una diferencia estadísticamente significativa - $p = 0,719$  -.



**Figura 50.** TAPSE (mm) en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspide.



**Figura 51.** S' lat VD (m/s) en la visita inicial y final, media y DS. DS: desviación estándar; S' lat VD: velocidad onda S' lateral de ventrículo derecho.

## 8.4. Otros parámetros ecocardiográficos

Los valores pormenorizados de diámetros y volúmenes de ventrículo izquierdo, de la FEVI por diferentes técnicas y del grosor ventricular izquierdo,

así como otros parámetros determinados, como aquellos relacionados con la función diastólica, se recogen al completo, junto con los datos de variación entre determinaciones y el valor de  $p$  estimado para cada comparación se recogen en la Tabla 18.

	<b>Basal (semana 0) media (DS)</b>	<b>Final (semana 12) media (DS)</b>	<b>Cambio media (DS)</b>	<b><math>p</math> valor</b>
<b>DTDVI PE-EL (mm)</b>	63.65 (8.35)	64.07 (8.24)	0.41 (1.99)	0.175
<b>DTSVI PE-EL (mm)</b>	58.02 (7.91)	57.93 (7.74)	-0.09 (2.30)	0.793
<b>VTDVI 4C (ml)</b>	195.65 (52.69)	198.77 (58.31)	3.11 (16.54)	0.224
<b>VTSVI 4C (ml)</b>	132.81 (43.33)	134.47 (43.45)	1.65 (13.66)	0.433
<b>VTDVI 2C (ml)</b>	181.42 (47.90)	186.56 (49.36)	5.13 (28.98)	0.251
<b>VTSVI 2C (ml)</b>	121.63 (36.07)	125.33 (44.37)	3.69 (22.27)	0.283
<b>FEVI 4C (%)</b>	32.93 (5.11)	32.86 (4.49)	-0.07 (4.42)	0.918
<b>FEVI 2C (%)</b>	33.02 (6.98)	33.44 (6.67)	0.41 (5.61)	0.627
<b>FEVI biplano (%)</b>	33.00 (5.04)	33.05 (4.63)	0.05 (3.07)	0.598
<b>SIV (mm)</b>	9.91 (1.94)	10.00 (1.72)	0.09 (0.92)	0.511
<b>PP (mm)</b>	8.65 (1.33)	8.74 (1.16)	0.09 (0.86)	0.486
<b>TAPSE (mm)</b>	20.42 (3.90)	21.47 (3.84)	1.04 (3.1)	0.033
<b>S'lat VD (m/s)</b>	12.67 (2.63)	12.56 (2.07)	-0.11 (2.10)	0.719
<b>E/A</b>	1.17 (0.64)	1.12 (0.69)	-0.04 (0.56)	0.652
<b>E/e' lateral</b>	8.3 (2.92)	8.02 (2.96)	-0.26 (2.25)	0.451
<b>E/e' medial</b>	9.74 (2.95)	8.95 (2.69)	-0.69 (2.71)	0.107

2C: 2 cámaras; 4C: 4 cámaras; DS: desviación estándar; DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; PE-EL: paraesternal eje largo; PP: pared posterior; S'lat VD: velocidad onda S' lateral de ventrículo derecho; SIV: septo interventricular; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspide; VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo

**Tabla 18.** Parámetros ecocardiográficos en la visita inicial y final.

# DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la suplementación durante 12 semanas con MC en pacientes con IC-FEr en situación clínica estable se demostró segura y eficaz, con un cambio favorable en la CDV y la capacidad funcional de los pacientes.

## 1. Seguridad de la suplementación con monohidrato de creatina en pacientes con IC-FEr

### 1.1. Efectos adversos

Respecto a los EA, ningún paciente reportó complicaciones aparentemente relacionadas con la suplementación. Si bien una paciente abandonó por decisión propia el estudio antes de completar el periodo de intervención, en la entrevista posterior confirmó que el abandono no estuvo en relación con efecto alguno derivado de la toma del suplemento de MC.

Los EA reportados en trabajos más antiguos no parecen confirmarse con evidencia sólida reciente y tampoco se manifestaron en nuestro estudio. Entre las quejas reportadas con mayor frecuencia se encontraban los problemas de tolerancia gastrointestinal que parecen relacionados con preparados de baja calidad: de baja pureza y/o con excipientes inadecuados. Otros EA que, si bien se reportaron en algún momento parecieron descartarse posteriormente, tampoco se observaron en relación con nuestra intervención: mialgias, calambres o espasmos musculares, entre otros (340,353–355).

En nuestro trabajo, se empleó MC verificado Creapure® para asegurar la calidad del suplemento (344) y evitar los EA derivados de un producto de calidad no garantizada, lo que puede haber influido en la seguridad registrada.

El cambio de peso durante la suplementación - otro de los efectos descritos con frecuencia (353) - no se evaluó dada su escasa relevancia clínica en nuestro contexto: se relaciona, a corto plazo, con la repleción de los depósitos de glucógeno que se almacena con agua en el tejido muscular, pero sin retención intravascular o en otros tejidos y sin aumento de la congestión, por lo que no debe repercutir sobre la situación de estabilidad clínica de nuestros pacientes. El aumento de peso a largo plazo se relaciona con el aumento de masa muscular.

## 1.2. Eventos clínicos

En cuanto a los eventos clínicos, los observados no distan de los esperables para la población incluida.

En nuestro estudio no se observó ningún fallecimiento que pudiera atribuirse a la suplementación durante el periodo de intervención - 2 pacientes murieron durante el estudio por causas ajenas al mismo -, ni tras el mismo - ningún paciente falleció durante los 12 meses posteriores al fin de la intervención -.

Respecto a los episodios de descompensación de IC, su incidencia fue baja y similar a la descrita para esta población: durante los 3 meses del periodo de intervención no se registró ningún evento. Durante los 12 meses del periodo de seguimiento, 7 de los 43 pacientes sufrieron un episodio de descompensación de IC que requirió ingreso hospitalario, atención en urgencias o ajuste ambulatorio de tratamiento (16,28%). Ningún paciente sufrió más de un evento. Esta incidencia observada es comparable con la recogida en recientes registros de países de nuestro entorno para esta población en situación estable.

Los datos más comparables los encontramos en el último registro europeo: ESC-HF-LT. En el mismo, los pacientes con IC-FEr en situación estable presentaron una incidencia de hospitalización por IC anual del 14,6% y una incidencia combinada de muerte y hospitalización por IC anual del 21,2% (38). Podemos considerar estos resultados comparables a los observados en nuestra muestra y así, afirmar, que no hubo ninguna consecuencia clínica deletérea relevante derivada de la intervención.

### 1.3. Función renal

El potencial efecto deletéreo sobre la función renal ha sido el EA que más ha preocupado y más polémica ha generado durante años.

En nuestro estudio, la suplementación con MC, si bien alteró los parámetros relacionados con la función renal, lo hizo de forma transitoria y consecuente con el metabolismo normal de la molécula, sin aparente afectación orgánica, como se detalla.

Para comprender las consecuencias observables de la suplementación con formas de creatina sobre los parámetros relacionados con la función renal, se hace imprescindible comprender el metabolismo normal de la molécula y las fórmulas de uso habitual para la estimación del funcionamiento renal a partir del aclaramiento calculado. Nuestros resultados respaldan dicho comportamiento normal sin alteraciones orgánicas derivadas.

Estos resultados constituyen, hasta donde tenemos conocimiento, la primera y más sólida evidencia de su empleo con seguridad renal en pacientes con IC-FEr.

A causa de la suplementación, se constató un aumento de la concentración de creatinina en sangre: en la analítica realizada en la semana 12 se observó un incremento estadísticamente significativo respecto a los valores basales de  $0,13 \pm 0,23$  mg/dl. Este aumento se atribuye al metabolismo normal en condiciones de aporte adicional: la creatina se degrada por vía no enzimática a creatinina para posteriormente excretarse vía renal. Así, un mayor aporte exógeno de creatina supone mayor producción de creatinina que se puede determinar en sangre (330,331,336). De forma paralela, durante la suplementación se obtuvieron resultados que podrían sugerir empeoramiento del FG: en la analítica al terminar el periodo de suplementación se registró una reducción de la TFGe de  $6,23 \pm 11,8$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> que resultó estadísticamente significativa. Estos dos fenómenos - el aumento de la creatinina y la reducción de la TFGe - se encuentran íntimamente ligados entre sí: la estimación de la función renal mediante la fórmula CKD-EPI se basa, entre otros parámetros, en la concentración de creatinina, infiriendo una relación directa -inversamente proporcional - entre esta y el FG (438). Así, la producción adicional de creatinina - por degradación de la creatina - adultera la estimación de la función renal por este método: el aumento de la creatinina circulante hace inferir una reducción de la TFGe que, sin embargo, no traduce un deterioro real del funcionamiento renal.

La estimación del FG por métodos no derivados de la concentración de creatinina no se afectará por la suplementación, como ocurre con aquellos basados en la cistatina C. Estudios que evalúan la seguridad sobre la función renal de la suplementación, estimando la misma a partir de la cistatina C no encuentran, en efecto, variaciones en las TFGe durante la suplementación (358). En nuestro trabajo no se llevó a cabo una estimación de este tipo, pero se considera un abordaje interesante para futuras investigaciones.

Tanto la creatinina como la TFG<sub>e</sub> se normalizaron tras un periodo sin el aporte adicional de creatina. Ambos valores no solo recuperaron su nivel basal, sino que presentaron una mejoría significativa respecto al mismo: en la analítica de control realizada en la semana 24, la concentración de creatina fue  $0,09 \pm 0,18$  mg/dl inferior y la TFG<sub>e</sub>, de  $6,27 \pm 11,97$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> superior a los determinados en la semana 0. Estos hallazgos confirman que no existe un daño renal derivado de la suplementación, sino una consecuencia observable de la misma y de su metabolismo normal. Con respecto a la mejoría - y no solo la normalización - observada, no existen hipótesis que la postulen ni evidencia previa que la describa, por lo que podría ser objeto de investigación futura.

El perfil de seguridad renal del MC en regímenes tanto a corto como a largo plazo se ha estudiado y probado previamente en muy diversas poblaciones (356–359), pero no en pacientes como los de nuestro estudio. Nuestros resultados aportan respaldo a su empleo con seguridad también en pacientes con IC-FEr.

#### 1.4. Función hepática

En cuanto a la alteración de la función hepática en relación con el consumo de creatina, esta se ha descrito con menor frecuencia y no se ha podido establecer una relación de causalidad ni un mecanismo fisiopatológico que la justifique (340,353–356).

En nuestro estudio, no se reportaron síntomas o signos atribuibles y los resultados analíticos confirman estabilidad durante y tras la suplementación de diferentes marcadores de función y daño hepático: bilirrubina AST, ALT, FA, GGT, LDH. Únicamente destacó una reducción de AST y un aumento de bilirrubina estadísticamente significativos, pero de pequeña cuantía, que se

pueden considerar clínicamente irrelevantes y consecuencia, probablemente, de las fluctuaciones fisiológicas y del escaso tamaño muestral.

## 2. Eficacia de la suplementación con monohidrato de creatina en pacientes con IC-FEr

En nuestro estudio se observó mejora en diferentes parámetros que puede atribuirse a la eficacia de la suplementación con MC: al término del periodo de intervención, se obtuvieron mejores resultados de capacidad funcional determinada por TM6M y de CDV global y por dominios determinada mediante el cuestionario KCCQ.

### 2.1 Capacidad funcional

Los resultados de la intervención que llevamos a cabo parecen constatar, por primera vez, el efecto beneficioso de un protocolo de suplementación con MC sobre la capacidad funcional de pacientes con IC-FEr.

Hasta el momento, se ha observado que la suplementación con creatina permite aumentar, también en estos pacientes, la concentración orgánica de algunos elementos del SCF y del metabolismo energético relacionado con el fósforo. En cuanto a resultados clínicos, la mayoría de los trabajos previos no obtuvieron resultados favorables y solo algunos describen mejoras discretas en parámetros como la fuerza y la resistencia (431,433–436), sin embargo, en ningún trabajo hasta ahora se ha podido demostrar una mejoría en los resultados de rendimiento por TM6M o PECP.

Entre las herramientas disponibles para la estimación de la capacidad funcional, considerado el valor pronóstico del TM6M y su adecuada correlación con los resultados de la PECP - que, si bien podría considerarse superior,

adolesce de limitaciones para su aplicación -, el empleo del TM6M - más sencillo y accesible - se plantea como una opción razonable y, los resultados obtenidos, subsidiarios de ser puestos en valor adecuadamente.

Respecto a la capacidad de ejercicio, la intervención logró un incremento en la distancia recorrida de  $48,69 \pm 32,76$  m. Desde una media de 349,42 m en la prueba inicial hasta 398,10 m en la prueba final. Este incremento resultó estadísticamente significativo y clínicamente relevante, ya que supera el umbral de la mejora que así se ha considerado, lo que tiene implicaciones clínicas y hace más destacable su magnitud. La diferencia mínima clínicamente relevante (DMCR) de distancia recorrida en el TM6M en pacientes con IC estables se ha establecido en 35-37 m (439).

Diferentes intervenciones con impacto probado sobre la situación clínica o pronóstico de estos pacientes resultan en incrementos variables en la distancia recorrida. Por ejemplo, al valorar el impacto de la TRC, se obtienen mejorías que oscilan entre 27 y 47 m (138,139,440-442) y al estudiar el impacto de la reposición de hierro intravenoso, el incremento observado en los principales estudios oscila entre los 33 y los 48 m (114,116,443,444). Así, la mejora observada tras la suplementación con MC superó la de otras intervenciones con sólido respaldo como estas.

En cuanto a los tratamientos farmacológicos para la IC, en estudios recientes se han observado mejoras con frecuencia inferiores a las de nuestro trabajo y que en ocasiones no llegaron a alcanzar la DMCR.

Entre los tratamientos para IC-FEr, destacan los ensayos DETERMINE - realizados de forma paralela en pacientes con IC-FEr e IC-FEc -, que valoraron el impacto de Dapagliflozina sobre síntomas, CDV y capacidad funcional - mediante TM6M -, comparando su empleo frente a placebo durante un periodo

de 16 semanas en pacientes con IC crónica estables. Los pacientes con IC-FEr pertenecientes al grupo de intervención presentaron un incremento de la distancia recorrida de 20 m (rango intercuartílico: -2; 42 m) que fue inferior a la DCMR y no resultó estadísticamente significativo (445). De manera similar, un estudio analizó el impacto de SV en pacientes con IC-FEr estables sobre la distancia recorrida en el TM6M. Se observó, tras 30 días de tratamiento, un incremento de la misma de 41,8 m (rango intercuartílico: 33,4; 50,2 m) que para este caso sí resultó estadísticamente significativa y superior a la DCMR (446) pero, de nuevo, inferior a la observada en nuestro trabajo.

Adicionalmente cabe mencionar dos fármacos de desarrollo reciente - y evidencia incipiente sobre su utilidad en pacientes con IC-FEc -, cuyos destacados resultados, si bien no aplicables en IC-FEr, permiten poner en valor la relevancia de la mejora observada en nuestra intervención. Semaglutida, en sus estudios dirigidos a pacientes con obesidad e IC-FEc, observó un incremento en la distancia recorrida en el TM6M de 12,7 y 21,5 m, para pacientes con y sin DM, respectivamente, a los 12 meses del tratamiento (164,165). Por su parte, Tirzepatida - agonista dual de los receptores GIP y GLP1 -, en una intervención comparable para una muestra similar, constató un incremento en la distancia recorrida de 26 m (447). Los resultados se acompañaron de pérdidas de peso notables entre el 9,8 y el 13,9% en 12 meses. Estos resultados sobre la capacidad funcional, que se han considerado muy positivos, constatan una mejora en la distancia recorrida superior a la observada en los grupos placebo comparables para cada una de las intervenciones, pero inferior a la observada con la suplementación con MC.

Cabe interpretar nuestros resultados y los de estos últimos ensayos como los de dos enfoques relacionados pero opuestos en torno a los cambios en la composición corporal que parecen revelar como el rendimiento físico se ve más beneficiado por una mejora de la musculatura - consecuencia de la

suplementación con MC - que por una reducción del peso corporal total - relacionada con estos fármacos -.

Por otra parte, existe una intervención que más allá de los tratamientos farmacológicos o los dispositivos, presenta un beneficio muy notable sobre la capacidad funcional y el pronóstico de los pacientes: la RC. Los programas de RC, basados en el entrenamiento y dirigidos a la adaptación física se consideran una recomendación de primer nivel en todas las directrices internacionales (2,11,214,220,448,449). Al evaluar su impacto mediante el TM6M, la mejoría obtenida es significativa, clínicamente relevante y holgadamente superior a la DCMR y a la de nuestra intervención. Dos metaanálisis recientes cuantificaron su impacto: estimaron la mejora en la distancia recorrida derivada de la RC en 60,43 m (intervalo de confianza 54,57; 66,3 m) y 41,15 m (intervalo de confianza 16,68; 65,63 m), respectivamente (284,450).

Como último aspecto a reseñar sobre la distancia recorrida, el resultado promedio en el TM6M al término de la suplementación fue de 398,10 m. Este resultado acerca a los pacientes a un valor asociado a mejor pronóstico de la IC - distancia recorrida por encima de 400m - (280,286–289), pronosticando para estos pacientes una mayor supervivencia y mejor evolución.

Más allá de resultados objetivos - distancia recorrida -, de esta prueba obtenemos otro resultado valioso: la valoración subjetiva de la tolerancia a la misma - el esfuerzo percibido por los pacientes durante su realización -, que determinamos mediante puntuación en la escala de Borg. En la prueba realizada al final de la intervención la puntuación obtenida fue de  $1,57 \pm 1,73$  puntos inferior a la obtenida en la prueba inicial (3,64 frente a 5,21 puntos). Este cambio resultó estadísticamente significativo y, como el incremento de la distancia recorrida, supera el umbral de la DMCR que, para pacientes con IC, se ha establecido en 1 punto (451).

Por último, se realizaron algunas observaciones complementarias sobre las que cabe teorizar: el incremento de la FC que supuso el esfuerzo de la prueba fue inferior en la realizada al final de la intervención que en aquella realizada al inicio y las diferencias resultaron estadísticamente significativas. Este menor incremento de la FC que, sin embargo, logra obtener un mejor rendimiento - mayor distancia recorrida - parece respaldar la mejor tolerancia al ejercicio y la mejora en la capacidad de ejercicio. La SatO<sub>2</sub> se mantuvo estable durante las pruebas, lo que avala el impacto de la patología cardiovascular sobre la limitación existente sin aparente compromiso respiratorio. Además, se observó una reducción evidente en los síntomas percibidos: 3 pacientes aquejaron disnea en la prueba final - frente a 14 en la inicial - y ningún paciente refirió dolor torácico en la prueba final - frente a 2 en la inicial -. Si bien no se puede ignorar la subjetividad de estos síntomas percibidos, la disminución de los mismos permite una mejor tolerancia a la actividad y apoya el beneficio obtenido.

Para concluir, se debe destacar como el beneficio observado en el rendimiento se logra a partir de la suplementación con MC aislada, sin haberse asociado la misma a un programa de entrenamiento. La evidencia ha demostrado consistentemente que los beneficios de la suplementación con creatina se maximizan cuando se asocian a programas de entrenamiento: al asociar la suplementación al ejercicio físico, se favorece la captación muscular de la misma (328,341) y se maximizan los beneficios de ambas intervenciones por separado (340,373,452). Cabe, por tanto, esperar que el impacto de la suplementación con MC como complemento a programas de ejercicio estructurados en estos pacientes sea todavía más elevado.

Los programas de RC se presentan como un momento idóneo para asociar esta intervención y así potenciar sus beneficios. La investigación en el seno de los mismos también es subsidiaria de estudio en futuras investigaciones y así se planea llevar a cabo.

En su conjunto, los resultados del TM6M apoyan de forma sólida, al constatar mejoras tanto objetivas como subjetivas, el beneficio derivado de la suplementación con MC sobre la capacidad funcional de estos pacientes, objetivo clave en el manejo de la IC.

## 2.2. Calidad de vida

Para su cuantificación se empleó el cuestionario KCCQ por la mayor experiencia con su aplicación y por ser la herramienta que, aparentemente, mejor se correlaciona con el pronóstico. Frente a alternativas como el MLHFQ, ha resultado superior en la predicción de EA: Yee et al., al comparar ambos cuestionarios observaron como el KCCQ presenta mayor capacidad para predecir la incidencia de muerte, hospitalización, necesidad de trasplante cardiaco o de dispositivo de asistencia ventricular. Además, describieron una correlación superior en el fenotipo de pacientes con IC-FEr (453).

Hasta nuestro conocimiento, no se ha podido probar previamente que la suplementación con MC redunde en una mejora reseñable de la CVRS en pacientes con IC-FEr. Trabajos previos que evaluaron esta suplementación - con sus fortalezas y debilidades -, no resultaron favorables: Kuethe et al. no encontraron diferencias en la CVRS - determinada por MLHFQ - que pudieran atribuirse a la intervención (434). Tampoco Cornelissen et al. lograron observar mejora - determinada por los cuestionarios SF-36 y *MacNew Heart Disease Health-related Quality of Life* - atribuible a la suplementación mayor a la de un programa de entrenamiento aislado (435).

Al concluir nuestra intervención, la puntuación global del KCCQ reflejó un incremento de  $5,95 \pm 15,73$  puntos que resultó estadísticamente significativo y clínicamente relevante: supera el umbral de DMCR para este cuestionario, establecido en 5 puntos (454). Así, parece constatar por primera vez esta

mejoría, que se cuantifica con la que podría ser la mejor herramienta de valoración de la CVRS en estos pacientes.

No solo la puntuación global obtenida mejoró por encima de la DMCR. Diferentes valores parciales presentaron incrementos clínicamente relevantes además de estadísticamente significativos, lo que refuerza su validez. Varios de los dominios superaron este umbral: limitaciones sociales - 8,65 puntos -, limitaciones físicas - 8,09 puntos -, autoeficacia - 7,41 puntos - y frecuencia de síntomas - 6,09 puntos -, en orden decreciente. También los resúmenes clínico y general presentaron una mejoría que superó la DCMR: incrementos de 5,32 y 5,88 puntos, respectivamente.

Los motivos por los que la suplementación con MC podría afectar en distinta proporción a diferentes aspectos de la CVRS, podrían teorizarse, pero no contamos, actualmente con una hipótesis sólida al respecto. Futuras investigaciones podrían ampliar este estudio y valorar de forma individual el impacto en aspectos concretos.

La mejoría observada cabe compararse cuantitativamente con la de intervenciones que han demostrado, de forma sólida, un impacto positivo sobre el pronóstico o la situación de los pacientes y que obtienen impactos de magnitud variable sobre la CVRS.

Por un lado, la reposición de hierro intravenoso, que además de impacto sobre la evolución y el pronóstico conlleva un beneficio importante sobre la CVRS. Este beneficio se ha cuantificado y es notorio: a las 12 semanas de la reposición de hierro, se observó una mejora de la puntuación global del cuestionario KCCQ de 13 y 7,1 puntos en los estudios FAIR-HF y CONFIRM, respectivamente. (116,442,443) que supera al cambio obtenido con nuestra intervención. La reposición de hierro es, en la práctica, una de las intervenciones

de mayor beneficio percibido. Así, se comprende que la mejoría cuantificada sea tan notable, y superarla con nuestra intervención, una expectativa ambiciosa.

Por otro lado, tratamientos farmacológicos dirigidos a la IC-FEr describen resultados inferiores a los observados con nuestra intervención: en los ensayos DETERMINE se analizó el impacto de Dapagliflozina sobre la CVRS en pacientes con IC-FEr. No se reportó la puntuación global pero sí algunos resultados parciales: a las 16 semanas de tratamiento, tanto el dominio de limitaciones físicas como la puntuación total de síntomas mejoraron en 4,2 puntos, sin suponer una diferencia estadísticamente significativa (445). Los resultados obtenidos con nuestra intervención fueron similares para la puntuación total de síntomas - incremento de 4,11 puntos - y superiores para el dominio de limitaciones físicas - incremento de 8,09 puntos -. En los estudios EMPEROR también se valoró el impacto de Empagliflozina sobre la CVRS. En pacientes con IC-FEr resultó similar al observado con la suplementación con MC: a los 12 meses de tratamiento, la puntuación global del cuestionario KCCQ mejoró en 5,8 puntos - frente a 5,95 puntos con nuestra intervención - (88). El efecto observado fue todavía inferior en pacientes con IC-FEc - mejoría de la puntuación global de 4,5 puntos - (92). Para concluir, el impacto de SV se analizó inicialmente en el estudio PARADIGM con resultados desfavorables - sobre los que los autores no plantearon explicación o hipótesis -: a los 8 meses de tratamiento, la puntuación total del cuestionario KCCQ se redujo un promedio de 2,99 puntos (96). En la práctica, sin embargo, existe consenso entre los profesionales de que el impacto del tratamiento sobre la CDV percibida por los pacientes es notable. Análisis posteriores refuerzan la controversia. Un análisis del estudio PARAGON describe resultados dispares del cuestionario KCCQ: para la puntuación total y los diferentes dominios y puntuaciones, el porcentaje de pacientes que presentaron una mejoría o una reducción mayor o igual a 5 puntos fueron prácticamente comparables (455) mientras que en otros trabajos la mejoría con su empleo parece evidente (456).

Los fármacos agonistas del receptor GLP1 y derivados, merecen comparación por el interés despertado: se ha analizado su impacto sobre el peso y la CVRS de pacientes con IC-FEC y obesidad con resultados sorprendentes. El empleo de Semaglutida durante 12 meses se asoció a una reducción de peso del 9,8% y 13,3% en pacientes con y sin DM, respectivamente, además de una mejora en la puntuación global del cuestionario KCCQ de 13,7 y 16,6 puntos. (164,165) Tirzepatida, en una intervención comparable, observó en 12 meses una reducción del peso del 13,9% y un incremento en la puntuación global del cuestionario KCCQ de 19,5 puntos (447). Estos resultados, cuantitativamente impresionantes superan la DCMR y los de nuestra intervención, pero requieren ser tomados con cautela: los fármacos asociaron grandes mejoras de la CVRS y significativas pérdidas de peso, lo que impide discernir en qué medida el beneficio observado es atribuible la mejora clínica de la IC o al efecto indirecto de la pérdida de peso.

Para concluir, el impacto de los programas de ejercicio físico sobre la CVRS, si bien es notable, resultó inferior al de nuestra intervención en el estudio HF-ACTION en los aspectos reportados: en pacientes con IC-FEC crónica, tras 3 meses de un programa de entrenamiento, la puntuación del resumen general se incrementó en 5,21 puntos, la puntuación total de síntomas en 3,58 puntos y las puntuaciones de los dominios de limitaciones físicas y sociales en 3,55 y 6,28 puntos, respectivamente. Todas las mejoras resultaron estadísticamente significativas, pero no todas alcanzaron el umbral de la DCMR (442,457). La suplementación con MC, para las mismas puntuaciones, arrojó unos incrementos de 5,88 puntos; 4,11 puntos; 8,09 puntos y 8,65 puntos, respectivamente, suponiendo una mejora mayor en todos los resultados, que también alcanzaron la significación estadística y, con más frecuencia la relevancia clínica.

Si bien los beneficios observados del entrenamiento aislado, en términos de CDV, quedan por debajo de los observados con la suplementación con MC, cabe esperar que la combinación de ambas intervenciones tenga un efecto sinérgico también en este aspecto: el mayor beneficio de la suplementación con MC se ha demostrado asociado al ejercicio. En el futuro, se plantea abordar esta situación y, como se mencionó, los programas de RC podrían ser el entorno ideal para su desarrollo.

### 2.3. Estructura y función cardiaca

En nuestra intervención, tras 12 semanas de suplementación con 5g de MC, no se observaron diferencias significativas en parámetros relevantes de estructura o función cardiaca. La FEVI se mantuvo inalterada, en consonancia con lo descrito en los escasos resultados comparables disponibles de estudios previos.

Gordon et al. no encontraron cambios en la FEVI de 17 pacientes con IC-FeR al ensayar la suplementación de 20g de MC durante 10 días. El pequeño tamaño muestral y la corta duración de la intervención podrían haber limitado los resultados, además por la dosis empleada se podría considerar que se llevó a cabo un periodo de carga, pero no fase de mantenimiento posterior (433). Kuethe et al., en una población comparable, empleando la misma dosis, pero un periodo de intervención mayor - 6 semanas -, tampoco observaron cambios relevantes en la FEVI o el DTDVI (434). Otros parámetros potencialmente relevantes como las dimensiones del ventrículo izquierdo o la función diastólica tampoco sufrieron cambios significativos.

Respecto al ventrículo derecho, se observó una mejora de la función medida por TAPSE - pero no por S' lat VD - que requerirá más estudio al no

existir una hipótesis previa, pero que muy probablemente sea debida al azar dado el pequeño tamaño muestral.

Trabajos previos de laboratorio han comprobado como la adición de creatina al tejido miocárdico deficitario aumenta su concentración tisular de creatina y fosfocreatina, así como la fuerza contráctil. Similares resultados con la suplementación oral se han obtenido en estudios en vivo con animales. (421,422,425) Sin embargo, hasta ahora no se ha probado si la suplementación oral con creatina permite reponer los compuestos del SCF en el miocardio humano o mejorar su función.

Nuestros resultados - ausencia de cambios en forma y función de ventrículo izquierdo - no permiten respaldar la mejora del funcionamiento miocárdico secundaria al restablecimiento del metabolismo energético relacionado con el fósforo. Lograr cambios en el funcionamiento o la estructura cardiaca constituye el objetivo más ambicioso - y menos probable - de la intervención, pero consideramos la hipótesis fisiopatológica sólida y subsidiaria de una mayor investigación. Es posible que, en estudios con una población mayor y más capacidad para detectar cambios, se pudieran encontrar los mismos, o bien, que mediante el empleo de técnicas más sensibles para valorar la función contráctil como el Strain pudieran detectarse mejoras sutiles. Se mantiene, así la hipótesis para futuras investigaciones.

# LIMITACIONES

El trabajo presenta varias limitaciones que deben reconocerse. En lo posible se han tratado de subsanar y se prevé superarlas en trabajos posteriores que continúen y amplíen esta línea de investigación iniciada.

En primer lugar, un pequeño tamaño muestral que limita la generalización de los resultados y la ausencia de un cálculo previo del tamaño muestral idóneo al llevar a cabo el diseño del estudio. Respecto al primer punto, se debe comprender la naturaleza exploratoria del trabajo, que constituye la primera aproximación a una investigación más ambiciosa, respecto al segundo, para subsanar en el análisis esta situación, se llevó a cabo un análisis G\*Power post hoc que mostró una potencia de 1,00, lo que confirma una potencia suficiente para detectar el gran tamaño del efecto en el resultado principal. Este hallazgo respalda la robustez de los resultados obtenidos, si bien no sustituye la necesidad de una planificación prospectiva en futuras investigaciones.

En segundo lugar, la ausencia de grupo control hace imposible la comparación de la intervención con el empleo de placebo de forma simultánea. Dados los objetivos del estudio: confirmar la seguridad y obtener datos iniciales sobre potencial eficacia, se consideró suficiente este diseño que, además, permitió llevar a cabo el trabajo aún con las limitaciones de recursos existentes. Respecto a la comparación de los resultados, al enfrentarlos a los obtenidos en diferentes trabajos, se han comparado con las mejoras aisladas en los grupos de intervención de los mismos y no con la mejora relativa de los grupos de intervención respecto a los homólogos con placebo, lo que haría válidas estas comparaciones.

En tercer lugar, como se ha expuesto, el TM6M puede considerarse inferior respecto la PECP en los datos proporcionados, pero su empleo se consideró adecuado de acuerdo con los recursos disponibles y dada la sólida evidencia respecto a la concordancia entre los resultados de ambas pruebas y la validación del TM6M en pacientes con IC-FEr para la valoración de su situación y pronóstico.

Por último, el beneficio observado de la intervención podría, probablemente haberse maximizado al asociar la misma a programas de entrenamiento físico. Se plantea, en el futuro el estudio de esta intervención en el seno de los programas de RC y se teoriza un beneficio sustancialmente mayor de la asociación de estas intervenciones que de las mismas por separado.

El presente trabajo no hace sino abrir una línea de investigación que se continuará con futuros estudios que traten de superar cada una de las limitaciones de este primer trabajo y que se espera refuercen los resultados obtenidos.

# CONCLUSIONES

La suplementación con MC resultó segura en una población de pacientes con IC-FEr en situación crónica estable.

La suplementación con MC asoció un impacto positivo en la CDV y capacidad funcional de una población de pacientes con IC-FEr en situación crónica estable.

Durante un periodo de 12 semanas de suplementación con MC en pacientes con IC-FEr crónica estable no se observaron EA reseñables y la incidencia de eventos clínicos presentados por los pacientes fue la esperable para una población de estas características.

Durante el periodo de suplementación con MC, como consecuencia del metabolismo de la creatina adicional aportada, se observó un aumento de la creatinina plasmática y, en consecuencia, una reducción de la TFGe por fórmula de CKD-EPI, pero ningún dato adicional de daño orgánico. Al concluir el periodo de suplementación, los valores de creatinina y la TFGe se normalizaron e incluso mejoraron respecto a los basales. Durante el periodo de suplementación y las 12 semanas posteriores, no se detectaron cambios significativos en los marcadores analíticos de congestión.

Al concluir el periodo de suplementación con MC, la capacidad funcional de nuestra muestra de pacientes, determinada por TM6M, se incrementó de manera estadísticamente significativa y clínicamente relevante con un mejor rendimiento - cuantificado por la distancia recorrida - y una mejor tolerancia - cuantificada por el esfuerzo percibido y la respuesta de la FC -.

Al concluir el periodo de suplementación con MC, la CDV de nuestra muestra de pacientes, determinada mediante el cuestionario *KCCQ*, mejoró de forma significativa. La puntuación global del cuestionario mejoró de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante como también lo hicieron varios de los dominios y de las puntuaciones parciales del cuestionario.

Al concluir el periodo de suplementación con MC, no se observaron cambios relevantes en los parámetros de estructura o función cardíaca estudiadas mediante ETT que pudieran atribuirse a la intervención realizada.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 Apr 1;27(4):387–413.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
3. Real Academia Nacional de Medicina. Real Academia Nacional de Medicina [Internet]. Revisado Agosto 2024. Disponible en: <https://ranm.es>
4. Ducas J, Magder S, McGregor M. Validity of the hepatojugular reflux as a clinical test for congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1983 Dec 1;52(10):1299–303.
5. Fang JC, O'Gara PT. Historia clínica y exploración física: un abordaje basado en la evidencia. En: Rodríguez Padial L, revisor científico. Braunwald Tratado de Cardiología. Texto de medicina cardiovascular. 9ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2013. p. 116-123.
6. Kudriavtsev V, Polyshchuk V, Roy DL. Heart energy signature spectrogram for cardiovascular diagnosis. *Biomed Eng Online.* 2007 May 4;6:16.
7. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun.* 1984 Jan 13;118(1):131–9.
8. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332(6159):78–81.
9. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail.* 2023 May 1;25(5):616–31.
10. Bayes-Genis A, Morant-Talamante N, Lupón J. Nprilysin and Natriuretic Peptide Regulation in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2016 Aug 1;13(4):151–7.
11. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 145, *Circulation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. E895–1032.

12. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(15):1881–9.
13. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1278–83.
14. Van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T, Van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JGP, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 9;61(14):1498–506.
15. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):611–7.
16. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005 Jun 1;7(4):537–41.
17. D’Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: Relation to clinical severity, hemodynamic and doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1805–11.
18. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail*. 2020 May 1;8(5):386–97.
19. Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, Santas E, Llácer P, Núñez E, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail*. 2021 Sep 1;23(9):1445–57.
20. Sastre C, Martínez A, Pérez A, Mollar A, Civera JM, Conesa A, et al. Papel de los niveles circulantes del antígeno carbohidrato 125 para identificar al paciente no frágil con IC. *REC: CardioClinics*. 2023 Jul 1;58(3):172–9.
21. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan 1;20(1):16–37.
22. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev*. 2019;5(3):140.

23. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005 Dec;112(25):3958–68.
24. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Oct 1;14(5):385.
25. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 28;168(8):847–54.
26. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 1;6(1).
27. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi DJ, et al. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail*. 2017 Feb 1;19(2):201–8.
28. White PD, Myers MM. THE CLASSIFICATION OF CARDIAC DIAGNOSIS. *J Am Med Assoc*. 1921 Oct 29;77(18):1414–5.
29. Madsen BK, hansen JF, stokholm KH, brøns 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 Mar;15(3):303–10.
30. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J*. 2006 Feb;151(2):444–50.
31. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019 Dec 3;8(23).
32. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858.
33. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1421–34.
34. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023 Dec 1;118(17):3272–87.
35. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7.
36. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology

- and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun 1;23(6):906–14.
37. Seferović PM, Stoerk S, Filippatos G, Mareev V, Kavoliuniene A, Ristić AD, et al. Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups. *Eur J Heart Fail.* 2013 Sep;15(9):947–59.
  38. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, 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 Dec 1;19(12):1574–85.
  39. Santas E, de la Espriella R, Palau P, Miñana G, Amiguet M, Sanchis J, et al. Rehospitalization burden and morbidity risk in patients with heart failure with mid-range ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020 Jun 1;7(3):1007–14.
  40. Senni M, Gavazzi A, Oliva F, Mortara A, Urso R, Pozzoli M, 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 May 1;173(2):163–9.
  41. Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, McMurray JJV, Lund LH, Ezekowitz JA, et al. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries. *Circulation.* 2021 Jun 1;143(22):2129–42.
  42. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health.* 2017 Jul 1;5(7):e665–72.
  43. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail.* 2017 Jun 1;10(6).
  44. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 21;50(8):768–77.
  45. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec 1;19(12):1624–34.

46. Aggarwal M, Bozkurt B, Panjrath G, Aggarwal B, Ostfeld RJ, Barnard ND, et al. Lifestyle Modifications for Preventing and Treating Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 6;72(19):2391–405.
47. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan 1;56(4):409–14.
48. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 7;69(9):1129–42.
49. Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):1577–85.
50. Lara KM, Levitan EB, Gutierrez OM, Shikany JM, Safford MM, Judd SE, et al. Dietary Patterns and Incident Heart Failure in U.S. Adults Without Known Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 4;73(16):2036.
51. Djoussé L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):394–400.
52. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017 Nov 1;390(10107):2037–49.
53. Tektonidis TG, Åkesson A, Gigante B, Wolk A, Larsson SC. A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: A population-based cohort study. *Atherosclerosis*. 2015 Nov 1;243(1):93–8.
54. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Consistency With the DASH Diet and Incidence of Heart Failure. *Arch Intern Med*. 2009 May 11;169(9):851–7.
55. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li Y, Pan A, et al. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jul 13;377(2):143–53.
56. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and incidence of congestive heart failure in overweight US men and women: first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 2002 Jul 22;162(14):1619–24.
57. Lennie TA, Song EK, Wu JR, Chung ML, Dunbar SB, Pressler SJ, et al. Three Gram Sodium Intake is Associated With Longer Event-Free Survival Only in Patients With Advanced Heart Failure. *J Card Fail*. 2011 Apr 1;17(4):325–30.
58. Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, Bøhn SK, Dragland S, Sampson L, et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutr J*. 2010;9(1).

59. Rautiainen S, Levitan EB, Mittleman MA, Wolk A. Total antioxidant capacity of diet and risk of heart failure: a population-based prospective cohort of women. *Am J Med.* 2013 Jun;126(6):494–500.
60. Sullivan MJ, Wood L, Terry J, Brantley J, Charles A, McGee V, et al. The Support, Education, and Research in Chronic Heart Failure Study (SEARCH): a mindfulness-based psychoeducational intervention improves depression and clinical symptoms in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2009 Jan;157(1):84–90.
61. Gomes-Neto M, Rodrigues ES, Silva WM, Carvalho VO. Effects of Yoga in Patients with Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2014 Nov 1;103(5):433–9.
62. Gok Metin Z, Ejem D, Dionne-Odom JN, Turkman Y, Salvador C, Pamboukian S, et al. Mind-Body Interventions for Individuals With Heart Failure: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Card Fail.* 2018 Mar 1;24(3):186–201.
63. Kraigher-Krainer E, Lyass A, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, et al. Association of physical activity and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly: the Framingham Heart Study. *Eur J Heart Fail.* 2013 Jul 1;15(7):742–6.
64. Farrell SW, Finley CE, Radford NB, Haskell WL. Cardiorespiratory fitness, body mass index, and heart failure mortality in men: Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Heart Fail.* 2013 Sep;6(5):898–905.
65. Agha G, Loucks EB, Tinker LF, Waring ME, Michaud DS, Foraker RE, et al. Healthy lifestyle and decreasing risk of heart failure in women: the Women’s Health Initiative observational study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Oct 28;64(17):1777–85.
66. O’Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Apr 8;301(14):1439–50.
67. Mentz RJ, Bittner V, Schulte PJ, Fleg JL, Piña IL, Keteyian SJ, et al. Race, exercise training, and outcomes in chronic heart failure: findings from Heart Failure - a Controlled Trial Investigating Outcomes in Exercise TraiNing (HF-ACTION). *Am Heart J.* 2013;166(3).
68. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):33–40.
69. Angélico-Gonçalves A, Leite AR, Neves JS, Saraiva F, Brochado L, Oliveira AC, et al. Changes in health-related quality of life and treatment effects in chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2023 Sep 1;386:65–73.
70. Gallo G, Volpe M. Potential Mechanisms of the Protective Effects of the Cardiometabolic Drugs Type-2 Sodium–Glucose Transporter Inhibitors

- and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 1;25(5).
71. Sapna F, Raveena F, Chandio M, Bai K, Sayyar M, Varrassi G, et al. Advancements in Heart Failure Management: A Comprehensive Narrative Review of Emerging Therapies. *Cureus.* 2023 Oct 4;15(10).
  72. MacDonald BJ, Virani SA, Zieroth S, Turgeon R. Heart Failure Management in 2023: A Pharmacotherapy- and Lifestyle-Focused Comparison of Current International Guidelines. *CJC Open.* 2023 Aug 1;5(8):629.
  73. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
  74. Ezekowitz JA, O’Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017 Nov 1;33(11):1342–433.
  75. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021 Apr 1;37(4):531–46.
  76. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316(23):1429–35.
  77. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):67.
  78. Garg R, Yusuf S, Bussmann WD, Sleight P, Uprichard A, Massie B, et al. Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure. *JAMA.* 1995 May 10;273(18):1450–6.
  79. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996 May 23;334(21):1349–55.
  80. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 May 31;344(22):1651–8.
  81. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):2001–7.
  82. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the

- Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000 Mar 8;283(10):1295–302.
83. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215–25.
  84. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol*. 1997 Dec 4;80(11A).
  85. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709–17.
  86. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11–21.
  87. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
  88. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
  89. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, 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 Sep 19;396(10254):819–29.
  90. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020 Jan 14;141(2):90–9.
  91. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021 Apr 1;42(13):1203–12.
  92. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
  93. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089–98.
  94. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117–27.

95. Chertow GM, Correa-Rotter R, Vart P, Jongs N, McMurray JJV, Rossing P, et al. Effects of Dapagliflozin in Chronic Kidney Disease, With and Without Other Cardiovascular Medications: DAPA-CKD Trial. *J Am Heart Assoc.* 2023 May 2;12(9).
96. McMurray JJ, 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):132–3.
97. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019 Feb 7;380(6):539–48.
98. Morrow DA, Velazquez EJ, Devore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, 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 May 7;139(19):2285–8.
99. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, 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 Aug 1;21(8):998–1007.
100. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 Dec 6;345(23):1667–75.
101. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):772–6.
102. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013 Feb 23;346(7896).
103. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 17;75(10):1178–95.
104. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, 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(2):209–16.
105. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 Feb 1;21(2):137–55.

106. Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine - the first selective sinus node I(f) channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int J Clin Pract.* 2006 Feb;60(2):222–8.
107. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010 Sep 11;376(9744):875–85.
108. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997 Feb 20;336(8):525–33.
109. Gheorghide M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, Van Veldhuisen DJ, Cleland JGF, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail.* 2013 May;15(5):551–9.
110. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314(24):269–71.
111. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):68.
112. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004 Nov 11;351(20):2049–57.
113. Ziaieian B, Fonarow GC, Heidenreich PA. Clinical Effectiveness of Hydralazine-Isosorbide Dinitrate in African-American Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017 Sep 1;5(9):632–9.
114. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet.* 2022 Dec 17;400(10369):2199–209.
115. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020 Dec 12;396(10266):1895–904.
116. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J.* 2015 Mar 14;36(11):657–68.
117. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzzese D, Cleland JGF. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2023 Apr 1;25(4):528–37.

118. Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, Ambrosy AP, Mentz RJ, Fudim M. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2023 Apr 1;10(2):1473–80.
119. Anker SD, Khan MS, Butler J, von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: A Bayesian meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2023 Jul 1;25(7):1080–90.
120. Lombardi CM, Cimino G, Pagnesi M, Dell’Aquila A, Tomasoni D, Ravera A, et al. Vericiguat for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Curr Cardiol Rep.* 2021 Oct 1;23(10).
121. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20).
122. Merck Sharp & Dohme LLC. A pivotal Phase 3 randomized, placebo-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of the sGC stimulator vericiguat/MK-1242 in adults with chronic heart failure with reduced ejection fraction (NCT05093933) . *ClinicalTrials.gov*; 2024 Nov
123. Reddy YNV, Butler J, Anstrom KJ, Blaustein RO, Bonaca MP, Corda S, et al. Vericiguat Global Study in Participants with Chronic Heart Failure: Design of the VICTOR trial. *Eur J Heart Fail.* 2025 Feb;27(2):209-218.
124. Planelles-Herrero VJ, Hartman JJ, Robert-Paganin J, Malik FI, Houdusse A. Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil. *Nat Commun.* 2017 Dec 1;8(1).
125. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):105–16.
126. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jul 13;78(2):97–108.
127. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21(24):2071–8.
128. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Jan 20;352(3):225–37.
129. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):877–83.

130. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart*. 2018 Jan 1;104(2):144–50.
131. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010 Nov;12(11):1564–70.
132. Zaher W, Della Rocca DG, Pannone L, Boveda S, de Asmundis C, Chierchia GB, et al. Anti-Arrhythmic Effects of Heart Failure Guideline-Directed Medical Therapy and Their Role in the Prevention of Sudden Cardiac Death: From Beta-Blockers to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Beyond. *J Clin Med*. 2024 Mar 1;13(5).
133. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016 Sep 29;375(13):1221–30.
134. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009 Oct 8;361(15):1427–36.
135. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1999 Jul 31;70(2):171–8.
136. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994 ;17(11 Pt 2):1974–9.
137. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, Alonso C, Gras D, Mabo P, et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J*. 2000;140(6):862–70.
138. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):873–80.
139. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845–53.
140. Cobb V, Thomas M. Cardiac resynchronization therapy. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2013;74(5):265–70.
141. Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2011 Mar 8;183(4):421–9.
142. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ, Abraham WT, Ghosh J, Cleland JGF. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006 Jun;8(4):433–40.

143. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, Ziegelmann PK, Beck-Da-Silva L, Rohde LE. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail.* 2011 Oct;17(10):860–6.
144. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Apr 14;352(15):1539–49.
145. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 2006 Aug;27(16):1928–32.
146. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2140–50.
147. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O’Callaghan KM, Carpenter JL, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med.* 2014;174(8):1340–8.
148. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J.* 2015 Aug 7;36(30):1948–51.
149. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, et al. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2015 Sep 1;101(18):1456–62.
150. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369(15):38.
151. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J.* 2015 Aug 7;36(30):1983–9.
152. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013 Apr 25;368(17):1585–93.
153. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2012 Oct;14(10):1490–7.
154. Parlavecchio A, Vetta G, Caminiti R, Coluccia G, Magnocavallo M, Ajello M, et al. Left bundle branch pacing versus biventricular pacing for cardiac

- resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2023 May 1;46(5):432–9.
155. El Iskandarani M, Golamari R, Shatla I, Ujueta F, Mihos CG, Escolar E, et al. Left bundle branch area pacing in heart failure: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2024 Aug 1;35(8):1536–47.
  156. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *The Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757–67.
  157. Gregg LP, Navaneethan SD. Steroidal or non-steroidal MRAs: should we still enable RAASi use through K binders? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023 May 31;38(6):1355–65.
  158. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021 Feb 9;143(6):540–52.
  159. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 9;385(24):2252–63.
  160. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024 Oct 24;391(16):1475-1485
  161. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 18;384(11):989–1002.
  162. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 14;389(24):2221–32.
  163. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *The Lancet*. 2024 Sep 7;404(10456):949–61.
  164. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2023 Sep 21;389(12):1069–84.
  165. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2024 Apr 18;390(15):1394–407.

166. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, Borlaug BA, Abildstrøm SZ, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *The Lancet*. 2024 Apr 27;403(10437):1635–48.
167. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *The Lancet*. 2024 Aug 24;404(10454):773–86.
168. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017 Oct 1;19(10):1258–69.
169. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020 Feb 4;141(5):352–61.
170. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 24;381(17):1609–20.
171. Shuvy M, Zwas DR, Keren A, Gotsman I. The age-adjusted Charlson comorbidity index: A significant predictor of clinical outcome in patients with heart failure. *Eur J Intern Med*. 2020 Mar 1;73:103–4.
172. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
173. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, Bøtker HE, Sørensen HT. Thirty-year trends in heart failure hospitalization and mortality rates and the prognostic impact of co-morbidity: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2016 May 1;18(5):490–9.
174. Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes AC, Millett ERC, et al. Temporal Trends and Patterns in Mortality After Incident Heart Failure: A Longitudinal Analysis of 86 000 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2019 Nov 1;4(11):1102–11.
175. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2019 Aug 1;4(8):e406–20.
176. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2476–86.
177. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FDR. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic

- Heart of England Screening (ECHOES) study. *Eur J Heart Fail.* 2012 Feb 1;14(2):176–84.
178. Escobar C, Varela L, Palacios B, Capel M, Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, et al. Clinical characteristics, management, and one-year risk of complications among patients with heart failure with and without type 2 diabetes in Spain. *Rev Clin Esp.* 2022 Apr;222(4):195–204.
  179. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019 Nov 1;21(11):1306–25.
  180. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995 Nov 1;41(10):1403–9.
  181. Felce D, Perry J. Quality of life: Its definition and measurement. *Res Dev Disabil.* 1995 Jan 1;16(1):51–74.
  182. Gathright EC, Dolansky MA, Gunstad J, Redle JD, Josephson RA, Moore SM, et al. The Impact of Medication Non-Adherence on the Relationship Between Mortality Risk and Depression in Heart Failure. *Health Psychol.* 2017 Sep 1;36(9):839.
  183. Major K, Bodys-Petka A, Grabowski M, Lelonek M. Quality of life in heart failure: New data, new drugs and devices. *Cardiol J.* 2024;31(1):156–67.
  184. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart.* 2002;87(3):235–41.
  185. Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R, Rafiemanesh H, Bouya S, Raeisi M. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2020 Nov 1;25(6):993–1006.
  186. Kao G, Xu G, Zhang Y, Li C, Xiao J. Predictive value of quality of life as measured by KCCQ in heart failure patients: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2024 Sep 1;54(9).
  187. Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. *Eur J Heart Fail.* 2010 Sep 1;12(9):1002–8.
  188. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992;305(6846):160.
  189. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria.* 2001 Jan 1;28(6):425–9.
  190. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
  191. Kuan WC, Chee KH, Kasim S, Lim KK, Dujaili JA, Lee KKC, et al. Validity and measurement equivalence of EQ-5D-5L questionnaire among heart failure patients in Malaysia: a cohort study. *J Med Econ.* 2024;27(1):607–17.

192. Seo M, Watanabe T, Yamada T, Yano M, Hayashi T, Nakagawa A, et al. The clinical relevance of quality of life in heart failure patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2023 Apr 1;10(2):995–1002.
193. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure.* 1987;3:198–209
194. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J.* 1992;124(4):1017–25.
195. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol.* 1993 May 1;71(12):1106–7.
196. Palomino G, Pareja MJ, Pareja MC, Nevado N, Mendoza F, Dávila FA, et al. Utilidad de la Escala de Minnesota en el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. *CardiCore.* 2018 Apr 1;53(2):55–60.
197. Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont À, Alonso J, et al. Validación de la versión española del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2008 Mar 1;61(3):251–9.
198. Mogle J, Buck H, Zambroski C, Alvaro R, Vellone E. Cross-Validation of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire. *J Nurs Scholarsh.* 2017 Sep 1;49(5):513–20.
199. Parajón T, Lupón J, González B, Urrutia A, Altimir S, Coll R, et al. Use of the «Minnesota Living With Heart Failure» Quality of Life Questionnaire in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(2).
200. Ghisleni EC, Astolfi VR, Zimmermann L, Lira CNL, Faria do Nascimento E, Etges APB da S, et al. Value-based health care in heart failure: Quality of life and cost analysis. *Clinics.* 2023 Jan 1;78:100294.
201. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Apr;35(5):1245–55.
202. Comín-Colet J, Garin O, Lupón J, Manito N, Crespo-Leiro MG, Gómez-Bueno M, et al. Validación de la versión española del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Jan 1;64(1):51–8.
203. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold S V. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 17;76(20):2379–90.

204. Huo X, Pu B, Wang W, Peng Y, Li J, Lei L, et al. New York Heart Association Class and Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Acute Heart Failure. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):E2339458.
205. Spertus JA, Jones PG. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Sep 1;8(5):469–76.
206. Kosiborod M, Soto GE, Jones PG, Krumholz HM, Weintraub WS, Deedwania P, et al. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments. *Circulation*. 2007 Apr;115(15):1975–81.
207. Sherrod CF, Spertus JA, Gosch KL, Wang A, Elliott PM, Lakdawala NK, et al. The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Relation to New York Heart Association Class. *J Card Fail*. 2025 Sep 28;31(2).
208. Sukosd IE, Pescariu SA, Faur C, Danila AI, Prodan-Barbulescu C, Fira-Mladinescu O. Utility of Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) in Assessing Quality of Life among Patients with Heart Failure Undergoing Exercise Training Rehabilitation: A Systematic Review. *Diseases*. 2024 Apr 1;12(4).
209. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J*. 2005;150(4):707–15.
210. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017 Aug 1;10(8).
211. Dobre D, van Jaarsveld CHM, deJongste MJL, Ruskamp FMH, Ranchor A V. The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Feb;16(2):152–9.
212. Rajasree Katta M, Prasad S, Tiwari A, Abdelgawad Abouzid MR, Mitra S. The effectiveness of cognitive-behavioral therapy for heart failure patients: a narrative review. *J Int Med Res*. 2023 Sep 1;51(9):03000605231198371.
213. McKelvie RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev*. 2008 Feb;13(1):3–11.
214. Taylor RS, Walker S, Ciani O, Warren F, Smart NA, Piepoli M, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019 May 29;23(25):1–97.
215. Hua C, Huang W, Chen Z, Cao D, Jia J, Chen X, et al. Effects of exercise based cardiac rehabilitation delivery modes on chronic heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific Reports* 2024 14:1. 2024 Dec 28;14(1):1–8.
216. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, La Rocca HPB, Castiello T, Čelutkienė J, et al. Self-care of heart failure patients: practical management

- recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jan 1;23(1):157–74.
217. Kitko L, McIlvennan CK, Bidwell JT, Dionne-Odom JN, Dunlay SM, Lewis LM, et al. Family Caregiving for Individuals With Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Jun 2;141(22):e864–78.
218. Brennan EJ. Chronic heart failure nursing: integrated multidisciplinary care. *Br J Nurs*. 2018 Jun 28;27(12):681-8.
219. Davidson PM, Newton PJ, Tankumpuan T, Paull G, Dennison-Himmelfarb C. Multidisciplinary management of chronic heart failure: principles and future trends. *Clin Ther*. 2015 Oct 1;37(10):2225–33.
220. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 23;77(11):1454–69.
221. Gandhi S, Mosleh W, Sharma UC, Demers C, Farkouh ME, Schwalm JD. Multidisciplinary Heart Failure Clinics Are Associated With Lower Heart Failure Hospitalization and Mortality: Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017 Oct 1;33(10):1237–44.
222. Mosoiu D, Rogozea L, Landon A, Bisoc A, Tint D. Palliative Care in Heart Failure: A Public Health Emergency. *Am J Ther*. 2020 Mar 1;27(2):E204–23.
223. Pryde K, Lakhani A, William L, Dennett A. Palliative rehabilitation and quality of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2024 Oct 18:spcare-2024-004972.
224. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019 Nov 1;21(11):1299–305.
225. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Jun 1;236:283–9.
226. Bielecka-Dabrowa A, Ebner N, dos Santos MR, Ishida J, Hasenfuss G, von Haehling S. Cachexia, muscle wasting, and frailty in cardiovascular disease. *Eur J Heart Fail*. 2020 Dec 1;22(12):2314–26.
227. 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 Jul 1;18(7):869–75.
228. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA, et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov 1;20(11):1570–7.
229. Bottle A, Kim D, Hayhoe B, Majeed A, Aylin P, Clegg A, et al. Frailty and comorbidity predict first hospitalisation after heart failure diagnosis in

- primary care: population-based observational study in England. *Age Ageing*. 2019 May 1;48(3):347–54.
230. McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, Kane RL, Dunlay SM, Redfield MM, et al. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Heart Fail*. 2013 Apr;1(2):135–41.
  231. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Apr 13;39(4):412.
  232. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16.
  233. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(2):129–33.
  234. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Oct 1;10(5):956–61.
  235. Von Haehling S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2015 Nov;74(4):367–77.
  236. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail*. 2017 Nov 1;4(4):492–8.
  237. Curcio F, Testa G, Liguori I, Papillo M, Flocco V, Panicara V, et al. Sarcopenia and Heart Failure. *Nutrients*. 2020 Jan 1;12(1).
  238. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):95–101.
  239. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011 Jul;40(4):423–9.
  240. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):1–10.
  241. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Jan;68(1):39–46.
  242. Welch SA, Ward RE, Beauchamp MK, Leveille SG, Trivison T, Bean JF. The Short Physical Performance Battery (SPPB): A Quick and Useful Tool for Fall Risk Stratification Among Older Primary Care Patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Aug;22(8):1646-51.

243. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 Nov;5(4):253–9.
244. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study. *Age Ageing*. 2013 Mar;42(2):203–9.
245. Buckinx F, Reginster JY, Bruenois T, Lenaerts C, Beaudart C, Croisier JL, et al. Prevalence of sarcopenia in a population of nursing home residents according to their frailty status: results of the SENIOR cohort. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2017 Sep 1;17(3):209.
246. Ebner N, von Haehling S. Unlocking the wasting enigma: Highlights from the 8th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Mar 1;7(1):90–4.
247. Zhang Y, Zhang J, Ni W, Yuan X, Zhang H, Li P, et al. Sarcopenia in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr 1;8(2):1007.
248. Chandrashekar Iyer L, Vaishali K, Babu AS. Prevalence of sarcopenia in heart failure: A systematic review. *Indian Heart J*. 2023 Jan 1;75(1):36.
249. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013 Feb 14;34(7):512–9.
250. Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov 1;20(11):1580–7.
251. Carbone S, Popovic D, Lavie CJ, Arena R. Obesity, body composition and cardiorespiratory fitness in heart failure with preserved ejection fraction. *Future Cardiol*. 2017 Sep 1;13(5):451–63.
252. Onoue Y, Izumiya Y, Hanatani S, Tanaka T, Yamamura S, Kimura Y, et al. A simple sarcopenia screening test predicts future adverse events in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 15;215:301–6.
253. Nozaki Y, Yamaji M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tashiro Y, Shirooka H, et al. Sarcopenia predicts adverse outcomes in an elderly outpatient population with new york heart association class II-IV heart failure: A prospective cohort study. *Aging Medicine and Healthcare*. 2019 Jun 1;10(2):53–61.
254. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition*. 2008 Dec 1;27(6):793–9.
255. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Jun 1;7(3):246–60.
256. Ebner N, Springer J, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Doehner W, Anker SD, et al. Mechanism and novel therapeutic approaches to wasting in chronic disease. *Maturitas*. 2013 Jul;75(3):199–206.

257. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Frystyk J, et al. Prevalence of cachexia in chronic heart failure and characteristics of body composition and metabolic status. *Endocrine*. 2013 Nov 22;43(3):626–34.
258. Zamora E, Díez-López C, Lupón J, de Antonio M, Domingo M, Santesmases J, et al. Weight Loss in Obese Patients With Heart Failure. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2016;5(3).
259. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997 Apr 12;349(9058):1050–3.
260. Rossignol P, Masson S, Barlera S, Girerd N, Castelnovo A, Zannad F, et al. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials. *Eur J Heart Fail*. 2015 Apr 1; 17(4):424–33.
261. Scherbakov N, Pietrock C, Sandek A, Ebner N, Valentova M, Springer J, et al. Body weight changes and incidence of cachexia after stroke. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Jun;10(3):611–20.
262. Tucker WJ, Haykowsky MJ, Seo Y, Stehling E, Forman DE. Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure: Role of Skeletal Muscle Morphology and Function. *Curr Heart Fail Rep*. 2018 Dec 1;15(6):323–31.
263. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Limited Maximal Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 5;55(18):1945.
264. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure. Relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation*. 1991;84(4):1597–607.
265. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation*. 1993;87(2):470–5.
266. Haykowsky MJ, Tomczak CR, Scott JM, Paterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol (1985)*. 2015 Sep 15;119(6):739–44.
267. Poole DC, Richardson RS, Haykowsky MJ, Hirai DM, Musch TI. Exercise limitations in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Appl Physiol (1985)*. 2018 Jan 1;124(1):208–24.
268. Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992;85(5):1751–9.
269. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation*. 1990;81(2):518–27.

270. Massie BM, Simonini A, Sahgal P, Wells L, Dudley GA. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(1):140–5.
271. Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1988;18(2):187–95.
272. Dunnigan A, Staley NA, Smith SA, Ella Pierpont M, Judd D, Benditt DG, et al. Cardiac and skeletal muscle abnormalities in cardiomyopathy: comparison of patients with ventricular tachycardia or congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10(3):608–18.
273. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Nov;28(5):1092–102.
274. Weiss K, Schär M, Panjra GS, Zhang Y, Sharma K, Bottomley PA, et al. Fatigability, Exercise Intolerance, and Abnormal Skeletal Muscle Energetics in Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2017 Jul 1;10(7).
275. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: The role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail.* 2015 Mar 20;8(2):286–94.
276. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57(4):244–53.
277. Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, Nabb S, Clark AL, Cleland JGF. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005 Sep 1;26(17):1742–51.
278. Wegrzynowska-Teodorczyk K, Rudzinska E, Lazarczyk M, Nowakowska K, Banasiak W, Ponikowski P, et al. Distance covered during a six-minute walk test predicts long-term cardiovascular mortality and hospitalisation rates in men with systolic heart failure: an observational study. *J Physiother.* 2013 Jun;59(3):177–87.
279. Uszko-Lencer NHMK, Mesquita R, Janssen E, Werter C, Brunner-La Rocca HP, Pitta F, et al. Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017 Aug 1;240:285–90.
280. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J.* 1998 Sep 1;136(3):449–57.
281. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6521):653.
282. Schaufelberger M, Swedberg K. Is 6-minute walk test of value in congestive heart failure? *Am Heart J.* 1998;136(3):371–2.

283. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019 Jan-Dec;13:1753944719870084.
284. Ciani O, Piepoli M, Smart N, Uddin J, Walker S, Warren FC, et al. Validation of Exercise Capacity as a Surrogate Endpoint in Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Heart Fail.* 2018 Jul 1;6(7):596–604.
285. Grundtvig M, Eriksen-Volnes T, Ørn S, Slind EK, Gullestad L. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct 1;7(5):2904–11.
286. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Brentana L, Dei Cas L. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2004 Oct 1;6(6):687–91.
287. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, Sevimli S, Aksakal E, Senocak H, et al. Prognostic Value of 6-Minute Walk Test in Stable Outpatients with Heart Failure. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):166.
288. Rostagno C, Galanti G, Romano M, Chiostrì G, Gensini GF. Prognostic value of 6-minute walk corridor testing in women with mild to moderate heart failure. *Ital Heart J.* 2002 Feb;3(2):109-13.
289. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail.* 2003 Jun 1;5(3):247–52.
290. Buber J, Robertson HT. Cardiopulmonary exercise testing for heart failure: pathophysiology and predictive markers. *Heart.* 2023 Apr 11;109(4):256–63.
291. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep 26;70(13):1618–36.
292. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016 Aug 1;4(8):607–16.
293. Cohen A, Zannad F, Kayanakis JG, Gueret P, Aupetit JF, Kolsky H. Multicentre study of the determination of peak oxygen uptake and ventilatory threshold during bicycle exercise in chronic heart failure. Comparison of graphical methods, interobserver variability and influence of the exercise protocol. The VO<sub>2</sub> French Study Group. *Eur Heart J.* 1991 Sep 1;12(10):1055–63.
294. Page E, Cohen-Solal A, Jondeau G, Douard H, Roul G, Kantelip JP, et al. Comparison of treadmill and bicycle exercise in patients with chronic heart failure. *Chest.* 1994;106(4):1002–6.
295. Dourado VZ, Nishiaka RK, Simões MSMP, Lauria VT, Tanni SE, Godoy I, et al. Classification of cardiorespiratory fitness using the six-minute walk

- test in adults: Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Pulmonology*. 2021 Nov 1;27(6):500–8.
296. Mapelli M, Salvioni E, Paneroni M, Gugliandolo P, Bonomi A, Scalvini S, et al. Brisk walking can be a maximal effort in heart failure patients: a comparison of cardiopulmonary exercise and 6 min walking test cardiorespiratory data. *ESC Heart Fail*. 2022 Apr 1;9(2):812–21.
  297. Ritt LEF, Darzé ES, Feitosa GF, Porto JS, Bastos G, de Albuquerque RBL, et al. The Six-Minute Step Test as a Predictor of Functional Capacity according to Peak VO<sub>2</sub> in Cardiac Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Nov 1;116(5):889–95.
  298. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: A comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail*. 2009 Nov 1;2(6):549–55.
  299. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, Brawner CA, Swank AM, McKelvie RS, et al. 6-Min Walk Test Provides Prognostic Utility Comparable to Cardiopulmonary Exercise Testing in Ambulatory Outpatients With Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 25;60(25):2653–61.
  300. Carvalho EEV de, Costa DC, Crescêncio JC, Santi GL De, Papa V, Marques F, et al. Heart failure: comparison between six-minute walk test and cardiopulmonary test. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Jul;97(1):59–64.
  301. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, Sullivan MJ, Townsend M, Jones NL, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis*. 1985;38(6):517–24.
  302. Gielen S, Laughlin MH, O’Conner C, Duncker DJ. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Jan 1;57(4):347–55.
  303. de Vries NM, Staal JB, van der Wees PJ, Adang EMM, Akkermans R, Olde Rikkert MGM, et al. Patient-centred physical therapy is cost-effective in increasing physical activity and reducing frailty in older adults with mobility problems: a randomized controlled trial with 6 months follow-up. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Sep;7(4):422–35.
  304. Naseeb MA, Volpe SL. Protein and exercise in the prevention of sarcopenia and aging. *Nutr Res*. 2017 Apr 1;40:1–20.
  305. Peterson MD, Sen A, Gordon PM. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Feb;43(2):249–58.
  306. Vikberg S, Sörlén N, Brandén L, Johansson J, Nordström A, Hult A, et al. Effects of Resistance Training on Functional Strength and Muscle Mass in 70-Year-Old Individuals With Pre-sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2019 Jan 1;20(1):28–34.
  307. Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Cadore EL, et al. Changes in muscle power after usual care or early structured exercise intervention in acutely

- hospitalized older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Aug 1;11(4):997–1006.
308. Erbs S, Höllriegel R, Linke A, Beck EB, Adams V, Gielen S, et al. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail*. 2010;3(4):486–94.
  309. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigl C, Hilbrich L, et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Apr;29(5):1067–73.
  310. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kälberer B, Offner B, Hauer K, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(6):1239–49.
  311. Magnusson G, Gordon A, Kaijser L, Sylven C, Isberg B, Karpakka J, et al. High intensity knee extensor training, in patients with chronic heart failure. Major skeletal muscle improvement. *Eur Heart J*. 1996;17(7):1048–55.
  312. Giuliano C, Karahalios A, Neil C, Allen J, Levinger I. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure - A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:413–23.
  313. Jewiss D, Ostman C, Smart NA. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:674–81.
  314. Pu CT, Johnson MT, Forman DE, Hausdorff JM, Roubenoff R, Foldvari M, et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(6):2341–50.
  315. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007 Jun;115(24):3086–94.
  316. Esposito F, Reese V, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 20;58(13):1353–62.
  317. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(1):10–7.
  318. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Apr 1;11(2):366–80.

319. Rozentryt P, von Haehling S, Lainscak M, Nowak JU, Kalantar-Zadeh K, Polonski L, et al. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):35–42.
320. Billingsley HE, Hummel SL, Carbone S. The role of diet and nutrition in heart failure: A state-of-the-art narrative review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Sep 1;63(5):538–51.
321. Lombardi C, Carubelli V, Lazzarini V, Vizzardì E, Quinzani F, Guidetti F, et al. Effects of oral amino Acid supplements on functional capacity in patients with chronic heart failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014 May 21;8:39–44.
322. Lombardi C, Carubelli V, Lazzarini V, Vizzardì E, Bordonali T, Ciccarese C, et al. Effects of oral administration of orodispersible levo-carnosine on quality of life and exercise performance in patients with chronic heart failure. *Nutrition*. 2015;31(1):72–8.
323. Salzano A, Marra AM, Arcopinto M, D’Assante R, Triggiani V, Coscioni E, et al. Combined effects of growth hormone and testosterone replacement treatment in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019 Dec 1;6(6):1216–21.
324. Borst SE, Shuster JJ, Zou B, Ye F, Jia H, Wokhlu A, et al. Cardiovascular risks and elevation of serum DHT vary by route of testosterone administration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014 Nov 27;12(1).
325. Fiske CH, Subbarow Y. THE NATURE OF THE “INORGANIC PHOSPHATE” IN VOLUNTARY MUSCLE. *Science*. 1927;65(1686):399.
326. Walker JB. Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1979 Nov 27;50:177–242.
327. Guimarães-Ferreira L. Role of the phosphocreatine system on energetic homeostasis in skeletal and cardiac muscles. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12(1):126–31.
328. Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. Creatine in Humans with Special Reference to Creatine Supplementation. *Sports Medicine*. 1994 Oct 19;18(4):268–80.
329. Hultman E, Söderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL. Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol (1985)*. 1996;81(1):232–7.
330. Crim MC, Calloway DH, Margen S. Creatine metabolism in men: urinary creatine and creatinine excretions with creatine feeding. *J Nutr*. 1975;105(4):428–38.
331. Kreider RB, Stout JR. Creatine in Health and Disease. *Nutrients*. 2021 Jan 29;13(2):447.
332. Brosnan ME, Brosnan JT. The role of dietary creatine. *Amino Acids*. 2016 Aug 1;48(8):1785–91.

333. Harris RC, Nevill M, Harris DB, Fallowfield JL, Bogdanis GC, Wise JA. Absorption of creatine supplied as a drink, in meat or in solid form. *J Sports Sci.* 2002;20(2):147–51.
334. Harris RC, Lowe JA, Warnes K, Orme CE. The concentration of creatine in meat, offal and commercial dog food. *Res Vet Sci.* 1997;62(1):58–62.
335. Bonilla DA, Kreider RB, Stout JR, Forero DA, Kerksick CM, Roberts MD, et al. Metabolic Basis of Creatine in Health and Disease: A Bioinformatics-Assisted Review. *Nutrients.* 2021 Apr 1;13(4):1238.
336. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids.* 2011;40(5):1271.
337. Joncquel-Chevalier Curt M, Voicu PM, Fontaine M, Dessein AF, Porchet N, Mention-Mulliez K, et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie.* 2015 Dec 1;119:146–65.
338. Dolan E, Gualano B, Rawson ES. Beyond muscle: the effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *Eur J Sport Sci.* 2019 Jan 2;19(1):1–14.
339. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Neumann D, Epand RM, Epand RF, Andres RH, et al. The Phosphocreatine Circuit: Molecular and Cellular Physiology of Creatine Kinases, Sensitivity to Free Radicals, and Enhancement by Creatine Supplementation. *Molecular System Bioenergetics: Energy for Life.* 2007 Nov 22;195–264.
340. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017 Jun 13;14(1).
341. Harris RC, Soderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (Lond).* 1992;83(3):367–74.
342. Green AL, Hultman E, Macdonald IA, Sewell DA, Greenhaff PL. Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am J Physiol.* 1996;271(5 Pt 1).
343. Jäger R, Purpura M, Shao A, Inoue T, Kreider RB. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids.* 2011 May;40(5):1369.
344. Alzchem Trostberg GmbH. ¿Cómo se garantiza la calidad y pureza de Creapure®? [Internet]. Creapure. Revisado Febrero 2025. Disponible en: <https://www.creapure.com/es/creapure/como-se-garantiza-la-calidad-y-pureza-de-creapure>
345. Rosas HD, Doros G, Gevorkian S, Malarick K, Reuter M, Coutu JP, et al. PRECREST: A phase II prevention and biomarker trial of creatine in at-risk Huntington disease. *Neurology.* 2014 Mar 3;82(10):850.

346. Bender A, Samtleben W, Elstner M, Klopstock T. Long-term creatine supplementation is safe in aged patients with Parkinson disease. *Nutrition Research*. 2008 Mar 1;28(3):172–8.
347. Groeneveld GJ, Beijer C, Veldink JH, Kalmijn S, Wokke JHJ, Van Den Berg LH. Few adverse effects of long-term creatine supplementation in a placebo-controlled trial. *Int J Sports Med*. 2005 May;26(4):307–13.
348. Poortmans JR, Francaux M. Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(8):1108–10.
349. Vannas-Sulonen K, Sipilä I, Vannas A, Simell O, Rapola J. Gyrate atrophy of the choroid and retina. A five-year follow-up of creatine supplementation. *Ophthalmology*. 1985;92(12):1719–27.
350. Butts J, Jacobs B, Silvis M. Creatine Use in Sports. *Sports Health*. 2018 Jan 1;10(1):31–4.
351. Hall M, Trojian TH. Creatine supplementation. *Curr Sports Med Rep*. 2013 Jul;12(4):240–4.
352. Devries MC, Phillips SM. Creatine supplementation during resistance training in older adults—a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(6):1194–203.
353. Rodriguez NR, DiMarco NM, Langley S. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(3):509–27.
354. Kreider RB. Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. *Mol Cell Biochem*. 2003 Feb;244(1–2):89–94.
355. Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ, Greenwood M, Lancaster S, Cantler EC, et al. Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes. *Mol Cell Biochem*. 2003 Feb;244(1–2):95–104.
356. Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jäger R, et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr*. 2018 Aug 1;15(1).
357. Lugaresi R, Leme M, de Salles Painelli V, Murai IH, Roschel H, Sapienza MT, et al. Does long-term creatine supplementation impair kidney function in resistance-trained individuals consuming a high-protein diet? *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 May 16;10(1).
358. Gualano B, Ugrinowitsch C, Novaes RB, Artioli GG, Shimizu MH, Seguro AC, et al. Effects of creatine supplementation on renal function: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Appl Physiol*. 2008 May 11;103(1):33–40.
359. Robinson TM, Sewell DA, Casey A, Steenge G, Greenhaff PL. Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function. *Br J Sports Med*. 2000;34(4):284–8.

360. Gualano B, De Salles Painnelli V, Roschel H, Artioli GG, Neves M, De Sá Pinto AL, et al. Creatine in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 May;43(5):770–8.
361. Gualano B, De Salles Painnelli V, Roschel H, Lugaresi R, Dorea E, Artioli GG, et al. Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Appl Physiol.* 2011 May ;111(5):749–56.
362. Juhász I, Györe I, Csende Z, Rácz L, Tihanyi J. Creatine supplementation improves the anaerobic performance of elite junior fin swimmers. *Acta Physiol Hung.* 2009;96(3):325–36.
363. Grindstaff PD, Kreider R, Bishop R, Wilson M, Wood L, Alexander C, et al. Effects of creatine supplementation on repetitive sprint performance and body composition in competitive swimmers. *Int J Sport Nutr.* 1997;7(4):330–46.
364. Cornish SM, Chilibeck PD, Burke DG. The effect of creatine monohydrate supplementation on sprint skating in ice-hockey players. *J Sports Med Phys Fitness.* 2006 Mar;46(1):90-8.
365. Kreider RB, Ferreira M, Wilson M, Grindstaff P, Plisk S, Reinardy J, et al. Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(1):73–82.
366. Stone MH, Sanborn K, Smith LL, O’Bryant HS, Hoke T, Utter AC, et al. Effects of in-season (5 weeks) creatine and pyruvate supplementation on anaerobic performance and body composition in American football players. *Int J Sport Nutr.* 1999;9(2):146–65.
367. Chilibeck PD, Magnus C, Anderson M. Effect of in-season creatine supplementation on body composition and performance in rugby union football players. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007 Dec;32(6):1052–7.
368. Aguiar AF, Januário RSB, Junior RP, Gerage AM, Pina FLC, Do Nascimento MA, et al. Long-term creatine supplementation improves muscular performance during resistance training in older women. *Eur J Appl Physiol.* 2013 Apr;113(4):987–96.
369. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, Boetes M, Incledon T, Clark KL, et al. Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise. *J Am Diet Assoc.* 1997;97(7):765–70.
370. Mills S, Candow DG, Forbes SC, Neary JP, Ormsbee MJ, Antonio J. Effects of Creatine Supplementation during Resistance Training Sessions in Physically Active Young Adults. *Nutrients.* 2020 Jun 1;12(6):1–11.
371. Branch JD. Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2003;13(2):198–226.
372. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, Trousselard M, Lesage FX, Dutheil F. Creatine Supplementation and Lower Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Sports Med.* 2015 Sep 17;45(9):1285–94.

373. Wax B, Kerksick CM, Jagim AR, Mayo JJ, Lyons BC, Kreider RB. Creatine for Exercise and Sports Performance, with Recovery Considerations for Healthy Populations. *Nutrients*. 2021 Jun 1;13(6).
374. Forbes SC, Candow DG, Neto JHF, Kennedy MD, Forbes JL, Machado M, et al. Creatine supplementation and endurance performance: surges and sprints to win the race. *J Int Soc Sports Nutr*. 2023;20(1).
375. Tang FC, Chan CC, Kuo PL. Contribution of creatine to protein homeostasis in athletes after endurance and sprint running. *Eur J Nutr*. 2014 Feb;53(1):61–71.
376. Roberts PA, Fox J, Peirce N, Jones SW, Casey A, Greenhaff PL. Creatine ingestion augments dietary carbohydrate mediated muscle glycogen supercompensation during the initial 24 h of recovery following prolonged exhaustive exercise in humans. *Amino Acids*. 2016 Aug 1;48(8):1831–42.
377. Tarnopolsky MA, MacLennan DP. Creatine monohydrate supplementation enhances high-intensity exercise performance in males and females. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2000;10(4):452–63.
378. Sasaki H, Hiruma E, Aoyama R. Effects of creatine loading on muscular strength and endurance in female softball players. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 May;33(5):S207.
379. Ramírez-Campillo R, González-Jurado JA, Martínez C, Nakamura FY, Peñailillo L, Meylan CMP, et al. Effects of plyometric training and creatine supplementation on maximal-intensity exercise and endurance in female soccer players. *J Sci Med Sport*. 2016 Aug 1;19(8):682–7.
380. Stockler-Ipsiroglu S, Van Karnebeek CDM. Cerebral creatine deficiencies: a group of treatable intellectual developmental disorders. *Semin Neurol*. 2014 Jul 1;34(3):350–6.
381. Viau KS, Ernst SL, Pasquali M, Botto LD, Hedlund G, Longo N. Evidence-based treatment of guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2013 Nov;110(3):255–62.
382. Stockler-Ipsiroglu S, Apatéan D, Battini R, DeBrosse S, Dessoffy K, Edvardson S, et al. Arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: Clinical features and long term outcomes in 16 patients diagnosed worldwide. *Mol Genet Metab*. 2015;116(4):252–9.
383. Schulze A, Battini R. Pre-symptomatic treatment of creatine biosynthesis defects. *Subcell Biochem*. 2007 May 29;46:167–81.
384. Bender A, Klopstock T. Creatine for neuroprotection in neurodegenerative disease: end of story? *Amino Acids*. 2016 Aug 1 ;48(8):1929–40.
385. Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5;2013(6).
386. Balestrino M, Adriano E. Beyond sports: Efficacy and safety of creatine supplementation in pathological or paraphysiological conditions of brain and muscle. *Med Res Rev*. 2019 Nov 1;39(6):2427–59.

387. Gualano B, Rawson ES, Candow DG, Chilibeck PD. Creatine supplementation in the aging population: effects on skeletal muscle, bone and brain. *Amino Acids*. 2016 Aug 1;48(8):1793–805.
388. Candow DG, Chilibeck PD, Forbes SC. Creatine supplementation and aging musculoskeletal health. *Endocrine*. 2014;45(3):354–61.
389. Chilibeck P, Kaviani M, Candow D, Zello GA. Effect of creatine supplementation during resistance training on lean tissue mass and muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Open Access J Sports Med*. 2017 Nov;8:213–26.
390. Chilibeck PD, Candow DG, Landeryou T, Kaviani M, Paus-Jenssen L. Effects of Creatine and Resistance Training on Bone Health in Postmenopausal Women. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(8):1587–95.
391. Forbes SC, Candow DG, Krentz JR, Roberts MD, Young KC. Changes in Fat Mass Following Creatine Supplementation and Resistance Training in Adults  $\geq 50$  Years of Age: A Meta-Analysis. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2019 Aug 23;4(3).
392. Kious BM, Kondo DG, Renshaw PF. Creatine for the Treatment of Depression. *Biomolecules*. 2019 Sep 1;9(9).
393. Faulkner P, Paioni SL, Kozhuharova P, Orlov N, Lythgoe DJ, Daniju Y, et al. Relationship between depression, prefrontal creatine and grey matter volume. *J Psychopharmacol*. 2021 Dec 1;35(12):1464–72.
394. Bakian A V., Huber RS, Scholl L, Renshaw PF, Kondo D. Dietary creatine intake and depression risk among U.S. adults. *Transl Psychiatry*. 2020 Dec 1;10(1).
395. Lyoo IK, Yoon S, Kim TS, Hwang J, Kim JE, Won W, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral creatine monohydrate augmentation for enhanced response to a selective serotonin reuptake inhibitor in women with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2012 Aug 1;169(9):937–45.
396. Yoon S, Kim JE, Hwang J, Kim TS, Kang HJ, Namgung E, et al. Effects of Creatine Monohydrate Augmentation on Brain Metabolic and Network Outcome Measures in Women With Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2016 Sep 15;80(6):439–47.
397. Leader A, Amital D, Rubinow A, Amital H. An open-label study adding creatine monohydrate to ongoing medical regimens in patients with the fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:829–36.
398. Watanabe A, Kato N, Kato T. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res*. 2002;42(4):279–85.
399. McMorris T, Mielcarz G, Harris RC, Swain JP, Howard A. Creatine Supplementation and Cognitive Performance in Elderly Individuals. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2007 Sep;14(5):517–28.
400. Kreider RB, Wilborn CD, Taylor L, Campbell B, Almada AL, Collins R, et al. ISSN exercise & sports nutrition review: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr*. 2010 Feb 2;7(1):7.

401. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *J Acad Nutr Diet*. 2016 Mar 1;116(3):501–28.
402. Neubauer S. The failing heart-an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007 Mar 15;356(11):1140–51.
403. Taylor M, Wallhaus TR, Degrado TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, et al. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [18F] fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and [18F] FDG in patients with congestive heart failure. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(1):55–62.
404. Kalsi KK, Smolenski RT, Pritchard RD, Khaghani A, Seymour AML, Yacoub MH. Energetics and function of the failing human heart with dilated or hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(6):469–77.
405. Osorio JC, Stanley WC, Linke A, Castellari M, Diep QN, Panchal AR, et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor-alpha in pacing-induced heart failure. *Circulation*. 2002 Jul 30;106(5):606–12.
406. Weiss RG, Gerstenblith G, Bottomley PA. ATP flux through creatine kinase in the normal, stressed, and failing human heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jan 18;102(3):808–13.
407. Quigley AF, Kapsa RMI, Esmore D, Hale G, Byrne E. Mitochondrial respiratory chain activity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2000;6(1):47–55.
408. Marín-García J, Goldenthal MJ, Moe GW. Abnormal cardiac and skeletal muscle mitochondrial function in pacing-induced cardiac failure. *Cardiovasc Res*. 2001;52(1):103–10.
409. Neubauer S, Remkes H, Spindler M, Horn M, Wiesmann F, Prestle J, et al. Downregulation of the Na (+)-creatine cotransporter in failing human myocardium and in experimental heart failure. *Circulation*. 1999 Nov 2;100(18):1847–50.
410. Nascimben L, Ingwall JS, Pauletto P, Friedrich J, Gwathmey JK, Saks V, et al. Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation*. 1996;94(8):1894–901.
411. Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, Landschütz W, Lipke C, Köstler H, et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with <sup>31</sup>P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 2;40(7):1267–74.
412. Ten Hove M, Chan S, Lygate C, Monfared M, Boehm E, Hulbert K, et al. Mechanisms of creatine depletion in chronically failing rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38(2):309–13.
413. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest*. 2018 Aug 31;128(9):3716–26.

414. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res.* 2009 Feb;81(3):412–9.
415. Nakae I, Mitsunami K, Matsuo S, Matsumoto T, Morikawa S, Inubushi T, et al. Assessment of myocardial creatine concentration in dysfunctional human heart by proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med Sci.* 2004;3(1):19–25.
416. Nakae I, Mitsunami K, Matsuo S, Inubushi T, Morikawa S, Tsutamoto T, et al. Myocardial creatine concentration in various nonischemic heart diseases assessed by <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Circ J.* 2005 Jun;69(6):711–6.
417. Neubauer S, Krahe T, Schindler R, Horn M, Hillenbrand H, Entzeroth C, et al. <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation.* 1992;86(6):1810–8.
418. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Pabst T, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997 Oct 7;96(7):2190–6.
419. Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA, Gerstenblith G. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1991;122(3 Pt 1):795–801.
420. Del Franco A, Ambrosio G, Baroncelli L, Pizzorusso T, Barison A, Olivotto I, et al. Creatine deficiency and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022 Sep 1;27(5):1605–16.
421. Saks VA, Rosenshtraukh L V., Undrovinas AI, Smirnov VN, Chazov EI. Studies of energy transport in heart cells intracellular creatine content as a regulatory factor of frog heart energetics and force of contraction. *Biochem Med.* 1976 Aug 1;16(1):21–36.
422. Santacruz L, Arciniegas AJL, Darrabie M, Mantilla JG, Baron RM, Bowles DE, et al. Hypoxia decreases creatine uptake in cardiomyocytes, while creatine supplementation enhances HIF activation. *Physiol Rep.* 2017 Aug 1;5(16):e13382.
423. Rosenshtraukh L V., Saks VA, Undrovinas AI, Chazov EI, Smirnov VN, Sharov VG. Studies of energy transport in heart cells: The effect of creatine phosphate on the frog ventricular contractile force and action potential duration. *Biochem Med.* 1978 Apr 1;19(2):148–64.
424. Boehm E, Chan S, Monfared M, Wallimann T, Clarke K, Neubauer S. Creatine transporter activity and content in the rat heart supplemented by and depleted of creatine. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Feb 1;284(2).
425. Ipsiroglu OS, Stromberger C, Ilas J, Höger H, Mühl A, Stöckler-Ipsiroglu S. Changes of tissue creatine concentrations upon oral supplementation of creatine-monohydrate in various animal species. *Life Sci.* 2001 Aug 31;69(15):1805–15.

426. Mancini DM, Walter G, Reichek N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*. 1992;85(4):1364–73.
427. Broqvist M, Dahlström U, Karlsson E, Larsson J. Muscle energy metabolism in severe chronic congestive heart failure-effect of treatment with enalapril. *Eur Heart J*. 1992;13(9):1217–24.
428. Massie BM, Conway M, Yonge R, Frostick S, Sleight P, Ledingham J, et al. <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1987 Aug 1;60(4):309–15.
429. Wilson JR, Fink L, Maris J, Ferraro N, Power-Vanwart J, Eleff S, et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation*. 1985;71(1):57–62.
430. Mancini DM, Ferraro N, Tuchler M, Chance B, Wilson JR. Detection of abnormal calf muscle metabolism in patients with heart failure using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 1988 Dec 1;62(17):1234–40.
431. Andrews R, Greenhaff P, Curtis S, Perry A, Cowley AJ. The effect of dietary creatine supplementation on skeletal muscle metabolism in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19(4):617–22.
432. Schaufelberger M, Swedberg K. Is creatine supplementation helpful for patients with chronic heart failure? *Eur Heart J*. 1998;19(4):533–4.
433. Gordon A, Hultman E, Kaijser L, Kristjansson S, Rolf CJ, Nyquist O, et al. Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. *Cardiovasc Res*. 1995 Sep 1;30(3):413–8.
434. Kuethe F, Krack A, Richartz BM, Figulla HR. Creatine supplementation improves muscle strength in patients with congestive heart failure. *Pharmazie*. 2006 Mar;61(3):218–22.
435. Cornelissen VA, Defoor J, Stevens A, Schepers D, Hespel P, Decramer M, et al. Effect of creatine supplementation as a potential adjuvant therapy to exercise training in cardiac patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2010 Nov;24(11):988–99.
436. Carvalho APPF, Rassi S, Fontana KE, Correa K de S, Feitosa RHF. Influence of creatine supplementation on the functional capacity of patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Jul;99(1):623–9.
437. Balestrino M. Role of Creatine in the Heart: Health and Disease. *Nutrients*. 2021 Apr 7;13(4):1215.
438. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr 1;105(4S):S117–314.

439. Täger T, Hanholz W, Cebola R, Fröhlich H, Franke J, Doesch A, et al. Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;176(1):94–8.
440. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 15;42(8):1454–9.
441. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 17;42(12):2109–16.
442. Ferreira JP, Duarte K, Graves TL, Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, et al. Natriuretic Peptides, 6-Min Walk Test, and Quality-of-Life Questionnaires as Clinically Meaningful Endpoints in HF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 20;68(24):2690–707.
443. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009 Dec 17;361(25):2436–48.
444. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Oct 23;50(17):1657–65.
445. McMurray JJV, Docherty KF, de Boer RA, Hammarstedt A, Kitzman DW, Kosiborod MN, et al. Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure: The DETERMINE Randomized Clinical Trials. *Circulation.* 2024 Mar;149(11):825–38.
446. Beltrán P, Palau P, Domínguez E, Faraudo M, Núñez E, Guri O, et al. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study. *Int J Cardiol.* 2018 Feb 1;252:136–9.
447. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al.; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2025 Jan 30;392(5):427–437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027. Epub 2024 Nov 16.
448. Patti A, Merlo L, Ambrosetti M, Sarto P. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Programs in Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin.* 2021 Apr 1;17(2):263–71.
449. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJS, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 29;1(1).
450. Bellet RN, Adams L, Morris NR. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness--a systematic review. *Physiotherapy.* 2012;98(4):277–86.

451. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland JGF, Johnson MJ. Minimally clinically important difference in chronic breathlessness: Every little helps. *Am Heart J*. 2012 Aug 1;164(2):229–35.
452. Candow DG, Forbes SC, Chilibeck PD, Cornish SM, Antonio J, Kreider RB. Effectiveness of Creatine Supplementation on Aging Muscle and Bone: Focus on Falls Prevention and Inflammation. *J Clin Med*. 2019 Apr 1 ;8(4).
453. Yee D, Novak E, Platts A, Nassif ME, LaRue SJ, Vader JM. Comparison of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in Predicting Heart Failure Outcomes. *Am J Cardiol* . 2019 Mar 1;123(5):807–12.
454. Butler J, Khan MS, Mori C, Filippatos GS, Ponikowski P, Comin-Colet J, et al. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jun 1;22(6):999–1005.
455. Chandra A, Polanczyk CA, Claggett BL, Vaduganathan M, Packer M, Lefkowitz MP, et al. Health-related quality of life outcomes in PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail*. 2022 Dec 1;24(12):2264–74.
456. Piña IL, Camacho A, Ibrahim NE, Felker GM, Butler J, Maisel AS, et al. Improvement of Health Status Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2021 Jan 1;9(1):42–51.
457. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of Exercise Training on Health Status in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009 Apr 8;301(14):1451–9.

# ANEXOS

Anexo I: hoja de información y consentimiento informado

Anexo II: cuestionario KCCQ. Versión en español

Anexo III: menciones y publicaciones previas

# Anexo I: hoja de información y consentimiento informado

## Consentimiento informado para participación

### **1.- Datos de los implicados**

**Nombre del participante/participante:**

.....  
.....

**Nombre de la persona que proporciona la documentación/información:**

.....  
.....

### **2.- Declaraciones del participante al proporcionar su consentimiento:**

- He leído la hoja de información del paciente y entiendo la información incluida.
- Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos del mismo.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas y he obtenido respuestas adecuadas. He tenido tiempo suficiente para considerar mi participación.
- Soy consciente de que mi participación es completamente voluntaria. Soy completamente libre para retirarme del estudio en cualquier momento, por cualquier razón y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro.
- Autorizo a los investigadores del estudio a tener acceso a mis datos personales y médicos, así como a mi expediente médico.
- Se me ha asegurado que se mantendrá la confidencialidad de mis datos.
- Doy mi consentimiento para el almacenamiento de mis datos personales hasta 5 años después de la finalización del estudio.
- Entiendo que tengo derecho absoluto a acceder, rectificar y oponerme a cualquier uso y almacenamiento de estos datos personales, informando a mi equipo médico / de investigación.
- Entiendo que los datos obtenidos sólo serán utilizados con fines de investigación científica. Estoy de acuerdo con el uso de mis datos tal como se explica en la hoja de información del paciente

### **3.- Consentimiento del paciente/participante:**

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO SANTA LUCIA – CARTAGENA



Esta información podría permitir aprobar el libre uso de este suplemento en el ámbito deportivo o indicarlo de forma general a los pacientes como parte del abordaje de la patología y sus consecuencias.

### **Intervención:**

Se requiere su participación en el presente estudio durante un periodo de aproximadamente 3 meses en el que tomará, además de su tratamiento habitual, el suplemento indicado (monohidrato de creatina). Al inicio y fin del periodo se realizarán una serie de pruebas propias del manejo y estudio habitual de su patología y, durante el periodo se realizará algún control extraordinario en caso de considerarse necesario.

Se le realizará ecocardiograma, prueba de la marcha de 6 minutos, analítica de sangre y cuestionario de calidad de vida validado, antes de comenzar y antes de finalizar la suplementación. Se realizarán análisis de sangre intermedios si se requieren.

Durante el periodo de intervención, tomará además de su tratamiento habitual 5g de monohidrato de creatina diarios, sin importar el momento del día.

Se recogerán sus datos de forma estructurada y anónima, así como el resultado de las pruebas realizadas.

Tras el alta hospitalaria, se realizará un seguimiento habitual en la consulta para detectar nuevos eventos, además de un seguimiento para detectar nuevos ingresos que puedan surgir durante los meses siguientes. Se requiere por su parte únicamente que acuda puntualmente a las revisiones que se le programarán, al menos, hasta completar un seguimiento total de un año.

### **3.- Potenciales riesgos e inconvenientes:**

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria y puede revocarla en cualquier momento que lo considere oportuno.

Los riesgos esperables de la presente intervención son mínimos, a la luz de la evidencia existente que ha demostrado que la creatina es segura en diferentes situaciones.

El riesgo de descompensaciones o complicaciones de su patología actual se prevé similar al esperable en el transcurso de su enfermedad y situación actual en ausencia de la presente intervención.

### **4.- Derechos del paciente y tratamiento de su información:**

Al participar en el estudio, se recogerán sus datos personales y médicos (procedentes de su historia clínica electrónica, de la entrevista personal y de las pruebas complementarias realizadas) de forma totalmente anónima. Sus datos, serán posteriormente analizados junto con los del resto de participantes para extraer conclusiones sobre el conjunto de participantes y no de forma individualizada. Los datos, que serán tratados con absoluta confidencialidad, serán almacenados a recaudo de los investigadores y empleados únicamente con fines de investigación.

Al momento de recibir esta información y firmar el consentimiento, o en cualquier momento posterior, podrá solicitar información adicional al estudio y podrá realizar las preguntas que considere necesarias.

Durante toda la duración del estudio, podrá, en cualquier momento revocar el presente consentimiento y dejar de participar en el mismo, sin que eso le afecte de ningún modo. Podrá realizar la revocación de forma oral o por escrito, sin tener que justificar de modo alguno su decisión. De tomar esta decisión, sus datos serán eliminados de nuestra base de datos y no serán empleados para el análisis posterior.

## Hoja de información al paciente

### **1.- Datos de los investigadores y la investigación:**

**Proyecto:** Seguridad y eficacia de la suplementación con creatina en la Insuficiencia cardiaca con Fracción de Eyección reducida

**Centro:** Hospital Universitario de Santa Lucía (HUSL)

**Servicio desarrollador:** Cardiología

### **Proyecto aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del HUSL. Proyecto no financiado**

**Investigadores:** José Carlos López Clemente, José Abellán Huerta, Rosario Mármol Lozano, Luciano Consuegra Sánchez, Federico Soria Arcos, Juan Antonio Castillo Moreno, Beatriz Pérez Martínez, Rafael León Alloca, María del Carmen Guirao Balsalobre

### **2.- Datos del paciente y la colaboración:**

#### **Selección:**

Ha sido usted seleccionado para participar en el siguiente estudio para colaborar con la investigación médica. El presente proyecto pretende ayudar a los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC). Su participación es totalmente voluntaria.

Se le solicita su libre consentimiento para participar en el mismo, sin que su negativa en este momento o su decisión de abandonarlo posteriormente suponga merma alguna en su trato personal o profesional. Por otro lado, su participación en el estudio no supondrá ningún beneficio personal adicional.

A continuación, se detallan los motivos por los que se está realizando esta investigación y por los que se solicita su participación en el estudio. Por favor, emplee el tiempo que considere necesario para leer y valorar cuidadosamente la misma. Siéntase libre de realizar todas las consultas y de solicitar toda la información adicional al respecto que desee. Una vez hecho esto, considere dar su consentimiento para participar. Le agradecemos de antemano el tiempo dedicado.

Si tras leer esta información o durante el estudio aún tiene preguntas, por favor consulte a su medico o al equipo de investigación.

En el transcurso del seguimiento de su patología actual, va a recibir el mejor trato y tratamiento que se le pueda ofrecer. Se le realizarán las pruebas complementarias y se le administrarán los tratamientos indicados de acuerdo con su situación actual.

#### **Justificación:**

La insuficiencia cardiaca es una patología compleja con repercusión en diferentes órganos y sistemas y síntomas extensos y variados. El manejo de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida requiere diferentes tratamientos específicos y para el manejo de los problemas asociados.

Existen tratamientos con beneficios demostrados con evidencia científica actual y otros en desarrollo o estudio que podrían ser beneficiosos para los pacientes con su patología, pero cuya eficacia no está demostrada todavía.

El monohidrato de creatina, es una sustancia con seguridad ampliamente estudiada, empleada con frecuencia en el entorno deportivo por sus efectos positivos sobre el funcionamiento del músculo esquelético y que podría también ser beneficiosa para el funcionamiento del músculo cardiaco.

Planteamos que la creatina pueda mejorar el rendimiento cardiaco y con esto, los síntomas derivados de la insuficiencia cardiaca y la calidad de vida de los pacientes. Nos proponemos valorar el impacto de esta sustancia sobre la función cardiaca, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio de pacientes con su patología, monitorizando la seguridad de su empleo en el proceso.

Doy mi consentimiento para participar, con las condiciones expuestas previamente, en el estudio **“Seguridad y eficacia de la suplementación con creatina en la Insuficiencia cardiaca con Fracción de Eyección reducida”**

Nombre y apellidos del paciente:

.....  
.....

Nombre y apellidos del responsable del paciente (cuando este no pueda dar el consentimiento por sí mismo):

.....  
.....

Fecha: .....

Firma: .....

Nombre y apellidos del médico/investigador del estudio:

.....  
.....

Fecha: .....

Firma: .....

**4.- Revocación del consentimiento:**

Nombre y apellidos del paciente:

.....  
.....

REVOCO el consentimiento prestado en fecha ..... / ..... / .....

## Anexo II: cuestionario KCCQ. Versión en español

### **Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City**

The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Las siguientes preguntas se refieren a su insuficiencia cardíaca y cómo puede afectar su vida. Por favor, lea y complete las siguientes preguntas. No hay respuestas correctas o incorrectas. Marque la respuesta que mejor se aplique a su caso.

1.- La insuficiencia cardíaca afecta a diferentes personas de diferentes maneras. Algunos sienten dificultad para respirar mientras que otros sienten fatiga. Indique cuánto está limitado por la insuficiencia cardíaca (dificultad para respirar o fatiga) en su capacidad para realizar las siguientes actividades durante las últimas 2 semanas.

**Coloque una X en una casilla en cada línea**

<b>Actividad</b>	Extremadamente limitado	Bastante limitado	Moderadamente limitado	Discretamente limitado	No limitado en absoluto	Limitado por otro motivo o no realiza la actividad
Vestirse						
Ducharse						
Caminar una manzana en llano						
Realizar tareas de jardinería, tareas domésticas o cargar la compra						
Subir un tramo de escaleras sin parar						
Apresurarse o trotar (como si fuer aa coger el autobus)						

2.- En comparación con hace 2 semanas, ¿han cambiado sus síntomas de insuficiencia cardíaca (dificultad para respirar, fatiga o hinchazón de los tobillos)? Mis síntomas de insuficiencia cardíaca están... **Marque con una X donde corresponda**

- Mucho peor
- Discretamente peor
- No han cambiado
- Discretamente mejor
- Mucho mejor
- No he tenido síntomas durante las últimas 2 semanas

3.- Durante las últimas 2 semanas, ¿cuántas veces tuvo hinchazón en los pies, tobillos o piernas cuando se despertó por la mañana? **Marque con una X donde corresponda**

- Cada mañana
- 3 o más veces a la semana, pero no todos los días
- 1-2 veces por semana
- Menos de 1 vez por semana
- Nunca en las 2 ultimas semanas

4.- Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto le ha molestado la hinchazón en sus pies, tobillos o piernas? Ha sido ... **Marque con una X donde corresponda**

- Extremadamente molesto
- Bastante molesto
- Moderadamente molesto
- Levemente molesto
- No molesto en absoluto
- No he presentado hinchazón

5.- Durante las últimas 2 semanas, en promedio, ¿cuántas veces la **fatiga** ha limitado su capacidad para hacer lo que quiere? **Marque con una X donde corresponda**

- Todo el tiempo
- Varias veces al día
- Al menos una vez al día
- 3 o más veces por semana, pero no todos los días
- 1-2 veces por semana
- Menos de 1 vez por semana
- Nunca en las 2 ultimas semanas

6.- Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto le ha molestado su **fatiga**? Ha sido ...

**Marque con una X donde corresponda**

- Extremadamente molesta
- Bastante molesta
- Moderadamente molesta
- Levemente molesta
- No molesta en absoluto
- No he presentado fatiga

7.- Durante las últimas 2 semanas, en promedio, ¿cuántas veces la **falta de aire** ha limitado su capacidad para hacer lo que deseaba? **Marque con una X donde corresponda**

- Todo el tiempo
- Varias veces al día
- Al menos una vez al día
- 3 o más veces por semana, pero no todos los días
- 1-2 veces por semana
- Menos de 1 vez por semana
- Nunca en las 2 ultimas semanas

8.- Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto le ha molestado la **falta de aire**? Ha sido ...

**Marque con una X donde corresponda**

- Extremadamente molesto
- Bastante molesto
- Moderadamente molesto
- Levemente molesto
- No molesto en absoluto
- No he presentado falta de aire

9.- Durante las últimas 2 semanas, en promedio, ¿cuántas veces se ha visto obligado a **dormir sentado en una silla o con al menos 3 almohadas** para sostenerse debido a la **falta de aire**?

**Marque con una X donde corresponda**

- Cada noche
- 3 o más veces por semana, pero no todos los días
- 1-2 veces por semana
- Menos de 1 vez por semana
- Nunca en las 2 ultimas semanas

10.- Los **síntomas de insuficiencia** cardíaca pueden empeorar por varias razones. ¿Qué tan seguro está de saber qué hacer, o a quién llamar, si su insuficiencia cardíaca empeora?

**Marque con una X donde corresponda**

- Nada seguro
- No muy seguro
- Algo seguro
- Bastante seguro
- Completamente seguro

11.- ¿Qué tan bien comprende lo que puede hacer para evitar que los síntomas de insuficiencia cardíaca empeoren? (por ejemplo, pesarse, seguir una dieta baja en sal, etc.) **Marque con una X donde corresponda**

- No lo comprendo en absoluto
- No lo comprendo muy bien
- Más o menos lo comprendo
- Lo comprendo bastante
- Lo comprendo por completo

12.- Durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto ha limitado su insuficiencia cardíaca su **disfrute de la vida**?

**Marque con una X donde corresponda**

- Ha limitado extremadamente mi disfrute de la vida
- Ha limitado bastante mi disfrute de la vida
- Ha limitado moderadamente mi disfrute de la vida
- Ha limitado ligeramente mi disfrute de la vida
- No ha limitado mi disfrute de la vida en absoluto

13.- Si tuviera que pasar el resto de su vida con su insuficiencia cardíaca como está ahora, ¿cómo se sentiría al respecto? **Marque con una X donde corresponda**

- Nada satisfecho
- Bastante insatisfecho
- Más o menos satisfecho
- Bastante satisfecho
- Completamente satisfecho

14.- Durante las últimas 2 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido **desanimado o deprimido** debido a su insuficiencia cardíaca? **Marque con una X donde corresponda**

- Me siento así todo el tiempo
- Me siento así la mayor parte del tiempo
- Me siento así ocasionalmente
- Raramente me siento así
- Nunca me siento así

15.- ¿Cuánto afecta su insuficiencia cardíaca a su estilo de vida? Indique cómo su insuficiencia cardíaca puede haber limitado su participación en las siguientes actividades durante las últimas 2 semanas.

**Coloque una X en una casilla en cada línea**

Actividad	Severamente limitado	Bastante limitado	Moderadamente limitado	Discretamente limitado	No limitado en absoluto	Limitado por otro motivo o no realiza la actividad
Hobbies, actividades recreativas						
Trabajo o tareas de casa						
Visita a familiares o amigos fuera de casa						
Relaciones con tus seres queridos						

## Anexo III: menciones y publicaciones previas

Esta investigación ha sido publicada parcialmente en:

### **Artículo original:**

López Clemente JC, Fuertes Kenneally L, Abellán Huerta J, Soria Arcos F, González López J, Mármol Lozano R, et al. *Efficacy and safety of creatine supplementation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a pilot study*. REC: *CardioClinics* 2025; 60(2):76–86.

### **Presentaciones en congresos:**

López Clemente JC, Abellán Huerta J, Mármol Lozano R, Hernández Fernández I, González López J, Fuertes Kenneally L et al. *Seguridad de la suplementación con creatina en el paciente con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida*. SEC 2024 – Congreso de la Salud Cardiovascular: 24 - 26 octubre 2024.

López Clemente JC, Abellán Huerta J, Mármol Lozano R, Hernández Fernández I, González López J, Fuertes Kenneally L et al. *Beneficio de la suplementación con creatina en el paciente con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida*. SEC 2024 – Congreso de la Salud Cardiovascular: 24 - 26 octubre 2024.