

ARTÍCULOS ORIGINALES

Resolución de las barreras para el autocuidado de pies en diabetes **P. 87**

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tipos y características de las insulina humanas y análogas **P. 94**

Insuficiencia cardiaca, actualización terapéutica **P. 104**

ARTÍCULO ORIGINAL

Resolución de las barreras para el autocuidado de pies en diabetes 87

Resolution of barriers to self-care of feet in diabetes

Francis Rojas-Torres, Héctor Infanzón-Talango, Cristina García-Ulloa y Sergio Hernández-Jiménez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tipos y características de las insulina humanas y análogas..... 94

Characteristics of human insulin and analogues

Juan J. Díaz-Rodríguez

Insuficiencia cardiaca, actualización terapéutica 104

Heart failure, therapeutic update

Manuel A. Flores-García y Michel Curbelo-López

La *Revista de la ALAD* es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Su función es publicar artículos relacionados con la diabetes y sus complicaciones en América Latina. Es una publicación trimestral, revisada por pares, de acceso gratuito a través de internet y dirigida a profesionales de la salud.

Los manuscritos para ser publicados deberán ser depositados, en versión electrónica, en la URL:

<http://publisher.alad.permanyer.com>.

Toda la correspondencia deberá ser dirigida a las oficinas de la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

<http://www.revistaalad.com>

Revista de la ALAD is the official journal of the *Asociación Latinoamericana de Diabetes* (ALAD, Latin-American Diabetes Association). Its aim is to publish articles related to diabetes and its complications in Latin America. It is a quarterly, peer reviewed, open access journal aimed to health professionals.

Manuscripts for publication should be submitted electronically at the website: <http://publisher.alad.permanyer.com>.

All correspondence must be addressed to the offices of ALAD (*Asociación Latinoamericana de Diabetes*).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

<http://www.revistaalad.com>

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



© 2023 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2023 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 2248-6518
Ref.: 7611AA233

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

La *Revista de la ALAD* es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2023 Asociación Latinoamericana de Diabetes. Publicado por Permanyer.

COMITÉ EJECUTIVO ALAD 2019-2022

PRESIDENTE: Dr. José Esteban Costa Gil (Argentina)

VICEPRESIDENTA: Dra. Clara Eugenia Pérez Gualdrón (Colombia)

SECRETARIO: Dr. Cristian Suárez Cordo (Argentina)

TESORERO: Dr. Guillermo Alzueta (Argentina)

VOCALES:

Dra. Helen Barreto (Colombia)

Dra. Lizet Romero (Nicaragua)

Dra. Patricia Calero (Ecuador)

Dra. Susana Salzberg (Argentina)

Dr. Josué Salud (México)

PRESIDENTE ELECTO: Dr. Segundo Nicolas Seclen (Perú)

PRESIDENTE SALIENTE: Dr. José Mesa (México)

Coordinadores de regiones

REGIÓN ANDINA

Dra. Omidres Pérez de Carveli (Venezuela)

REGIÓN SUR

Dr. Enzo H. Pereyra (Uruguay)

REGIÓN NORTE

Dr. Antonio González Chávez (México)

Representante de regiones

CENTRO AMÉRICA

Dr. Rolando Caballero (Panamá)

Delegaciones

ARGENTINA

Delegada: Dra. Silvia Gorban de Lapertosa

Subdelegada: Dra. María Cristina Faingold

BOLIVIA

Delegado: Dr. Pablo Vergara Hanson

Subdelegado: Dr. Rodrigo Espinoza

BRASIL

COLOMBIA

Delegada: Dra. Patricia Villamil Molina

Subdelegada: Dra. Claudia Patricia

Lenis Rendón

COSTA RICA

Delegada: Dra. Marlen Rosello.Araya

CUBA

Delegado: Dr. Jedou Cruz Hernández

Subdelegado: Dr. Neraldo Orlandi González

ECUADOR

Delegado: Dr. Gover Fabricio Loayza Toro

Subdelegada: Dra. Adriana Victoria

González Neira

EL SALVADOR

Delegado: Dr. David Ernesto Chicas Nuñez

Subdelegado: Dr. Max MolinaBarriere

HONDURAS

Delegada: Dra. Sandra Raquel

Rodriguez Osorto

Subdelegada: Dra. Nubia Etelvina

Díaz Arrazola

MÉXICO

Delegado: Dr. Cuauhtémoc Matadamas Zárate

NICARAGUA

Delegado: Dr. Francisco Suazo Gómez

Subdelegada: Dra. Arlen Mercedes

Reyes Ramirez

PARAGUAY

Delegada: Dra. Helen López

Subdelegada: Dra. Guiselda Sosa

PANAMÁ

Delegada: Dra. Guadalupe Lismeys Pérez

Subdelegado: Dr. Antonio Alfredo

Quirós Coronel

PERÚ

Delegado: Dr. Dante Gamarra González

Subdelegado: Dr. Juan Carlos Lizarzaburu

REPÚBLICA DOMINICANA

Delegado: Dra. Sherezade Hasbun

Subdelegado: Dr. Luis Bloise Polanco

URUGUAY

Delegada: Dra. Cristina Ferrand

Subdelegada: Dra. María Isabel Costa

VENEZUELA

Delegado: Dr. Roald Eduardo Gómez Pérez

Subdelegado: Dr. Paúl Camperos Sánchez

DIRECTORES EDITORES

Dr. Yulino Castillo-Núñez (República Dominicana)
Dr. Carlos Aguilar Salinas (México)

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Olimpo Mendivil (Colombia)
Paloma Almeda (México)
Juan Eduardo García (México)
Chi Hao Chen Ku (Costa Rica)
Dr. Alfredo Reza (México)
Dr. Eduardo Cabrera-Rode (Cuba)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

DIRECTORES ASOCIADOS INTERNACIONALES

Dr. Alfredo Reza Albarrán (México)
Dr. Guillermo Umpierrez (Estados Unidos)
Dr. Kenneth Cusi (Estados Unidos)
Dr. Jorge Calles (Estados Unidos)
Dr. Jaime Davidson (Estados Unidos)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

REVISORES

Dra. Ruth Báez (República Dominicana)
Dra. Alicia Troncoso (República Dominicana)
Dra. Omidres Pérez (Venezuela)
Dra. Gabriela Vargas (Perú)
Dr. Luis Zapata Rincón (Perú)
Dr. Gustavo Márquez Salom (Colombia)
Dr. Alfredo Nasiff Hadad (Cuba)
Dr. Emilio Buchaca Faxas (Cuba)
Dr. Rafael Violante (México)
Dr. Jorge V. Yamamoto Cuevas (México)
Dr. Sergio Zúñiga-Guajardo (México)
Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)
Dr. Gerardo Javiel (Uruguay)
Dr. Armando Pérez (Venezuela)
Dra. Ethel Codner (Chile)
Dra. María del Pilar Serra (Uruguay)
Dra. Isabel Eliana Cárdenas (Bolivia)
Dr. Jorge Tadeo Jimenez Gonzalez (Paraguay)
Dra. Concepción Mafalda Palacios Lugo (Paraguay)
Dr. Daniel Elias López (México)
Dr. Santiago Moreno Ortega (Colombia)
Dr. Carlos Alvayero (El Salvador)



ARTÍCULO ORIGINAL

Resolución de las barreras para el autocuidado de pies en diabetes

Resolution of barriers to self-care of feet in diabetes

Francis Rojas-Torres, Héctor Infanzón-Talango, Cristina García-Ulloa y Sergio Hernández-Jiménez*

Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

RESUMEN

Antecedentes: Las úlceras y amputaciones son complicaciones frecuentes en la diabetes que producen incapacidad funcional, deterioro de la calidad de vida y costos elevados de atención. A pesar de los esfuerzos educativos dirigidos al autocuidado de pies, en varios reportes se ha descrito la baja adherencia a las acciones preventivas y de tratamiento oportuno. **Objetivo:** Describir las barreras para el autocuidado de los pies que se presentan en los pacientes con diabetes y las barreras de los profesionales de salud para facilitar este comportamiento. Se describen las intervenciones efectivas para la resolución de dichas barreras. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda y lectura de artículos en la base de datos electrónica PubMed, Web of Science y Google Scholar con los siguientes términos *Medical Subject Headings (MeSH):* *foot care, diabetes, self care, barriers*. **Resultados:** Las principales barreras en los pacientes fueron la falta de educación en autocuidado, limitaciones físicas o cognitivas y en los profesionales de salud es la omisión de realizar la revisión de los pacientes. **Conclusiones:** Es importante conocer y abordar las barreras de los pacientes con diabetes, profesionales y del sistema de salud para poder implementar estrategias de atención.

Palabras clave: Cuidado de los pies. Diabetes tipo 2. Autocuidado. Barreras.

ABSTRACT

Background: Ulcers and amputations are common complications in diabetes that cause functional disability, deterioration in quality of life and high costs of care. Despite the educational efforts directed at foot self-care, several reports have described low adherence to preventive actions and timely treatment. **Objective:** Describe the barriers to foot self-care that occur in patients with diabetes and the barriers of health professionals to facilitate this behavior. Effective interventions to resolve these barriers are described. **Material and methods:** A search and reading of articles was carried out in the electronic databases PubMed, Web of Science and Google Scholar with the following Medical Subject Headings (MeSH) terms: *foot care, diabetes, self care, barriers*. **Results:** The main barriers for patients were the lack of education in self-care, physical or cognitive limitations, and for health professionals it was the omission to perform a patient review. **Conclusions:** It is important to know and address the barriers of patients with diabetes, professionals and the health system in order to implement care strategies.

Keywords: Foot care. Type 2 diabetes. Self-care. Barriers.

*Correspondencia:

Sergio Hernández-Jiménez
E-mail: sergio.hernandezj@incmnsz.mx

Fecha de recepción: 16-03-2024
Fecha de aceptación: 01-05-2024
DOI: 10.24875/ALAD.24000012

Disponible en internet: 10-12-2024
Rev ALAD. 2023;13:87-93

INTRODUCCIÓN

El pie diabético constituye un reto para los pacientes, sus familiares y para los sistemas de salud en todo el mundo. Dentro de sus componentes fisiopatológicos, se encuentran la neuropatía distal, la enfermedad arterial periférica, dermatopatía, osteoartrópata e infecciones, los cuales originan úlceras, con el consecutivo deterioro del estado funcional, hospitalizaciones y amputaciones^{1,2}.

En estudios realizados en Latinoamérica se ha reportado una prevalencia de neuropatía periférica del 6 al 81%. De acuerdo con evaluaciones de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), América Central y América del Sur son las regiones con mayores prevalencias del mundo^{3,4}. Un análisis de la IDF a partir de datos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), basados en cifras comparativas del 2012 al 2017 describe una disminución en la incidencia de amputaciones de extremidades por diabetes en la mayoría de los países, excepto en algunos países de América Central y del Sur⁴.

Se han publicado diversas estrategias para la prevención de úlceras y amputaciones en los pies de los pacientes con diabetes. El Grupo de Trabajo Internacional de Pie Diabético (IWGDF por sus siglas en inglés) establece la educación estructurada a pacientes y familiares sobre el autocuidado de los pies como una de las acciones claves para la prevención de complicaciones en las extremidades inferiores¹.

A continuación, describiremos las barreras e intervenciones para que los pacientes con diabetes lleven a cabo las medidas de autocuidado de los pies.

MÉTODO

El presente artículo es una revisión narrativa que tiene la finalidad de describir la evidencia existente

donde se describan las barreras e intervenciones para que los paciente con diabetes lleven a cabo las medidas de autocuidado de los pies. Se realizó una búsqueda de artículos en la base de datos electrónica PubMed, Web of Science y Google Scholar con los siguientes términos *Medical Subject Headings* (MeSH): *foot care, diabetes, self care, barriers*.

Se realizó la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos para identificar los que estuvieran directamente relacionados con el tema de las barreras e intervenciones para el autocuidado de los pies en pacientes con diabetes tipo 2.

RESULTADOS

Barreras para el autocuidado de los pies

FALTA DE EDUCACIÓN PARA EL AUTOCUIDADO DE LOS PIES

La educación estructurada a pacientes con diabetes y sus familiares sobre el autocuidado de los pies no solo tiene como objetivo mejorar los conocimientos sobre el autocuidado, sino promover motivación y la adquisición de habilidades para facilitar la adherencia al tratamiento.

Dentro de las principales medidas se encuentra proporcionar educación sobre la autorrevisión diaria, mantenimiento de higiene, evitar la humedad interdigital, corte adecuado de uñas, uso de calzado adecuado, identificación y tratamiento temprano de lesiones^{1,5}. Sin embargo, a pesar de que estas recomendaciones se han incluido en varias guías internacionales desde hace muchos años y se ha confirmado como una estrategia costo-efectiva para prevenir úlceras y amputaciones, desafortunadamente aún faltan registros sobre la proporción de

pacientes que reciben esta intervención educativa o que evalúen el apego a las recomendaciones por parte de los pacientes en los países^{6,7}. En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016, solo el 9.3% de las personas que viven con diabetes reportaron haber recibido educación en diabetes⁸.

En varios artículos que han evaluado las experiencias de personas con diabetes que tuvieron úlceras previas, coinciden la observación sobre la falta de comprensión que tienen sobre la etiología de las úlceras y su relación con la fisiopatología de la diabetes, independientemente al estado o gravedad de la lesión⁹⁻²⁵. Otro factor frecuentemente descrito es la presentación de ideas erróneas en personas que no han presentado úlceras, tales como considerar que las úlceras son una condición aguda que sanaría rápidamente, que no consideran a fisuras como un motivo de preocupación o que creían que sanaría sin intervención médica^{13,17,19,20,22,24,26}. Por otro lado, pacientes que han tenido úlceras o que han presentado lesiones en otras personas presentan aún falta de conductas preventivas adecuadas, pero manifiestan miedo a tener nuevamente una lesión y/o padecer alguna amputación^{11,14,15,17-20,22,24-32}.

Existe suficiente evidencia que confirma que aquellos pacientes que reconocen la importancia de mantener los pies sanos y evitar úlceras, y demuestran una buena conciencia de los comportamientos adecuados, mantienen una buena práctica del autocuidado y de búsqueda de atención médica inmediata ante la aparición de lesiones^{10-15,17-20,22,24,25,28,33,34}. Caso contrario en aquellos que carecían del conocimiento básico o poca percepción de necesidad de acciones preventivas para cuidar sus pies^{11,22,28,30,35}.

Una revisión sistemática acerca de la educación para los cuidados preventivos de los pies concluyó que el conocimiento por sí solo es insuficiente para

promover el cumplimiento de las recomendaciones sobre estos cuidados. Por lo que resaltan la importancia de que los profesionales de la salud no solo deben informar, sino también evaluar la percepción y la manera en que las experiencias de los pacientes afectan su respuesta a las recomendaciones para el cuidado de los pies³⁶. Esto es, revisar en cada consulta que las prácticas de autocuidado se estén implementando.

LIMITACIONES FÍSICAS PARA EL AUTOCUIDADO

Otras barreras son las dificultades visuales y aquellas que impiden alcanzar los pies. La primera puede ser ocasionada por retinopatía diabética y edema macular, pero también es importante señalar que pueden coexistir otras alteraciones tales como cataratas, glaucoma, epitelopatía, estrabismo, neuropatía óptica isquémica e incluso miopización por hiperglucemia. La dificultad de alcanzar los pies puede deberse a alteraciones músculo-esqueléticas degenerativas o por obesidad^{11,14,31,25,37}.

En cuanto a barreras cognitivas o psicológicas, se han reportado problemas para recordar la información, incluso tener dificultades para aceptar la diabetes, por lo que suelen ignorar la información brindada para el cuidado de los pies, deciden darle menos prioridad que otras medidas de autocuidado por no tener signos visibles de riesgos en sus pies, lo que les lleva a continuar con sus hábitos cotidianos, que en muchos casos los exponen a riesgo de lesiones^{11,13,14,17,19,22,26,28-30,24,35,38-40}.

FALTA DE REVISIÓN DE PIES POR UN PROFESIONAL DE SALUD

La revisión de pies de todos los pacientes con diabetes por parte de los profesionales de la salud es

uno de los estándares de calidad de la atención en diabetes. Sin embargo, este estándar de calidad no siempre se evalúa. Varias encuestas y estudios de pacientes con diabetes han informado que entre el 23 y 63% se revisan los pies rara vez o nunca⁴¹⁻⁴³. La ENSANUT 2018-2019 en México reportó que solo al 26.3% de personas con diabetes mayores de 20 años se les realizó al menos una revisión de pies dentro del año previo a la encuesta. En mujeres con más de 60 años la proporción fue mayor (30.3%). Eso muestra que la revisión preventiva es muy baja, comparado con el estándar de atención que debe ser mayor del 80%^{44,45}.

De Berardis et al. exploraron las actitudes de los médicos con respecto a la educación del cuidado de los pies y el examen de los pies y su correlación con la práctica del paciente. Describieron que en los pacientes que fueron revisados por un profesional de la salud durante el último año o que tuvieron revisiones frecuentes de los pies, aumentaba la probabilidad de recibir la educación y practicaban la auto-revisión de sus pies en forma más regular⁴¹. Esto resalta la brecha que debemos cubrir todos los profesionales de la salud que atendemos a personas con diabetes. Otra observación que invita a la reflexión es que rara vez se aborda o se da seguimiento por profesionales de la salud a las respuestas psicosociales (miedo o implementación de acciones preventivas) de los pacientes que se recuperaron de una lesión en extremidades inferiores²⁸.

Estrategias para mejorar el apego al autocuidado de los pies

CARACTERÍSTICAS DE LA EDUCACIÓN

La evidencia ha mostrado que los pacientes con diabetes expresan una actitud positiva con respecto a recibir educación sobre su enfermedad, mostrando

preferencia por la información clara, práctica, con dirección positiva y que incluya información visual (folletos) que pudieran llevarse a casa^{24,34,45}.

La IWGDF sugiere que al menos un miembro de los equipos de salud se encargue de proporcionar educación estructurada individualmente o en grupos pequeños, en varias sesiones, con refuerzo periódico y preferiblemente utilizando una combinación de métodos educativos y tomando en cuenta la atención centrada en el paciente¹.

HABILIDADES DEL PROFESIONAL DE LA SALUD

Es importante que los profesionales de la salud desarrollen una comunicación oral efectiva, ya que esta tiene un efecto profundo en las percepciones del paciente sobre la calidad de la atención médica y resultados del tratamiento⁴⁶. Una revisión sistemática encontró más de 20 comportamientos de los médicos asociados positivamente con los resultados de salud, algunos de estos fueron⁴⁶⁻⁵⁰:

- Amabilidad y cortesía.
- Escuchar en forma activa y resumir.
- Mostrar empatía.
- Hablar al nivel del paciente y dar afirmaciones aclaratorias (información).
- Compartir datos médicos con el paciente.
- Implementar la charla psicosocial (comentar sobre problemas de la vida diaria, las relaciones sociales, los sentimientos y las emociones de los pacientes).
- Dedicar tiempo al desarrollo de competencias para el autocuidado.

- Evitar amenazas de tratamientos (inyecciones) o de complicaciones.
- Emitir declaraciones de tranquilidad y mantener en todo momento un comportamiento centrado en el paciente.
- Discutir los efectos del tratamiento.
- Reforzar positivamente las acciones aprendidas del paciente.
- Permitir que el punto de vista del paciente guíe la conversación en la parte final de la visita.

Además, se cuenta con varios recursos de reforzamiento de la educación, tales como herramientas de tecnología digital (portales web, vídeos, infografías, mensajes de texto) que han mostrado ser benéficos al implementarse⁴⁶.

ABORDAR LAS CREENCIAS EN SALUD

Algunos conceptos del modelo de creencias en salud tales como conocer las recomendaciones para el cuidado de los pies, la percepción de autoeficacia, de las barreras para el autocuidado y de las amenazas (en aquellos con ya alguna complicación como neuropatía o claudicación) son los principales factores pronósticos para cumplir en forma cotidiana las medidas de autocuidado, por lo que es de suma importancia considerarlos en toda consulta^{41,51}. Especialmente en aquellos pacientes que ya presentaron úlceras, es de vital importancia dar seguimiento para proporcionar educación y favorecer un afrontamiento más adecuado de las barreras para el cuidado de los pies.

También es importante identificar las barreras percibidas por los profesionales de la salud en la

educación sobre el cuidado de los pies para facilitar la capacitación continua sobre las mejores prácticas y recomendaciones actuales para la educación para cuidar adecuadamente a sus pacientes con diabetes⁵².

PARTICIPACIÓN DE FAMILIARES DEL PACIENTE

Esta es fundamental para la promoción del autocuidado y para la asistencia o apoyo en aquellos que tenían dificultades, por ejemplo, para alcanzar a revisar los pies o incluso para que buscaran atención de algunas lesiones en pies que el mismo paciente minimizaba^{1,9,13-15,18-21,24,25,27,30,53}.

CONCLUSIONES

Existen múltiples barreras para el cuidado de los pies, algunas relacionadas con los pacientes, otras con los profesionales de salud y en varios escenarios, en ambos. La educación ha sido fundamental en la reducción de úlceras y amputaciones en personas con diabetes, pero debe ser basada en desarrollo de competencias, las cuales deben verificarse en cada consulta. La comunicación efectiva y la atención centrada en el paciente por parte del profesional de salud, incluir a la familia en estas intervenciones de educación y el uso de tecnologías para el seguimiento puede permitir tener mayor adherencia de los pacientes al cuidado de los pies.

Es importante abordar las barreras de los profesionales y también del sistema de salud para poder implementar estas estrategias de atención, sobre todo en primer nivel de atención, adaptada a los recursos disponibles y a las necesidades específicas de los espacios de atención.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que para este trabajo ninguno de los autores recibió financiamiento directo o indirecto.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Grupo de estudio CAIPaDi.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;40(3):e3657.
- McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2023;46(1):209-21.
- Yovera-Aldana M, Velásquez-Rimachi V, Huerta-Rosario A, More-Yupanqui MD, Osoreo-Flores M, Espinoza R, et al. Prevalence and incidence of diabetic peripheral neuropathy in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251642.
- Monteiro-Soares M, Santos JV. IDF Atlas Reports-Diabetes foot-related complications [Internet]. *Diabetes Atlas*; 2022. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/diabetic-foot-2022/>
- Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;127:285-7.
- Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Prevention of diabetes-related foot ulcers and amputations: a cost-utility analysis based on Markov model simulations. *Diabetologia.* 2001;44(11):2077-87.
- Ortegon MM, Redekop WK, Niessen LW. Cost-effectiveness of prevention and treatment of the diabetic foot. *Diabetes Care.* 2004;27(4):901-7.
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 - Informe final de resultados. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 31 de octubre de 2016.
- Abu-Qamar MZ, Wilson A. Foot care within the Jordanian healthcare system: a qualitative inquiry of patient's perspectives. *Australian Journal of Advanced Nursing.* 2011;29(1):28-36.
- Aliasgharpour M, Nayeri ND. The care process of diabetic foot ulcer patients: a qualitative study in Iran. *J Diabetes Metab Disord.* 2012;11(1):27.
- Anders J, Smith S. Developing a resource for people with diabetes about preventing foot problems: research, audit and user insight. *J Commun Healthc.* 2010;3(3-4):184-96.
- Burnside J, Wells W, Smith M, Game F, Jeffcoate W, Radford K. Education for the prevention of foot ulcers: Views of those with neuropathy. *Diabetic Foot.* 2007;10(1):17-23.
- Chithambo T, Forbes A. Exploring factors that contribute to delay in seeking help with diabetes related foot problems: a preliminary qualitative study using interpretative phenomenological analysis. *Int Diab Nurs.* 2015;12(1):20-6.
- Coelho MS, da Silva DMGV, Padilha MIS. Social representations of diabetic foot for people with type 2 diabetes mellitus. *Rev Esc Enferm USP.* 2009;43(1):65-71.
- de Vera N. Perspectives on healing foot ulcers by Yaquis with diabetes. *J Transcult Nurs.* 2003;14(1):39-47.
- Delea S, Buckley C, Hanrahan A, McGreal G, Desmond D, McHugh S. Management of diabetic foot disease and amputation in the Irish health system: a qualitative study of patients' attitudes and experiences with health services. *BMC Health Serv Res.* 2015;15(1):251.
- Gale L, Vedhara K, Searle A, Kemple T, Campbell R. Patients' perspectives on foot complications in type 2 diabetes: a qualitative study. *Br J Gen Pract.* 2008;58(553):555-63.
- Hjelm K, Nyberg P, Apelqvist J. Gender influences beliefs about health and illness in diabetic subjects with severe foot lesions. *J Adv Nurs.* 2002;40(6):673-84.
- Hjelm K, Nyberg P, Apelqvist J. The influence of beliefs about health and illness on foot care in diabetic subjects with severe foot lesions: a comparison of foreign- and Swedish-born individuals. *Clin Eff Nurs.* 2003;7(1):3-14.

20. Hjelm K, Beebwa E. The influence of beliefs about health and illness on foot care in ugandan persons with diabetic foot ulcers. *Open Nurs J*. 2013;7(1):123-32.
21. Marchand C, Ciangura C, Griffe V, Pinosa C, HaVan G, Hartemann A, et al. Barriers to preventive and curative foot care behaviors in person with diabetes. Suggestions for therapeutic patient education. *Ther Patient Educ*. 2012;4(2):S135-42.
22. Matwa P, Chabeli MM, Muller M, Levitt NS. Working Group of the National Diabetes Advisory Board, European IDDM Policy Group. Experiences and guidelines for footcare practices of patients with diabetes mellitus. *Curatationis*. 2003;26(1):11-21.
23. Coffey L, Mahon C, Gallagher P. Perceptions and experiences of diabetic foot ulceration and foot care in people with diabetes: A qualitative meta-synthesis. *Int Wound J*. 2019;16(1):183-210.
24. Searle A, Gale L, Campbell R, Wetherell M, Dawe K, Drake N, et al. Reducing the burden of chronic wounds: prevention and management of the diabetic foot in the context of clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy*. 2008;13 Suppl 3(3_suppl):82-91.
25. Wong M, Haswell-Elkins M, Tamwoy E, McDermott R, d'Abbs P. Perspectives on clinic attendance, medication and foot-care among people with diabetes in the Torres Strait Islands and Northern Peninsula Area. *Aust J Rural Health*. 2005;13(3):172-7.
26. Ribu L, Wahl A. Living with diabetic foot ulcers: a life of fear, restrictions, and pain. *Ostomy Wound Manage*. 2004;50(2):57-67.
27. Abu-Qamar MZ, Wilson A. The lived experience of a foot burn injury from the perspective of seven Jordanians with diabetes: a hermeneutic phenomenological study. *Int Wound J*. 2012;9(1):33-43.
28. Beattie AM, Campbell R, Vedhara K. 'What ever I do it's a lost cause.' The emotional and behavioural experiences of individuals who are ulcer free living with the threat of developing further diabetic foot ulcers: a qualitative interview study. *Health Expect*. 2014;17(3):429-39.
29. Brod M. Quality of life issues in patients with diabetes and lower extremity ulcers: patients and care givers. *Qual Life Res*. 1998;7(4):365-72.
30. Katarina H, Per N, Jan A. The diabetic foot—multidisciplinary management from the patient's perspective. *Clin Eff Nurs*. 2002;6(2):66-77.
31. Katarina H, Magnus L, Per K, Jan A. Diabetic persons with foot ulcers and their perceptions of hyperbaric oxygen chamber therapy. *J Clin Nurs*. 2009;18(14):1975-85.
32. Moreira RC, Sales CA. The nursing care towards individuals with diabetic foot: a phenomenological focus. *Rev Esc Enferm USP*. 2010;44(4):896-903.
33. Watson-Miller S. Living with a diabetic foot ulcer: a phenomenological study. *J Clin Nurs*. 2006;15(10):1336-7.
34. Vedhara K, Beattie A, Metcalfe C, Roche S, Weinman J, Cullum N, et al. Development and preliminary evaluation of a psychosocial intervention for modifying psychosocial risk factors associated with foot re-ulceration in diabetes. *Behav Res Ther*. 2012;50(5):323-32.
35. Johnson M, Newton P, Jiwa M, Goyder E. Meeting the educational needs of people at risk of diabetes-related amputation: a vignette study with patients and professionals. *Health Expect*. 2005;8(4):324-33.
36. Dorresteijn JAN, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration: patient education on foot ulceration. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1(S1):101-6.
37. Guell C, Unwin N. Barriers to diabetic foot care in a developing country with a high incidence of diabetes related amputations: an exploratory qualitative interview study. *BMC Health Serv Res*. 2015;15(1):377.
38. Johnson M, Newton P, Goyder E. Patient and professional perspectives on prescribed therapeutic footwear for people with diabetes: a vignette study. *Patient Educ Couns*. 2006;64(1-3):167-72.
39. Kinmond K, McGee P, Gough S, Ashford R. 'Loss of self': a psychosocial study of the quality of life of adults with diabetic foot ulceration. *J Tissue Viability*. 2003;13(1):6-16.
40. Paton JS, Roberts A, Bruce GK, Marsden J. Patients' experience of therapeutic footwear whilst living at risk of neuropathic diabetic foot ulceration: an interpretative phenomenological analysis (IPA). *J Foot Ankle Res*. 2014;7(1):16.
41. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Physician attitudes toward foot care education and foot examination and their correlation with patient practice. *Diabetes Care*. 2004;27(1):286-7.
42. Bell RA, Arcury TA, Snively BM, Smith SL, Stafford JM, Dohanish R, et al. Diabetes foot self-care practices in a rural triethnic population. *Diabetes Educ*. 2005;31(1):75-83.
43. Sarkar U, Fisher L, Schillinger D. Is self-efficacy associated with diabetes self-management across race/ethnicity and health literacy? *Diabetes Care*. 2006;29(4):823-9.
44. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-2019: Resultados Nacionales. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020.
45. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation Executive Office; 2021.
46. Beck RS, Daughtridge R, Sloane PD. Physician-patient communication in the primary care office: a systematic review. *J Am Board Fam Pract*. 2002;15(1):25-38.
47. Wender RC. Humor in medicine. *Prim Care*. 1996;23(1):141-54.
48. Stiles WB, Putnam SM, James SA, Wolf MH. Dimensions of patient and physician roles in medical screening interviews. *Soc Sci Med Med Psychol Med Sociol*. 1979;13(3):335-41.
49. Davis MS. Variations in patients' compliance with doctors' advice: an empirical analysis of patterns of communication. *Am J Public Health Nations Health*. 1968;58(2):274-88.
50. Bertakis KD, Roter D, Putnam SM. The relationship of physician medical interview style to patient satisfaction. *J Fam Pract*. 1991;32(2):175-81.
51. Chin Y-F, Huang T-T, Hsu BR-S. Impact of action cues, self-efficacy and perceived barriers on daily foot exam practice in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral neuropathy. *J Clin Nurs*. 2013;22(1-2):61-8.
52. Oni D. Foot self-care experiences among patients with diabetes: A systematic review of qualitative studies. *Wound Manag Prev*. 2020;66(4):16-25.
53. Nancarrow S, Devlin N. Consulting stakeholders in high-risk foot care services development. *Diabetic Foot J*. 2003;6(4):190-200.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tipos y características de las insulina humanas y análogas

Characteristics of human insulin and analogues

Juan J. Díaz-Rodríguez

Centro de Capacitación e Investigación en Enfermedades Crónicas, Universidad Anáhuac Mayab, Mérida, Yuc., México

RESUMEN

La insulina sigue siendo fundamental del tratamiento de los pacientes con diabetes y su uso se ha incrementado en los últimos años. Actualmente, contamos con múltiples formulaciones para el tratamiento de la diabetes. Las insulinas humanas como la insulina NPH y regular siguen usándose en muchos países dado su costo bajo y eficacia. Sin embargo, el desarrollo de análogos de insulina inyectados que han demostrado eficacia en la reducción de los niveles de glucosa, pero con perfiles de acción más estables, menor variabilidad y un bajo riesgo de hipoglucemia se encuentran actualmente disponibles. Además, la tecnología ha desarrollado nuevas e innovadoras formulaciones con vías de administración diferentes a la subcutánea que han demostrado seguridad y eficacia, prometiendo una serie de beneficios para las personas con diabetes. Este artículo resume las características más importantes de las formulaciones de insulina actualmente disponibles.

Palabras clave: Análogos de insulina de acción prolongada. Análogos de insulina rápida. Análogos de insulina ultrarrápida. Insulina inhalada. Insulina oral.

ABSTRACT

Insulin continues to be essential in the treatment of patients with diabetes and its use has increased in recent years. Currently, multiple formulations of insulin for the treatment of diabetes are available or in development. Human insulins such as NPH and regular insulin continue to be used in many countries due to their low cost and effectiveness. However, the development of injected insulin analogs that have demonstrated lowering of glucose levels with more stable action profiles, lower variability, and a low risk of hypoglycemia are currently available. In addition, technology has developed new and innovative formulations with routes of administration other than subcutaneous have demonstrated safety and effectiveness, promising a series of benefits to people with diabetes. This article summarizes the most important characteristics of currently available insulin formulations.

Keywords: Long-acting insulin analogs. Rapid insulins analogs. Analog ultra-rapid insulin. Inhaled insulin. Oral insulin.

Correspondencia:

Juan J. Díaz-Rodríguez
E-mail: javier.diaz@educady.com.mx

Fecha de recepción: 23-01-2024

Fecha de aceptación: 01-05-2024

DOI: 10.24875/ALAD.24000004

Disponible en internet: 10-12-2024

Rev ALAD. 2023;13:94-103

INTRODUCCIÓN

La primera administración exitosa de insulina se realizó el 23 de enero de 1922 y, desde entonces, el trabajo continuo para desarrollar moléculas con perfiles más estables para cubrir las necesidades basales y prandiales de las personas con diabetes ha logrado rediseñar productos más seguros y efectivos^{1,2}. Actualmente, la insulina es el tratamiento esencial para todos los pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) y muchos pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) requerirán insulina a lo largo de los años³.

A este tiempo, contamos con insulinas humanas y una gran variedad de insulinas análogas con diferentes perfiles de acción. Esta revisión busca actualizar a los profesionales de la salud acerca de las principales características farmacológicas de las formulaciones de insulina con las que contamos hoy en día, con el objetivo de comprender sus ventajas y desventajas dentro del tratamiento de la diabetes^{1,2}.

TIPOS DE INSULINA

El tratamiento con insulina ha evolucionado mucho desde su descubrimiento en 1921 y su primer uso comercial en 1922. Hasta la década de 1980, todas las insulinas se extraían del páncreas de cerdos y reses. Pero los productos de insulina animal no eran puros y se asociaban con reacciones inmunitarias en el sitio de inyección y, con menor frecuencia, con reacciones sistémicas².

Desde de la década de 1980, la insulina humana se fabrica con la tecnología de ADN recombinante. Por otra parte, los análogos de insulina de acción prolongada se crearon en la década de 1990 para superar las limitaciones de las preparaciones de insulina anteriores. Los análogos se crearon al modificar las

moléculas de insulina para darles un perfil de actividad farmacológica más parecido a la insulina humana endógena². Actualmente contamos con análogos de primera generación (glargina y detemir [IDet]), así como análogos de segunda generación (glargina-300 [IGlar-300] y degludec). De la misma manera, contamos con análogos de insulina de acción rápida de primera generación (lispro, aspart y glulisina) y las de segunda generación (lispro ultrarrápida y aspart ultrarrápida)¹.

Muchas otras formulaciones de insulinas análogas se investigan y algunas ya se comercializan ofreciendo perfiles de acción con duración de hasta una semana; o bien, ser insulinas ultrarrápidas con inicios de acción más cortos que las insulinas análogas de acción rápidos de primera generación^{4,5}. En la tabla 1 se resumen sus principales características.

INSULINAS BASALES O DE ACCIÓN PROLONGADA

Se consideran insulinas basales a aquellas que intentan simular el patrón basal de secreción de insulina. Entre ellas tenemos la insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH), la insulina glargina, la IDet, la insulina degludec y la IGlar-300; todas ellas con diferentes mecanismos que prolongan sus efectos retardando la absorción y/o acción de la insulina⁶.

Insulina NPH

La precipitación como mecanismo de prolongación de la acción de la insulina se logró por primera vez con éxito añadiendo a la formulación protamina y zinc dando como resultado la insulina NPH. La presencia de protamina da como resultado la formación de cristales, los cuales, después de la inyección

TABLA 1. Características de las principales insulinas

Insulina	Inicio de acción (h)	Pico (h)	Duración (h)
Insulina NPH	1-3	4-8	18 h (8-14 h)
Insulina glargina-100	1-1.5	8-12 (no pronunciado)	24
Insulina detemir	1-1.5	4-7 (no pronunciado)	24
Insulina glargina-300	1-2	Casi sin pico	32
Insulina degludec	1-2	Casi sin pico	42
Insulina regular	30-60 minutos	2-4	5-8
Insulina análoga rápida (lispro, aspart, glulisina)	15-30 minutos	1-2	3-5
Insulina lispro ultrarrápida	12-15 minutos	2	4-7
Insulina aspart rápida	4 minutos	0.5 a 1.5	3 a 5
Insulina lispro/lispro protamina (75/25) (50/50)	Estas insulinas contienen una proporción fija de insulina de acción intermedia e insulina de acción corta o rápida. Debe realizarse una resuspensión uniformemente para lograr una reducción más consistente de la glucosa.		
Insulina aspart/aspart protamina (70-/30)			
Insulina degludec/aspart (70-30)	Es un producto de insulina soluble que contiene proporciones fijas de insulina de acción prolongada (Degludec) e insulina análoga rápida (Aspart)		
Insulina oral Insulina inhalada	12 minutos	0.5-1	1.5-3

NPH: neutral protamine Hagedorn.

subcutánea (SC), precipitan dando como resultado una absorción más lenta de insulina y por tanto, una mayor duración de su acción⁶.

La insulina NPH (llamada también insulina intermedia) se presenta como una suspensión y suele tener un color blanco lechoso debido a la presencia de la protamina⁶. Se considera que tiene un inicio de acción entre 1 y 3 horas con un pico de acción máximo entre las 4 y 8 horas, vida media de 4 horas y una duración con gran variabilidad que puede ser de entre 8 y 14 horas o hasta 18 horas^{7,8}.

La variabilidad de la insulina NPH es común y se ha observado en diferentes estudios clínicos⁶. En consecuencia, el riesgo de hipoglucemia es mayor (especialmente la hipoglucemia nocturna) al compararse con análogos de insulina de acción prolongada⁹.

Insulina glargina 100

La insulina glargina 100 (IGlar-100) es un análogo de insulina que se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*. Está diseñado para tener un punto isoeléctrico de pH 6.7, lo cual se logra sustituyendo la asparagina por glicina A21 en la cadena A de la insulina humana y agregando dos moléculas de asparagina al terminal amino de la cadena B. Esto le confiere menos solubilidad en el pH del tejido celular SC y forma microprecipitados en el lugar de inyección. Todos estos procesos condicionan una absorción más lenta de la insulina que le confiere una curva más plana y acción más prolongada que la NPH⁶.

El inicio de acción de la IGlar-100 es aproximadamente de 1 a 1.5 horas, más lento que el de la insulina NPH humana. Su perfil de acción es más suave,

con una vida media de 12 horas, un pico de acción entre 8 y 12 horas (no pronunciado) y una duración de acción de máximo 24 horas^{7,8}.

En general, la eficacia para reducir la hemoglobina glucosilada (HbA1c) es similar cuando se compara la IGLar-100 frente a la NPH. Sin embargo, la incidencia de hipoglucemias sintomáticas y nocturnas es menor en los pacientes tratados con IGLar-100 frente a NPH⁹⁻¹¹. Si bien los perfiles de variabilidad de IGLar-100 representan mejoras sobre los de NPH que se traducen en ventajas clínicas (como una menor hipoglucemia nocturna), hay que considerar que la variabilidad de la IGLar-100 es mayor en comparación con las insulinas basales análogas desarrolladas más recientemente^{6,9}.

Respecto a la seguridad cardiovascular, en el estudio ORIGIN (con una mediana de seguimiento de 6.2 años) no se observaron diferencias significativas en los eventos cardiovasculares entre insulina glargina y el tratamiento estándar en pacientes con DT2¹².

Insulina detemir

En la insulina detemir (IDet) se sustituye la treonina, en la posición 30b, y un ácido graso miristoil (carbono 14) es acetilado (agregado) al grupo amino de la lisina 29b. Después de la inyección SC se facilita la autoasociación de moléculas de IDet en el depósito de inyección como dihexámeros. Posteriormente la insulina se disocia absorbiéndose desde el tejido celular SC uniéndose de manera reversiblemente a la moléculas de albúmina por medio de su ácido graso⁶.

Inicia su acción en 1 a 2 horas con pico de acción entre 4 y 7 horas (no pronunciado) y una vida media de 12 horas^{7,8}. La duración máxima de la IDet es dependiente de la dosis^{13,14}, demostrándose un efecto de hasta 24 horas con dosis entre 0.35 a 0.8

U/kg¹³. Este efecto más prolongado se observa sobre todo en personas con DT2, en tanto que la duración del efecto puede ser en promedio hasta 17.5 horas en muchos pacientes con DT1¹⁵; siendo esta la razón de que muchas personas con DT1 requieran hasta dos aplicaciones de insulina al día^{16,17}.

La eficacia y seguridad de la IDet «en términos de reducción de HbA1c e hipoglucemia» es similar cuando se compara con la IGLar-100 y muestra un perfil más estable y menor hipoglucemia cuando se compara con insulina NPH⁹.

Las personas que usan insulina para el tratamiento de la diabetes aumentan de peso³. Esto puede ser observado tanto en personas con DT1 como en DT2^{18,19}. La ganancia de peso puede ser de dos hasta más de cinco kilos^{18,19}, observándose una menor ganancia de peso con la IDet²⁰. Este incremento de peso al usar insulina se debe a diversos factores, entre los que se destacan: la reducción de la glucosuria y una inadecuada reducción de la ingesta de comida²¹.

Insulina glargina 300

La insulina glargina 300 (IGlar-300) es una formulación de insulina glargina que forma parte de las llamadas formulaciones concentradas, cuyo mecanismo está basado en generar insulinas con una mayor concentración con perfiles de acción más largos. Esto se explica por la formación de conglomerados más compactos haciendo que la absorción se ralentice, ya que la superficie desde la cual puede ocurrir la absorción se reduce y hay una mayor distancia desde esta superficie hasta los capilares⁶.

La IGLar-300 comprende la misma molécula de glargina activa que la IGLar-100, pero forma un depósito SC más compacto con un área de superficie más

reducida que la IGLar-100. Se plantea la hipótesis de que el tamaño y, por tanto, el área de superficie del depósito SC determina la tasa de disolución. Esto puede permitir un mayor tiempo de residencia del depósito SC²².

En consecuencia, la IGLar-300 tiene un perfil de actividad más estable y una liberación de insulina más prolongada y gradual que la IGLar-100²³. Esto da como resultado un inicio de acción de aproximadamente entre 1 y 2 horas, sin un pico de acción marcado, una vida media de 19 horas y una duración de hasta 32 horas^{7,8}. La IGLar-300 ha demostrado no inferioridad, un control más sostenido y menor riesgo de hipoglucemia al compararse con IGLar-100^{23,24}.

Insulina degludec

La estructura molecular de la insulina degludec es similar a la secuencia de aminoácidos de la insulina humana, pero se le ha eliminado la treonina en la posición B30 y se ha adicionado un ácido graso de 16 carbonos unido a una lisina en la posición B29 mediante un espaciador de ácido glutámico. Esta conformación permite su asociación en dihexámeros en la presencia de fenol, que cierra los extremos de los hexámeros evitando que se asocien más de dos de ellos entre sí. Después de la inyección en el tejido SC, el fenol difunde rápidamente, lo que abre los extremos de los dihexámeros, permitiendo la asociación entre ellos formando largas cadenas de multihexámeros que se depositan en el tejido SC. La lenta difusión del zinc permite la disociación gradual de las cadenas de multihexámeros en monómeros únicamente en los extremos liberándose de manera lenta y constante a la circulación, lo que permite una absorción estable y gradual de la insulina⁶.

La insulina degludec inicia su acción entre 1 y 2 horas alcanzando su estado estacionario a los 2-3 días sin

ocasionar una acumulación excesiva o «sobredosis» en el paciente y tiene una vida media de 25 horas, lo cual le permite permanecer en sangre hasta por 120 horas con una duración de acción de hasta 42 horas^{7,8}.

Esta acción ultraprolongada le confiere a la insulina degludec un perfil de acción más estable y prolongado proporcionando una mayor comodidad y flexibilidad a los pacientes en términos de tiempos de dosificación sin impactar significativamente en su eficacia o seguridad con una menor variabilidad y menor riesgo de producir hipoglucemia²⁵⁻²⁹; además de su seguridad cardiovascular demostrada³⁰.

Insulina icodec

La insulina icodec es un nuevo análogo de insulina basal con cuatro características clave: alta afinidad por la albúmina, estabilidad mejorada, baja afinidad de unión a receptor de insulina y alta solubilidad. Se logró una unión muy fuerte y reversible a la albúmina introduciendo un diácido graso icosano de 20 átomos de carbono de largo (ácido icosanodioico) en el extremo terminal de la cadena B y se introdujeron tres sustituciones de aminoácidos para reducir la unión al receptor de insulina para prolongar aún más la vida media y conferir estabilidad molecular al minimizar la degradación enzimática³¹. Todo ello brinda una vida media prolongada de hasta 196 horas, permitiendo su aplicación de manera semanal y logrando un efecto hipoglucemiante uniforme⁵. Los estudios de fase II compararon icodec una vez a la semana con IGLar-100 y encontraron un control de glucosa similar sin riesgos de hipoglucemia significativamente mayores⁵. Por su parte, los resultados de cinco estudios de fase III (ensayos clínicos ONWARDS) informaron un mejor control de la glucosa con tasas similares de hipoglucemias en personas con DT2 usando icodec una vez a la semana en

comparación con IGLar-100 una vez al día (ONWRADS 1) y degludec una vez al día (en ONWARDS 2, 3 y 4). Resultados similares en cuanto al control glucémico se reportaron en personas con DT1 (ONWARDS 6) en comparación con degludec una vez al día. Sin embargo, se encontraron mayores eventos hipoglucemia con insulina icodect³².

Insulina efsitora

La insulina efsitora alfa administrada una vez a la semana (efsitora, LY3209590, insulina basal Fc [BIF]) es un agonista del receptor de la insulina que combina una nueva variante monocatenaria de la insulina con el dominio Fc de la IgG2 humana. Ha demostrado una semivida de 17 días, un perfil plano y un efecto hipoglucemiante de hasta 10 días por medio de un triple mecanismo: reducción de la absorción SC, reciclado endotelial característico de las inmunoglobulinas y disminución de la depuración renal³³. Estudios de fase II realizados en pacientes con DT1 y DT2 han demostrado que la BIF una vez a la semana demostró un control glucémico no inferior al degludec una vez al día y ninguna diferencia en la hipoglucemia u otros hallazgos de seguridad^{34,35}.

INSULINAS RÁPIDAS HUMANAS Y ANÁLOGAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Son insulinas de acción corta que permiten controlar las excursiones glucémicas posprandiales, disponemos de insulina humana regular de acción rápida y de análogos de insulina rápida (aspart, glulisina y lispro, lispro ultrarrápida)³. A diferencia de la insulina humana regular, los análogos de insulina de acción rápida actuales cuentan con una absorción SC más rápida, lo cual les confiere un inicio más rápido

y una duración de acción más corta y perfiles de acción más estables con menor riesgo de hipoglucemia^{3,36}.

Insulina regular de acción rápida

Es una insulina humana que no incluye sustancias que aceleren su absorción. Tras su inyección SC, su acción se inicia a los 30-60 minutos, su pico máximo se produce entre las 2 y 4 horas y su efecto se prolonga entre 6 y 8 horas⁷.

Insulinas rápidas análogas

Las insulinas lispro, aspart y glulisina presentan un perfil de acción y una eficacia clínica muy similar³. En la insulina lispro se ha modificado el orden de los aminoácidos prolina-lisina en las posiciones 28 y 29 de la cadena B (lys-pro); en la aspart se ha sustituido la prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena B y en la glulisina se ha sustituido la asparagina por lisina en la posición 3 de la cadena B, y la lisina por glutamato en la posición 29³⁶.

En general, los análogos tienen un inicio de acción más rápido que va entre los 12 y 30 minutos y una duración de acción más corta. Su pico de acción máximo se encuentra entre 1 y 2 horas, con una duración máxima de 3 y 5 horas⁷.

INSULINAS ANÁLOGAS RÁPIDA DE SEGUNDA GENERACIÓN

Las reformulaciones recientes han generado una segunda generación de candidatos a análogos de insulina de acción más rápida. Estas modificaciones tienen el potencial de imitar mejor la secreción fisiológica de insulina prandial logrando un mejor

control de la glucosa posprandial, una duración más corta del efecto y un riesgo reducido de hipoglucemia⁴.

- Lispro ultrarrápida, contiene los excipientes citrato y treprostinil. El citrato mejora la permeabilidad vascular en el lugar de la inyección, mientras que el treprostinil aumenta la vasodilatación local. Estos cambios aceleran la absorción mucho más allá que la lispro normal³⁷. Su inicio de acción es alrededor de los 15 a 17 minutos con un efecto máximo de 2 horas, aproximadamente y una duración de su efecto hipoglucemiante de 4 a 7 horas^{7,36}.
- Aspart ultrarrápida, contiene los excipientes niacinamida (vitamina B3) y L-arginina. La niacinamida actúa aumentando el flujo sanguíneo SC para mejorar la absorción, mientras que el aminoácido L-arginina cumple la acción de agente estabilizador⁴. Su inicio de acción es alrededor de los 4 minutos con un efecto máximo de 0.5 a 1 hora, aproximadamente y una duración de su efecto hipoglucemiante de 3 a 5 horas⁷.

Estudios clínicos de ambas insulinas han demostrado que proporcionan un control superior de la glucosa posprandial tanto en la DT1 como en la DT2 proporcionando una menor variabilidad de glucosa al compararlas con insulinas rápidas de primera generación^{36,37}.

INSULINAS ANÁLOGAS PREMEZCLADAS

Estos análogos de insulina se desarrollaron para que los pacientes pudieran reducir la cantidad de dosis de insulina que se administran todos los días durante el tratamiento³⁸. Los análogos de insulina premezclados comúnmente disponibles incluyen

insulina humana bifásica constituida con un 30% de insulina regular y un 70% de insulina regular con protamina; insulina lispro bifásica (75% de insulina lispro protamina y 25% de insulina lispro o formulaciones de 50% de insulina lispro protamina y 50% de insulina lispro); insulina bifásica aspart 30 (70% de insulina aspart protamina y 30% de insulina aspart) y la mezcla de insulina degludec/aspart (70% de insulina degludec y 30% de insulina aspart). En general, todas ellas han demostrado una eficacia y seguridad similares^{7,39}.

INSULINA ORAL

La administración de insulina oral es uno de los métodos de administración más ideales en términos de reducir el dolor y mejorar el cumplimiento de los pacientes diabéticos. Sin embargo, las barreras físicas gastrointestinales aumentan la biodegradación y disminuyen la biodisponibilidad de la insulina^{40,41}. En un intento de mejorar esto se han agregado inhibidores enzimáticos, potenciadores de la permeación y reguladores del pH para mejorar la biodisponibilidad oral de la formulación; y en los últimos años la combinación de nanotecnología y farmacéutica ha brindado la posibilidad de realizar la administración oral de fármacos macromoleculares, mejorando de esta manera la biodisponibilidad mediante varios tipos de estrategias para construir diferentes nanosistemas de administración⁴¹. La investigación basada en insulina oral ha sido excepcionalmente alta, pero a pesar de los avances, aún quedan muchos aspectos relacionados con la seguridad, como la malabsorción, el daño de la pared intestinal y la inducción de hipoglucemia⁴⁰. Los nanosistemas de administración multifuncionales pueden mejorar eficazmente la biodisponibilidad oral de la insulina y proporcionar una estrategia prometedoras para la administración oral de insulina. Sin embargo, también es necesario verificar más a fondo la seguridad de los materiales

utilizados para construir nanosistemas de administración de insulina oral y la biodisponibilidad aún no es óptima⁴¹. Además, el proceso de preparación de la insulina oral sigue siendo complicado, lo que no favorece una producción comercial rentable y hay pocos datos sobre la estabilidad al almacenamiento de estos preparados^{40,41}.

INSULINA INHALADA

La insulina inhalada es un polvo seco que se administra mediante un dispositivo. El tamaño nanométrico de las partículas permite una entrada más rápida a los pulmones y esto resulta en una absorción rápida de la insulina en la circulación, lo cual hace que esta insulina sea de acción ultrarrápida⁴². Estudios comparativos con insulinas análogas de acción rápida han demostrado una reducción similar sobre el nivel de glucosa en sangre con un menor aumento de peso y menos eventos hipoglucémicos⁴³.

El primer método de administración de insulina no inyectable que llegó al mercado fue la insulina inhalada comercializada en 2006 por Pfizer con el nombre de Exubera. Sin embargo, fue rápidamente retirada del mercado debido a sus efectos adversos, principalmente tos y alteraciones de la función pulmonar⁴⁴.

Más recientemente, se ha demostrado que la insulina inhalada Afrezza es una opción segura para superar el control glucémico⁴⁵. Afrezza es una insulina regular humana recombinante adsorbida en micropartículas de *technosphere* administradas a los pulmones mediante un inhalador impulsado por la respiración cuyas concentraciones plasmáticas de insulina de alcanzan niveles máximos entre 12 y 15 minutos después de la dosis y regresan al valor inicial dentro de las 3 horas posteriores a la administración^{45,46}.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece la QFB Anhail Tec Pech por su apoyo en el proceso.

FINANCIAMIENTO

El autor declara no haber recibido ningún tipo de financiamiento durante todo el proceso de realización del presente trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Lee S-H, Yoon K-H. A century of progress in diabetes care with insulin: a history of innovations and foundation for the future. *Diabetes Metab J.* 2021;45(5):629-40.
- Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med.* 2021;27(7):1154-64.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S158-S178.
- Owens DR, Bolli GB. The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(5):743-54.
- Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future! *Metabolism.* 2022;126:154924.
- Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):3-12.
- Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract.* 2022;28(10):923-1049.
- Pettus J, Santos Cavaioia T, Tamborlane WV, Edelman S. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(6):478-96.
- Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD005613.
- Janež A, Guja C, Mitrakou A, Lalic N, Tankova T, Czupryniak L, et al. Insulin therapy in adults with type 1 diabetes mellitus: a narrative review. *Diabetes Ther.* 2020;11(2):387-409.
- Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(11):1666-71.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319-28.
- Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(5):648-59.
- Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittnig W, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1107-12.
- Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2447-52.
- Lüddeke H-J, Sreenan S, Aczel S, Maxeiner S, Yenigun M, Kozlovski P, et al. PREDICTIVE- a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):428-34.
- Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51(3):408-16.
- Petria I, Albuquerque S, Varoquaux G, Vie J-J, Venteclef N, Mohammedi K, et al. Body-weight variability and risk of cardiovascular out-
- comes in patients with type 1 diabetes: a retrospective observational analysis of data from the DCCT/EDIC population. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):247.
- Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2023;381:e074068.
- Madenidou A-V, Paschos P, Karagiannis T, Katsoula A, Athanasiadou E, Kitsios K, et al. Comparative benefits and harms of basal insulin analogues for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;169(3):165-74.
- Hodish I. Insulin therapy, weight gain and prognosis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2085-92.
- Ghosh S, Ghosh R. Glargine-300: An updated literature review on randomized controlled trials and real-world studies. *World J Diabetes.* 2020;11(4):100-14.
- Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Järvinen H. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):541-8.
- Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care.* 2015;38(12):2217-25.
- Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):121-8.
- Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(4):858-64.
- Riddle MC, Bolli GB, Home PD, Bergenstal RM, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, et al. Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/mL in people with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(4):252-7.
- Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2147-54.
- Dong Z-Y, Feng J-H, Zhang J-F. Efficacy and tolerability of insulin degludec versus other long-acting basal insulin analogues in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2022;44(11):1520-33.
- Bilal A, Pratlery RE. Cardiovascular outcomes trials update: insights from the DEVOTE trial. *Curr Diab Rep.* 2018;18(11):102.
- Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubálek F, Kjeldsen T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1).
- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Once-weekly basal insulin icodec: Looking ONWARDS from pharmacology to clinical trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(9):102615.
- Heise T, Chien J, Beals JM, Benson C, Klein O, Moyers JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the novel basal insulin Fc (insulin efsitora alfa), an insulin fusion protein in development for once-weekly dosing for the treatment of patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(4):1080-90.

34. Bue-Valleskey JM, Kazda CM, Ma C, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, et al. Once-weekly basal insulin Fc demonstrated similar glycemic control to once-daily insulin degludec in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a phase 2 randomized control trial. *Diabetes Care*. 2023; 46(5):1060-7.
35. Kazda CM, Bue-Valleskey JM, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, Landschulz W, et al. Novel once-weekly basal insulin Fc achieved similar glycemic control with a safety profile comparable to insulin degludec in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(5): 1052-9.
36. Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P, Fanelli CG, Owens DR. One-hundred year evolution of prandial insulin preparations: From animal pancreas extracts to rapid-acting analogs. *Metabolism*. 2022;126:154935.
37. Heise T, Piras de Oliveira C, Juneja R, Ribeiro A, Chigutsa F, Blevins T. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on ultra rapid lispro. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(9):1689-701.
38. Sebastian SA, Co EL, Mehendale M, Hameed M. Insulin analogs in the treatment of type II diabetes and future perspectives. *Dis Mon*. 2023;69(3):101417.
39. Masierek M, Nabrdalik K, Janota O, Kwiendacz H, Macherski M, Gumprecht J. The review of insulin pens-past, present, and look to the future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:827484.
40. Spoorthi Shetty S, Halagali P, Johnson AP, Spandana KMA, Gangadharappa HV. Oral insulin delivery: Barriers, strategies, and formulation approaches: A comprehensive review. *Int J Biol Macromol*. 2023; 242(Pt 3):125114.
41. Wang M, Wang C, Ren S, Pan J, Wang Y, Shen Y, et al. Versatile oral insulin delivery nanosystems: from materials to nanostructures. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6).
42. Heinemann L, Baughman R, Boss A, Hompesch M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a novel inhaled insulin. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(1):148-56.
43. Khan AB, Ahmad A, Ahmad S, Gul M, Iqbal F, Ullah H, et al. Comparative analysis of inhaled insulin with other types in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2022;14(4): e23731.
44. Lambert C, Delgado E. 100 Years since the discovery of insulin, from its discovery to the insulins of the future. *Biomedicines*. 2024;12(3).
45. Galderisi A, Cohen N, Calhoun P, Kraemer K, Breton M, Weinzimer S, et al. Effect of afrezza on glucose dynamics during HCL treatment. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2146-52.
46. Haller MJ, Jones MC, Bhavsar S, Kaiserman KB. Time-action profile of technosphere insulin in children with type 1 diabetes. *Diabetes Ther*. 2023;14(3):611-7.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Insuficiencia cardiaca, actualización terapéutica

Heart failure, therapeutic update

Manuel A. Flores-García^{1*} y Michel Curbelo-López²

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Torreón, Torreón, Coah., México; ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un grave problema de salud pública. Afecta a más de 20 millones de personas en el mundo y provoca un alto número de hospitalizaciones y elevados gastos en salud. El aumento de esta enfermedad en el mundo podría deberse a una mayor incidencia, una mayor supervivencia de los casos existentes o a ambos sucesos. Como es más común en los adultos mayores, su prevalencia seguirá ascendiendo conforme se incrementa el envejecimiento de la población. Las proyecciones sugieren que la prevalencia se mantendrá en ascenso y se estima que habrá 8 millones de individuos con insuficiencia cardíaca (IC) en EE.UU. para 2030. Por estos motivos, es importante disponer de nuevas alternativas terapéuticas. En los últimos años han sido numerosos los intentos para hallar nuevas alternativas farmacológicas, pero pocos fármacos han demostrado ser efectivos en mejorar la supervivencia de los pacientes. Solo las terapias que inducen un bloqueo neurohormonal, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores del receptor de la angiotensina II, el bloqueo de la aldosterona y los betabloqueantes, reducen la mortalidad. El objetivo del presente trabajo es identificar y describir las novedades terapéuticas más relevantes en relación con la IC en los últimos años.

Palabras claves: Insuficiencia cardiaca. Nuevas terapias. Fisiopatología.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a serious public health problem. It affects more than 20 million people worldwide, causes a high number of hospitalizations and high health care costs. The increase in this disease worldwide could be due to increased incidence, increased survival of existing cases, or a combination of both. Moreover, as it is more common in older adults, its prevalence will continue to rise. Projections suggest that prevalence will continue to rise, with an estimated of 8 million individuals with HF in the US by 2030. Adherence to available medications represents a challenge due to the high rate of adverse events. For these reasons, it is of great importance to have new therapeutic alternatives available in the future scenario of personalized medicine. In the last 15 years, numerous attempts have been made to find new pharmacological alternatives, but few drugs have proven to be effective in improving the survival of patients with this disease. Only therapies that induce neurohormonal blockade, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, aldosterone blockade and beta-blockers, reduce mortality. The aim of the present work is to identify and describe the most relevant therapeutic novelties in relation to HF in recent years.

Keywords: Heart failure. New pharmacological agents. Pathophysiology.

***Correspondencia:**

Manuel A. Flores-García
E-mail: alexflores52@hotmail.com

Fecha de recepción: 24-06-2023

Fecha de aceptación: 17-10-2023

DOI: 10.24875/ALAD.23000014

Disponible en internet: 10-12-2024

Rev ALAD. 2023;13:104-112

INTRODUCCIÓN

En el año 2021, varias asociaciones médicas se reunieron para consensuar una definición de la insuficiencia cardiaca (IC), la cual salió en una declaración ese mismo año de la siguiente forma: se define la IC como un síndrome clínico con signos y/o síntomas causados por un daño estructural y/o funcional del corazón y corroborados por la elevación de péptido natriurético y/o evidencia objetiva de congestión sistémica¹.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), dentro de las que se encuentra la IC, causaron la muerte de 859,125 pacientes en EE.UU. en el año 2017, esta cifra es superior a la de fallecidos por cáncer y enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas².

En relación con la IC de forma específica, la prevalencia continúa subiendo, sobre todo asociado al envejecimiento poblacional. Solo en los EE.UU. se estima que alrededor de 6 millones de personas tienen IC, siendo la prevalencia mayor en las mujeres que en los hombres³. En México se estima que afecta al menos a 2.4 millones de personas⁴.

Pocos fármacos han demostrado ser efectivos en mejorar la supervivencia de los pacientes que padecen esta enfermedad. Solo las terapias que inducen un bloqueo neurohormonal, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores del receptor de la angiotensina II, el bloqueo de la aldosterona y los betabloqueantes redujeron la mortalidad. En los últimos años han sido numerosos los intentos para hallar una nueva alternativa farmacológica, con resultados prometedores.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Google Académico, Elsevier,

ScienceDirect y SciELO, entre los años de 2018 y 2023. Se utilizaron los siguientes descriptores: insuficiencia cardiaca, tratamiento y manejo, y *heart failure* y *treatment* en las bases de datos en inglés. No se impusieron restricciones de idioma o tipo de publicación.

DESARROLLO

Actualmente, el tratamiento farmacológico se aborda dependiendo de si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) está reducida (IC-FEr) o conservada (IC-FEc). La IC-FEr se define a partir de una FEVI < 40% y se suele acompañar de dilatación de cavidades cardíacas, su tratamiento es multifactorial: mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes, prevenir las hospitalizaciones y reducir la mortalidad. En la esfera farmacológica se aborda dependiendo de si la FEVI está reducida o conservada. Hay una amplia variedad de fármacos destinados a aliviar sus signos y síntomas, como disminuir la hipovolemia, favorecer la perfusión de órganos periféricos y mejorar la hemodinámica del paciente, para esto último es necesario compensar los mecanismos neurohormonales.

Diversos ensayos clínicos demostraron que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II), de los receptores betaadrenérgicos o de los receptores de mineralocorticoides reducen significativamente la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr⁵.

Novedades terapéuticas

Una de las novedades terapéuticas que ha demostrado disminuir el riesgo de muerte por causa cardiovascular en la IC es la combinación sacubitrilo-valsartán.

La combinación de un ARA-II (valsartán) y un inhibidor de la neprilisina (sacubitrilo) ha demostrado ser superior a un IECA (enalapril) para la reducción del riesgo de muerte y hospitalización por IC en pacientes con IC sintomáticos (*New York Heart Association* [NYHA] II-III) y FEVI < 35% tratados con un IECA, betabloqueantes y un antagonista del receptor de mineralocorticoide a dosis óptimas^{6,7}. En estos casos estaría indicado sustituir el IECA por sacubitrilo-valsartán para reducir más la morbilidad y la mortalidad^{8,9}.

Después de la publicación de los resultados del estudio PARADIGM-HF, se desarrollaron una serie de estudios subsecuentes sobre todo enfocados en evaluar los beneficios del sacubitrilo-valsartán sobre el enalapril.

Dentro de los efectos demostrados por la asociación sacubitrilo-valsartán, llama la atención este efecto sobre los hidratos de carbono, que fue demostrado en un análisis *post hoc* del estudio PARADIGM-HF. Durante el primer año de seguimiento, las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c) disminuyeron un 0.16% en el grupo de enalapril y un 0.26% en el grupo de sacubitrilo-valsartán, siendo las concentraciones de HbA1c significativamente más bajas en el grupo de sacubitrilo-valsartán durante los tres años de seguimiento.

Por todo ello, y tras los resultados publicados en dicho estudio por Seferovic et al., los pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán tuvieron una mayor reducción a largo plazo de HbA1c, lo que sugiere que podría mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes e IC-FEr. No obstante, se recomienda realizar más estudios al respecto para investigar estos potenciales efectos beneficiosos de la asociación sacubitrilo-valsartán sobre el control glucémico¹⁰.

Estos estudios han evidenciado el impacto positivo en el aumento de la esperanza de vida con la utilización del sacubitrilo-valsartán¹¹. En otros, como el PIONEER-HF, se comparó el impacto sobre la reducción del péptido natriurético tipo B (proBNP) en pacientes hospitalizados con una agudización de su IC, evidenciando que el sacubitrilo-valsartán lo disminuyó en menos tiempo¹². Otro estudio que evidenció la superioridad del sacubitrilo/valsartán fue el PARAGON-HF, en el cual se demostró una modesta reducción del riesgo total de muerte por causa cardiovascular en los pacientes con IC que lo utilizaron¹³.

Con todos estos elementos podemos decir que en los últimos cinco años el sacubitrilo-valsartán se ha establecido como una de las novedades terapéuticas que más ha impactado en la disminución de la mortalidad, así como también en la reducción de los efectos adversos que ocasiona el enalapril, como hipotensión por el efecto vasodilatador y la hiperpotasemia, con deterioro de la función renal.

Otro de los medicamentos que han surgido como nueva herramienta terapéutica es la ivabradina, un fármaco bradicardizante comercializado como antianginoso que actúa como un bloqueante selectivo de la corriente de la corriente de marcapaso (If) que controla la despolarización espontánea en las células del nódulo sinoauricular y regula la frecuencia cardíaca¹⁴. En el estudio SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment with the If inhibitor ivabradine trial*), realizado en 6,558 pacientes con IC-FEr estable que recibían el tratamiento estándar y presentaban una frecuencia cardíaca en reposo ≥ 70 lpm, la ivabradina reducía significativamente, con respecto a placebo, las hospitalizaciones por IC pero no la mortalidad cardiovascular¹⁵. Está contraindicada para pacientes con IC descompensada, con presión arterial menor de 90/50 mmHg, pacientes con síndrome del nodo enfermo y bloqueo auriculoventricular de

tercer grado. Al igual que el sacubitrilo-valsartán, reduce el riesgo de hospitalización en comparación con los IECA, ARA-II y espironolactona; en pacientes mayores de 70 años mejora la calidad de vida después de seis meses y promueve un aumento de la presión arterial sistólica¹⁶. Como su reacción adversa más importante está la bradicardia, por lo que su administración de conjunto con betabloqueadores no es recomendable. En la actualidad no existen datos sobre el impacto de la ivabradina en el control glucémico de pacientes con IC. Por otra parte, en pacientes con angina y diabetes *mellitus* se ha asociado con una modesta disminución de la HbA1c^{17,18}.

La eficacia de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) para reducir la incidencia de hospitalización con insuficiencia cardiaca se empezó a detectar hace cinco años con el inicio de publicaciones originales con estos fármacos al evaluar la seguridad cardiovascular de estos. La consistencia de los resultados apoyó el concepto de que la reducción en las hospitalizaciones por IC descompensada representaba un efecto común a todos los miembros de esa clase terapéutica. Las poblaciones incluidas en esos estudios estaban conformadas exclusivamente por individuos diabéticos. Sin embargo, los resultados obtenidos sugirieron la posibilidad de alcanzar los beneficios clínicos con el uso de estos fármacos en pacientes no portadores de diabetes *mellitus*. El DAPA-HF fue el estudio pionero en ese escenario clínico¹⁹. En este estudio la dapagliflozina demostró una disminución significativa del riesgo de hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o la muerte por causas cardiovasculares, en presencia o ausencia de diabetes²⁰. A partir de las evidencias disponibles, el uso de dapagliflozina ya ha sido aprobado de manera oficial para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca que tienen fracción de eyección (FE) reducida. El estudio EMPEROR-Reduced evaluó la incidencia de eventos cardiovasculares y

renales con empagliflozina en IC crónica y FE reducida. Se incluyeron pacientes (la mitad) con y sin diabetes *mellitus*. Todos los pacientes estaban recibiendo terapia apropiada para IC. Los autores concluyen que en los pacientes que reciben la terapia recomendada para insuficiencia cardiaca, quienes estaban en el grupo de empagliflozina tuvieron un riesgo menor de muerte cardiovascular o de hospitalización por insuficiencia cardiaca en comparación con los que estaban en el grupo de placebo, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes²¹. A pesar de múltiples estudios e hipótesis no se ha logrado definir un único mecanismo de acción de estos medicamentos, por lo que se desarrollan nuevas investigaciones con este objetivo²². Las guías vigentes concluyen que la IC con FE reducida debe tratarse con drogas que atenúan la sobreactividad de sistemas neurohormonales endógenos²³. Estos fármacos han cambiado favorablemente la historia natural de la ICC en las últimas décadas, además los iSGLT-2 ofrecen la oportunidad de un manejo integral de la IC en la diabetes *mellitus*. Por el contrario, las opciones terapéuticas para tratar ICC con FE preservada son limitadas, modestas y restringidas a subgrupos específicos de pacientes; lo anterior incluye inhibidores de neprilisina o antagonistas de receptores de mineralocorticoides²⁴.

En 1998, Furchgott, Ignarro y Murad recibieron el premio Nobel en Medicina y Fisiología¹⁹. Ellos describieron que el óxido nítrico (NO) es un factor relajante del endotelio vascular que sirve como mediador de acciones cardiovasculares favorables a través de su molécula efectora, 3'5' GMP (monofosfato de guanosina cíclico). La acción clave del NO es la activación de la guanilil (o guanilato) ciclasa soluble, la cual genera GMP cíclico. Este ha sido reconocido como segundo mensajero clave intracelular que promueve acciones protectoras cardiovasculares, renales, neurohormonales y metabólicas con el fin de mantener la homeostasis²¹.

Por su trascendencia, el empleo de drogas que aumenten el GMP cíclico ha surgido como estrategia novedosa en el tratamiento de la ICC. El vericiguat es un estimulador directo de la guanilil ciclasa soluble inducida por NO. A diferencia de los nitratos vasodilatadores, no induce tolerancia con su administración prolongada; sí se induce aumento directo de GMP cíclico. El producto es resultado de trabajos de investigación a partir de 2001 en Bayer por Stash et al. Los autores reportaron en modelos animales de ICC mejoría de varios parámetros, incluyendo gasto cardíaco, vasodilatación sistémica y renal y reducción de la presión arterial. En el estudio fase II Sócrates Reduced, que empleó vericiguat en ICC con FE reducida, se reportó a dosis alta reducción de los niveles del NT-proBNP²⁵. El estudio Victoria un estudio fase III, aleatorizado, a doble ciego (vericiguat vs. placebo), que incluyó aproximadamente 5,000 pacientes con ICC crónica (clases funcionales II, III y IV; 40% de casos clase III). La FE era < 45% (FE promedio global $29 \pm 8.3\%$). La dosis de vericiguat, escalada de 2.5 mg diarios a una meta de 10 mg diarios. Los pacientes recibieron además terapia estándar según las guías vigentes, se llevó a cabo en el periodo 2016-2018 en 42 países, se deseaba conocer el impacto de vericiguat, con ICC y FE reducida que habían estado hospitalizados en los seis meses previos por descompensación de su cardiopatía o que hubiesen recibido terapia diurética intravenosa en los seis meses previos²⁶. Como resultado del estudio se demostró una reducción del riesgo muerte por causas cardiovasculares e IC y, como segundo objetivo, se demostró una reducción del riesgo total de mortalidad. En general el vericiguat fue bien tolerado, siendo los efectos adversos más importantes la hipotensión e hipotensión postural²⁷.

Con base en los resultados obtenidos, el vericiguat podría consolidarse como un nuevo miembro del arsenal terapéutico para los ICC, incluyendo los siguientes escenarios: descompensación a pesar de

terapia combinada múltiple con buena adherencia; descompensación posterior a fibrilación auricular reciente; pacientes cursando con valores de proBNP muy elevados (> 2,800 pg/ml); individuos con ICC y disfunción renal significativa, que limita el empleo de otros fármacos, e ICC NYHA clase funcional II-III.

En resumen, se dispone de un fármaco novedoso para el tratamiento de la IC crónica, el mismo actúa atenuando un mecanismo fisiopatológico reconocido que desempeña papel importante en la historia natural de esta entidad nosológica.

Perspectivas futuras

Los beneficios cardiovasculares de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) como grupo farmacológico no están del todo claros, mientras algunos como (liraglutida, semaglutida y dulaglutida) han mostrado beneficios cardiovasculares en amplios ensayos clínicos en poblaciones de riesgo, otros no. La Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Americana de Endocrinología han consensuado que los GLP-1 proveen beneficios cardiovasculares importantes en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida y los recomiendan como segunda línea de tratamiento^{28,29}.

Solo algunos ensayos clínicos han estudiado los efectos de los GLP-1 específicamente en la IC con FE conservada (HFpEF), así se pueden mencionar estudios como: AMPLITUDE-O (efpeglenatida)³⁰ y HARMONY (albiglutida)³¹, los cuales han demostrado beneficios en la disminución de las hospitalizaciones³².

Dentro de los estudios más destacados y de mayor impacto vale mencionar el *Design and Baseline Characteristics of STEP-HFpEF Program Evaluating Semaglutide in Patients With Obesity HFpEF Phenotype*.

El objetivo de este estudio fue describir el diseño y las características iniciales de dos ensayos de semaglutida, en pacientes con fenotipo de obesidad HFpEF: STEP-HFpEF (efecto del tratamiento con semaglutida en personas con obesidad y HFpEF) y STEP-HFpEF DM (efecto del tratamiento con semaglutida en personas con obesidad e HFpEF y diabetes tipo 2). En total, el programa STEP-HFpEF asignó al azar a 1,146 participantes con el fenotipo de obesidad de HFpEF y determinará si la semaglutida mejora los síntomas, las limitaciones físicas y la función de ejercicio, además de la pérdida de peso en este grupo vulnerable³³.

Con todas estas nuevas herramientas terapéuticas, también se ha reevaluado la estrategia terapéutica utilizada de forma clásica en el tratamiento de la IC, la cual ha sido planteada por las principales guías de práctica clínica y se basaba en un esquema de tratamiento secuencial, escalonado, añadiendo terapias si el paciente permanece sintomático, de manera que «siempre vamos por detrás del síntoma»³⁴. Este esquema secuencial se traduce en un retraso importante antes de que los pacientes reciban dosis optimizadas de los fármacos, y muchos nunca las alcanzarán³⁵.

Frente a esta estrategia escalonada cobra cada vez más importancia una aproximación terapéutica que en un mismo primer escalón, desde el inicio, sitúa los cuatro pilares que han demostrado reducciones de la mortalidad y las hospitalizaciones de pacientes con IC-FEr: IECA o inhibidor de la neprilina y del receptor de angiotensina (sacubitrilo-valsartán), betabloqueantes, antagonistas de los receptores mineralocorticoides e iSGLT-2, siempre y cuando no presenten contraindicaciones o intolerancia; en caso de congestión, se añadirán diuréticos^{36,37}.

Uno de los elementos que han provocado este cambio de estrategia es que el esquema secuencial se

traduce en un retraso importante, antes de que los pacientes reciban dosis optimizadas de los fármacos, y muchos nunca las alcanzarán. La inercia del médico constituye muchas veces un obstáculo clave en la intensificación de la terapia, especialmente en pacientes considerados como «estables clínicamente» o que presentan una mejoría parcial al tratamiento, muchas veces después de una evaluación subjetiva. La evaluación de la «respuesta» es difícil y muchas veces subjetiva: ¿«respuesta» significa asintomático, o simplemente que ha mejorado en su situación basal? Muchos de los pacientes a menudo se sienten mejor, pero rara vez se vuelven asintomáticos. Debemos considerar si una evaluación altamente subjetiva y poco reproducible es apropiada para determinar nuestra asignación de tratamientos para mejorar el pronóstico. En resumen, en relación con este primer elemento en el cambio de la estrategia terapéutica, existe evidencia suficiente para demostrar que los pacientes con IC con FE reducida deben tratarse de forma precoz con la combinación de las cuatro drogas que han demostrado un impacto positivo en la disminución de la mortalidad, en orden de además beneficiar al paciente con reducción de sus agudizaciones y de hospitalizaciones^{38,39}.

Otro de los elementos más novedosos en relación con la estrategia terapéutica es la introducción del concepto de la terapéutica según el fenotipo del paciente, lo cual se justifica por la presencia de diferentes presentaciones clínicas según los pacientes, así como diferentes grados de congestión, comorbilidades y rasgos no modificables que hacen que deba personalizarse el tratamiento⁴⁰. Múltiples estudios recientes y opiniones de expertos indican que el momento de un cambio ha llegado y aconsejan la utilización de la estrategia terapéutica orientada por los fenotipos como segundo escalón, después de haber introducido los medicamentos que impactan positivamente en la mortalidad^{41,42}.

Por lo tanto, la combinación de la implementación dentro de la estrategia terapéutica general de seguir las recomendaciones de las guías actuales de iniciar con los medicamentos que modifican la mortalidad y a continuación tener la flexibilidad de que cada médico evalúe los elementos que caracterizan el fenotipo clínico del paciente es en resumen lo más novedoso en relación con la estrategia terapéutica actual para enfrentar la IC^{11,43}.

En resumen, en relación con este aspecto podemos decir que es frecuentemente un reto importante para el médico, ya son múltiples las variables clínicas que caracterizan a los pacientes con IC, pero no hay duda de que se han observado importantes beneficios para los pacientes con esta estrategia en comparación con la clásica anteriormente planteada⁴⁴.

CONCLUSIONES

La IC es causa principal de muerte a nivel mundial, producida por fallas en el tratamiento, diagnóstico tardío, falta de prevención o tratamientos farmacológicos inadecuados. En el manejo eficaz de la IC es fundamental conocer los nuevos medicamentos con sus respectivas contraindicaciones, efectos adversos y su correcta posología.

La naturaleza progresiva de la IC requiere sin duda una intervención multifactorial. Los datos de investigaciones recientes con las terapias farmacológicas probadas ofrecen un tratamiento nuevo y eficaz para pacientes con IC-FEr que puede ser adicionalmente flexible e individualizado. Hay indicios de que el panorama de la IC contemporánea está cambiando.

Es hora de simplificar para progresar, proponiendo un marco conceptual novedoso para la implementación

de terapias farmacológicas en IC-FEr, en que se introducen los cuatro pilares de la IC en paralelo, de manera precoz en la ruta del paciente, con la posterior optimización de la dosificación cuando sea necesario.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, 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. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-80.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e1-e458.
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update. *Circulation.* 2021;143:e254-e743.
4. La insuficiencia cardiaca afecta a más de 2,4 millones de mexicanos [Internet]. SWI, swissinfo.ch; 28 julio 2021. Disponible en: https://www.swissinfo.ch/spa/m%C3%A9xico-salud_la-insuficiencia-card%C3%ADaca-afecta-a-m%C3%A1s-de-2-4-millones-de-mexicanos/46824738
5. Vinuesa Aguay GJ, Chiluisa Mancheno AR, Aveiga Flores CN. Insuficiencia cardiaca: desafíos en la terapia farmacológica. *Revista Digital de Postgrado.* 2019;8(3).
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Investigators, and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
7. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131(1):54-61.
8. 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;33(11):1342-33.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline, for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
10. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):800-10.
11. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomized controlled trials. *Lancet.* 2020;396:121-8.
12. 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;380:539-48.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-20.
14. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Chapter 8.1. Cardiovascular drugs-from A to Z. En: Kaski JC, Kjeldsen KP, editores. *The ESC Handbook on Cardiovascular Pharmacotherapy* (2 edn). Oxford University Press; 2019. pp. 413-812.
15. 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;376(9744):875-85.
16. Joly J, Desai A. Sacubitril/valsartan: From clinical trials to real-world experience. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(6):45.
17. Osmanska J, Jhund PS. Contemporary management of heart failure in the elderly. *Drugs Aging.* 2019;36(2):137-46.
18. Ennezat PV, Le Jemtel T, Cosgrove S, Hallas J, Hansen MR. Outcome postponement as a potential patient centred measure of therapeutic benefit: examples in cardiovascular medicine. *Acta Cardiol.* 2020;75(1):10-9.
19. Díez Villanueva P. Dapagliflozina en pacientes con IC y fracción de eyección ligeramente reducida o conservada [blog en Internet]. *Cardiología hoy, Sociedad Española de Cardiología*; 14 septiembre 2022. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/13765-dapagliflozina-en-pacientes-con-ic-y-fraccion-de-eyecion-ligeramente-reducida-o-conservada>
20. Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J.* 2020;41:3402-18.
21. Valle Muñoz A. Empagliflozina reduce eventos cardiovasculares y renales en la IC-FEr, independientemente de la PAS [blog en Internet]. *Cardiología hoy, Sociedad Española de Cardiología*; 24 septiembre 2022. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/12802-empagliflozina-reduce-eventos-cardiovasculares-y-renaless-en-la-ic-fer-independientemente-de-la-pas>
22. Orlando Quesada Vargas. Insuficiencia cardiaca congestiva, novedades promisorias, artículo de revisión, número 248, enero 2022, Disponible en: <https://www.ampm.com/biblioteca.cfm>.
23. Vaduganatham M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396:121-8.
24. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:455-62.
25. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383-92.
26. Drazner MH. SGLT-2 inhibition in heart failure with a preserved ejection fraction. A win against a formidable foe. *N Eng J Med.* 2021;385:1522-24.
27. Kang C, Lamb YN. Vericiguat: A Review in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22(4):451-9.
28. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE. Consensus statement by the AMERICAN association of clinical endocrinologists and AMERICAN college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm -2019 executive summary [published correction appears in *Endocr Pract.* 2019;25(2):204]. *Endocr Pract.* 2019;25(1):69-100.
29. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S86-S104.
30. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, et al. Epeglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose Co-Transporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: Exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation.* 2022;145(8):565-74.
31. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): A doubleblind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-29.
32. Kreiner FF, Hovingh GKK, von Scholten BJ. The potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in heart failure. *Front Physiol.* 2022;13:983961.

33. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Christensen L, Davies M, et al. Design and baseline characteristics of STEP-HFpEF program evaluating semaglutide in patients with obesity HFpEF phenotype. *JACC Heart Fail.* 2023;11(8 Pt 1):1000-10.
34. Obaya Rebolgar JC. Nuevos enfoques en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: un cambio en la estrategia terapéutica. *Aten Primaria.* 2022;54(5):1023-09.
35. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:351-66.
36. Pascual Figal D, Gonzalez-Juanatey JR. Comentarios a la guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(6):458-65.
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
38. Butler J, Zannad F, Filippatos G, Anker SD, Packer M. Totality of evidence in trials of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the patients with heart failure with reduced ejection fraction: implications for clinical practice. *Eur Heart J.* 2020;41:3398-401.
39. Bassi NS, Ziaieian B, Yancy CW, Fonarow GC. Association of optimal implementation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy with outcome for patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):948-51.
40. Rosano GMC, Allen LA, Abidin A, Lindenfeld J, O'Meara E, Lam CSP, et al. Drug layering in heart failure phenotype-guided initiation. *JACC Heart Fail.* 2021;9(11):775-83.
41. Lam CSP, Butler J. Victims of success in failure. *Circulation.* 2020;142(12):1129-31.
42. McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction?: A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation.* 2021;143(9):875-7.
43. Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Pannaux M, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1315-22.
44. Psotka MA, Fiuzat M, Solomon SD, Chauhan C, Felker GM, Butler J, et al. Challenges and potential improvements to patient access to pharmaceuticals: examples from cardiology. *Circulation.* 2020;142(8):790-8.