

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Cartas científicas

Experiencia clínica y seguridad de la terapia fundacional en el paciente hospitalizado por insuficiencia cardiaca



Clinical experience and safety of foundational therapy in patients hospitalized for heart failure

Sr. Editor,

La hospitalización por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) implica un riesgo incrementado de rehospitalización y muerte cardiovascular a corto plazo, lo que obliga a priorizar un inicio temprano de las terapias modificadoras del pronóstico. El abordaje clásico seguía un esquema secuencial similar al de los ensayos clínicos en la introducción de los diferentes grupos terapéuticos, mientras que la evidencia más reciente ha mostrado un beneficio precoz del inicio simultáneo y acelerado de la cuádruple terapia o terapia fundacional, que incluye los inhibidores del sistema renina angiotensina (iSRAA), bloqueadores beta (BB), antagonistas de la aldosterona (ARM) e inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), incluso en el paciente hospitalizado¹.

Nuestros objetivos fueron analizar una experiencia inicial del uso de triple o cuádruple terapia (TCT) en pacientes hospitalizados por ICFEr al alta y a los 3 meses, para evaluar posibles limitaciones a su implementación y resultados de seguimiento a corto plazo.

Se incluyó de forma prospectiva a todos los pacientes dados de alta hospitalaria en el servicio de cardiología de nuestro centro con ICFEr ($FE \leq 40\%$) durante el año 2021. Además de las características basales de la población se registró el tratamiento indicado con TCT al alta y a los 3 meses de seguimiento, los factores limitantes a su introducción, como el deterioro del filtrado glomerular (FG), la hiperpotasemia y la hipotensión arterial. Se compararon mediante el test de McNemar las diferencias entre las variables cualitativas al alta y a los 3 meses, y la prueba T para muestras relacionadas en las cuantitativas. Por último, se evaluaron los principales eventos clínicos a los 30 días de seguimiento, comparándolos entre aquellos con TCT al alta o no. Al tratarse de un estudio

observacional monocéntrico de práctica habitual, y cumplir con todos los aspectos éticos de la declaración de Helsinki y buenas prácticas, no se consideró necesario la aprobación por parte del CEI del centro.

De los 201 pacientes hospitalizados por IC el 41,8% ($n=85$) era de tipo ICFEr. Se dio de alta finalmente a 81 pacientes (4 muertes intrahospitalarias). El 78,8% eran varones y la edad media fue de $68 \pm 12,3$ años. De las principales características basales (tabla 1) de la población destacaba un 37,6% de pacientes con IC *de novo*, un 33,3% de pacientes *naïve* para iSRAA, un 17,6% con hospitalización por IC en el último año y casi un 40% de etiología isquémica. Los pacientes con TCT al alta eran de forma significativa más jóvenes, tenían mayor filtrado glomerular y menos diabetes y anemia. Sin embargo, cuando se corrigieron por las principales variables, tan solo la edad (*odds ratio* [OR] = 0,91; intervalo de confianza 95% [IC 95%]: 0,86-0,97; $p=0,002$) y la anemia (OR = 0,22; IC 95%: 0,06-0,74; $p=0,015$) se asociaron de forma independiente a un menor inicio de TCT. No hubo diferencias en cuanto a TCT al alta entre aquellos pacientes *naïve* para inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonista del receptor de la angiotensina II o los que lo tomaban previo al ingreso (77,8% frente al 74,1%; $p=0,71$).

Al alta (fig. 1A) se observó que los pacientes con triple terapia (iSRAA + BB + ARM) superaba en total el 75% (el 59,3% del total de pacientes con inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina [ARNI]), mientras que el 53,1% lo hacía con la cuádruple terapia (43,2% con ARNI respecto al total), sin diferencias por el modo de presentación de la IC (*de novo* o no). A los 3 meses el perfil de prescripción mejoró tanto para triple (79%), como de forma estadísticamente significativa para cuádruple terapia (69,1%) (fig. 1B). Los posibles factores limitantes para el inicio de terapias al alta, como el FG y la hipotensión, incluso mejoraron a los 3 meses de seguimiento con valores

Tabla 1 – Características clínicas basales de la población total y según uso o no de triple o cuádruple terapia al alta

	Total (n = 81)	Con TCT (n = 61)	Sin TCT (n = 20)	p
Edad (años)	68 ± 12,3	65 ± 12,2	75,4 ± 9,7	0,001
Mujeres (%)	21,2	23	20	0,78
Hipertensión (%)	67,9	65,6	75	0,43
Dislipidemia (%)	54,3	55,7	50	0,65
Tabaquismo (%)	25,9	29,5	15	0,18
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	35,8	29,5	55	0,03
Enolismo (%)	21	26,2	5	0,12
Fibrilación auricular (%)	30,9	26,2	45	0,11
IAM previo (%)	17,3	16,4	20	0,71
ERC (%)	37,5	30	60	0,01
Hospitalización por IC en el último año (%)	17,3	16,4	20	0,71
IC de novo (%)	37	37,7	35	0,82
Naïve para IECA/ARA-II	33,3	34,4	30	0,71
Clase funcional III-IV NYHA al ingreso	81,5	83,6	75	0,66
Etiología isquémica (%)	37	34,4	45	0,31
FEVI (%)	31,3 ± 6,5	31,4 ± 6,5	32,2 ± 6,2	0,63
NT-proBNP (pg/ml) ^a	11.988 (5.936)	10.082 (5.420)	15.323 (9.546)	0,16
Filtrado glomerular (ml/min)	61 ± 23	66 ± 20	50 ± 28	0,008
Potasio sérico (mEq/l)	4,23 ± 0,51	4,27 ± 0,50	4,18 ± 0,53	0,47
PAS (mm Hg)	114 ± 18	114 ± 17	114 ± 19	0,96
Anemia ^b (%)	25,9	19,7	45	0,02
IM moderada-grave (%)	39,5	34,4	55	0,26
Disfunción sistólica del VD (%)	39,5	39,4	40	0,68
Hipertensión pulmonar (%)	35,1	29,5	53,8	0,20
Soporte vasoactivo en la hospitalización (%)	18,5	18	20	0,84
Diurético de asa al alta (%)	69,1	70,5	65	0,42

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; ERC: enfermedad renal crónica (filtrado glomerular < 60 ml/min); FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: insuficiencia mitral; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B); NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica; TCT: triple o cuádruple terapia; VD: ventrículo derecho.

^a Media (mediana).

^b Hemoglobina < 12 g/dl.

de FG de 61 ± 23 ml/min frente a 66 ± 22 (p = 0,06) y de presión arterial sistólica de 114 ± 17 mm Hg frente a 119 ± 18 mm Hg (p = 0,001). Aunque el potasio sérico aumentó (4,3 ± 0,4 mEq/l frente a 4,5 ± 0,5 mEq/l; p < 0,001) en ningún caso implicó suspensión o reducción de tratamientos (fig. 1C).

Al analizar la duración de la hospitalización el grupo de TCT presentó una estancia ligeramente mayor (6,2 ± 7,4 frente a 4,9 ± 2,2 días; p = 0,41). Además, este grupo presentaba un mayor seguimiento clínico tras el alta frente a los que no alcanzaron la TCT (80,3% frente al 55%; p = 0,025), aunque la revisión en la unidad de IC de nuestro centro fue proporcionalmente superior en el grupo de no optimización (90,9% frente al 65,3%; p = 0,40).

En el grupo de TCT el reingreso hospitalario a 30 días fue menor (3,3% frente al 15%; p = 0,05), sin diferencias en la mortalidad total, visitas a urgencias y la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) III-IV a los 30 días (3,3% frente al 0%; p = 0,41; 3,3% frente al 0%; p = 0,41 y 4,9% frente al 10%; p = 0,80 respectivamente) (fig. 1D). Tras los primeros 30 días, con una mediana de seguimiento de 8,4 ± 3,2 meses, el reingreso hospitalario o visita a urgencias y mortalidad total en el grupo TCT (16,4% frente al 30%; p = 0,19 y 7,1% frente al

15,8%; p = 0,26 respectivamente) también fue menor, aunque sin significación estadística.

Nuestra experiencia preliminar muestra cómo en la práctica clínica real, en una población no seleccionada, se puede instaurar de una forma segura y con una baja proporción de eventos a corto plazo la terapia fundacional al alta en pacientes con ICFeR.

El beneficio pronóstico independiente y añadido de cada una de las terapias debería establecer un inicio lo más precoz posible, teniendo en cuenta que la reducción de eventos se observa incluso en los primeros 30 días. El estudio CONNECT-HF² puso de manifiesto la oportunidad de usar el periodo de hospitalización para el inicio de estas terapias, dada la baja optimización de estas en el paciente ambulatorio.

Aunque el uso de iSRAA y BB está ampliamente establecido en el alta hospitalaria, el uso de ARM o iSGLT-2 sigue siendo bajo³, a pesar de haber demostrado estos últimos ser una terapia segura y «facilitadora» en la optimización del tratamiento⁴, por la baja tasa de hipotensión, hiperpotasemia o deterioro del FG, como muestra nuestro trabajo. Se observa una tendencia al beneficio en la rehospitalización a 30 días

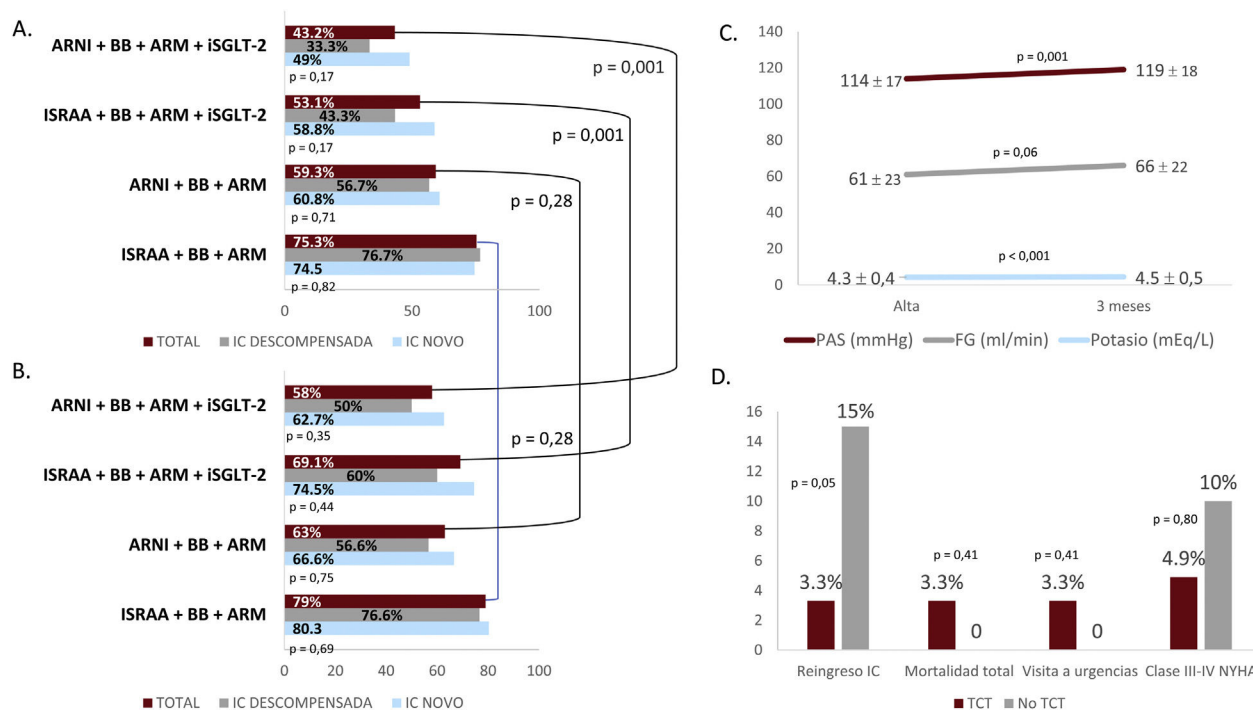


Figura 1 – A. Prescripción de terapias al alta hospitalaria. B. Prescripción de terapias a los 3 meses del alta. C. Valores de PAS, FG y potasio sérico al alta y 3 meses. D. Eventos clínicos a 30 días según el inicio o no de TCT.

ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide; ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; BB: bloqueadores beta; FG: filtrado glomerular; IC: insuficiencia cardiaca; iSGLT-2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica.

inferior al 17%, descrita por Shah et al.⁵, aunque existe una limitación importante por la escasa muestra del trabajo.

La tasa de optimización con TCT en ancianos (>80 años) fue menor, posiblemente justificado por una enfermedad más avanzada, y reflejado en una mayor necesidad de terapia vasoactiva durante el ingreso (26,7% frente al 18,6%; p=0,47), y mayores comorbilidades significativas, como la enfermedad renal crónica (53,3% frente al 36,2%; p=0,21) e hiperpotasemia grave ($K^+ > 5,5$ mEq/l) (6,7% frente al 2,9%; p=0,46), si bien no hubo diferencias en la proporción de hipotensión (presión arterial sistólica <100 mm Hg) (28,6% frente al 25%; p=0,78).

En conclusión, nuestros datos coinciden con los aportados en estudios más robustos, en cuanto a la seguridad y beneficio precoz observado en la optimización temprana de terapias en ICFeR.

Financiación

Sin financiación.

Contribución de los autores

J. Torres Llergo y M.R. Fernández Olmo participaron en el diseño del estudio y el análisis de los resultados. J.M. Segura Aumente llevó a cabo la inclusión de los datos analizados. J. Torres Llergo desarrolló el primer borrador del manuscrito

original y el resto de los autores revisaron el manuscrito final.

Conflicto de intereses

J. Torres Llergo ha recibido honorarios profesionales de Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, Novartis, Rovi y Sanofi. M.R. Fernández Olmo ha recibido honorarios profesionales de Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Novartis, Organon, Rovi y Sanofi. El resto de los autores no tiene ningún conflicto de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Sharma A, Verma S, Bhatt DL, et al. Optimizing foundational therapies in patients with HFrEF: How do we translate these findings into clinical care? *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7:504-517.
- DeVore AD, Granger BB, Fonarow GC, et al. Care optimization through patient and hospital engagement clinical trial for heart failure: Rationale and design of CONNECT-HF. *Am Heart J.* 2020;220:41-50.
- Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. *JACC Heart Fail.* 2019;7:1-12.

4. Greene SJ, Khan MS. Quadruple medical therapy for heart failure: Medications working together to provide the best care. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1408–1411.
5. Shah A, Mentz RJ, Sun JL. Emergency department visits versus hospital readmissions among patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail*. 2022;28:916–923.

Javier Torres Llergo, Miguel Puentes Chiacío,
José María Segura Aumente, Juan Carlos Fernández Guerrero
y María Rosa Fernández Olmo*
Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jaén, Jaén,
España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariarosafernandezolmo@gmail.com
(M.R. Fernández Olmo)

[@jtllego](https://twitter.com/@jtllego)  @JTLLEGO.
2605-1532/

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de
Sociedad Española de Cardiología.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.03.008>

On-line el 25 de abril de 2023

Initial experience in cardiac contractility modulation combined with subcutaneous cardioverter-defibrillator

Experiencia inicial en modulador de la contractilidad cardiaca combinado con desfibrilador subcutáneo



To the Editor:

Cardiac contractility modulation (CCM) is one of the latest developed therapies aimed for patients with heart failure. Heart failure is a highly prevalent disease with a poor prognosis. Cardiac resynchronization therapy (CRT) has proved to reduce morbidity and mortality¹ in patients with reduced left ventricle ejection fraction (LVEF) and QRS > 150 ms and improve symptoms in patients with QRS > 130 ms. However, there is still a high percentage of patients who do not match these criteria and could benefit from other treatment options. The CCM device implanting procedure is similar to a pacemaker placement. It consists of positioning two bipolar leads at the right ventricular septum (local sense and right ventricle) that deliver non-activating biphasic high voltage impulses (generally 7.5 V at 22 ms) during the absolute refractory period. The use of this device has already been approved for patients with New York Heart Association (NYHA) class III heart failure and LVEF between 25% and 45% who remain symptomatic despite optimized medical treatment and who do not meet criteria for CRT. Four randomized clinical trials have shown benefits in exercise capacity and quality of life though long-term outcome data are still lacking.^{2,3} Many of these patients are also suitable for implantable cardioverter-defibrillator (ICD).⁴ At the moment, a device that combines CCM and ICD has not yet been developed, therefore these patients would need to carry 2 different devices, both on the right and left side, requiring at least 3 transvenous leads. Subcutaneous ICD (S-ICD) is an alternative to transvenous ICD that could be particularly useful in these cases, reducing the risk of lead-related complications and allowing us to keep one of the supe-

rior venous accesses free, so that it is available in case of need. Röger et al. published their long-term results of 20 patients treated with the combination of these two devices, showing successful outcomes with no problematic device interaction.⁵

We present the first 2 cases who underwent combined CCM and S-ICD therapy in our hospital. Patients' written informed consents were obtained.

The first patient is a 76-year-old woman with ischemic cardiomyopathy with LVEF of 31%, a NYHA class III-IV heart failure despite optimal medical treatment and a very limited functional capacity with a respiratory exchange ratio of 1.15 and a peak oxygen consumption (VO₂) of 8 mL/kg/min (Weber: D, Ventilatory Class: IV). The electrocardiogram showed a narrow QRS, so she was not suitable for CRT therapy. Therefore, a CCM Optimizer (Impulse Dynamics, USA) device was implanted. Afterwards, a S-ICD screening was performed both with CCM pacing on and off, with a positive test for the secondary vector in both right and left parasternal positions. Hence, the device was implanted using the 3 incisions technique (Fig. 1). We checked correct S-ICD sensing with CCM pacing activated and performed a successful defibrillation test. At the 6-month-follow-up visit, the patient referred a NYHA II functional class, both devices worked correctly, and she had received no shocks. A new ergospirometry was performed, demonstrating significant functional capacity improvement (Weber: C, Ventilatory class: III). VO₂ increased from 8 to 10 mL/kg/min and respiratory exchange ratio improved from 1.15 to 1.25. There was also an increase in ventilatory equivalent for oxygen (VEVO₂), from 55 to 41, and in the oxygen uptake efficiency slope, which rose from 0.87 to 1.1.