

CAPÍTULO 1

Insuficiencia cardíaca (ICC)

*Eliseo Hernán Ferrari, Daniel Camerini
y Carolina Pérez Duhalde*

Definición

Las Guías Europeas de IC la definen desde el punto de vista clínico como un síndrome caracterizado por la presencia de síntomas como disnea, edema, fatiga y signos como rales crepitantes e ingurgitación yugular, ocasionados por una alteración estructural o funcional del corazón que resulta en reducción del gasto cardíaco o elevación de la presión intracardiaca durante el reposo o el estrés (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline*).

Podríamos decir que la insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico plurietiológico producto de alteraciones estructurales o funcionales en el corazón que resultan en un aumento de las presiones de llenado o de una reducción del gasto cardíaco. Estas alteraciones llevan a la activación de una serie de mecanismos compensadores que buscan evitar el hipoflujo tisular, pero al mismo tiempo tienen efectos perjudiciales sobre el aparato cardiovascular y son la causa de muchos de los signos síntomas (*Heindereich P. et al, 2022 AHA/ACC/HFSA*).

Epidemiología

La prevalencia en Europa es de 1 a 2%, con un aumento a 10% por encima de los 70 años (*McDonagh TA, Metra M*). Algo similar sucede en Estados Unidos y en nuestro medio. En Argentina la prevalencia es de 1 a 1,5%, pero en los mayores de 65 años se incrementa hasta llegar a un 8 a 10% de la población (*CONSENSO DE INSUFICIENCIA CARDIACA 2016*).

La IC tiene una incidencia de 10 a 20 casos por 1000 al año. En Estados Unidos según fuentes del programa *Medicare* la incidencia puede llegar a 27 por mil al año (*2022 AHA/ACC/HFSA Guideline*).

Pronóstico. Historia natural

El pronóstico es regular, la mortalidad puede llegar a 7,2% en un año, y alcanzar 53% en 5 años (*Sean P. Murphy*).

En el estudio Framingham, solo el 25% de los varones y 38% de las mujeres permanecían vivas al cabo de 5 años del diagnóstico. En el estudio ARIC la mortalidad llegó a 10,4% al año, 22% a los 5 años y 42,3% a los 10 años (*Robert G Weintraub*).

La mortalidad se ha reducido las últimas décadas merced a los avances terapéuticos.

Etiología

La IC es un síndrome clínico plurietiológico, por lo tanto, debemos tener en cuenta que estamos hablando de diferentes enfermedades con la misma forma de presentación. Esto significa que la evolución, el pronóstico e incluso la respuesta al tratamiento no será la misma para cada etiología. Desafortunadamente la mayoría de los ensayos clínicos que evalúan las drogas para el tratamiento de la IC no han sido realizados seleccionando los pacientes específicamente por etiología, por lo que no contamos con datos para dirigir el tratamiento de acuerdo con la etiología.

La causa más común de ICC es la cardiopatía isquémica, representando en algunas casuísticas hasta 2/3 de los casos (*McDonagh TA, Metra M*). La hipertensión ha pasado a un segundo lugar, merced al mejor control de la enfermedad. Más allá de eso, probablemente tanto hipertensión como diabetes son contribuyentes mayores, a través del aumento de riesgo de cardiopatía isquémica que ambas ocasionan (*McDonagh TA, Metra M*).

Otras causas menos comunes son las miocardiopatías, que se definen como aquellas entidades donde la falla inicial se encuentra en el miocardio y no se puede identificar una causa isquémica, valvular, pericárdica o hipertensiva en su producción. Estas entidades habrían permanecido estables en los últimos años, aunque se piensa que habría muchas formas clínicas que pasan desapercibidas, lo que aumentaría su rol causal (*Robert G Weintraub-Alba Maestro*). Las causas valvulares son menos frecuentes en el mundo occidental como consecuencia de la reducción de la incidencia de fiebre reumática. Aunque otras valvulopatías vinculadas a la edad como la estenosis aórtica o insuficiencia mitral degenerativa siguen siendo prevalentes. En nuestro medio, la enfermedad de Chagas es una causa importante de ICC. Si bien no hay datos fehacientes, se calcula que Argentina hay alrededor de 1,8 a 2,3 millones de pacientes con Chagas (*CONSENSO DE INSUFICIENCIA CARDIACA 2016*).

Fisiopatología. Activación Neurohumoral

Las alteraciones estructurales o funcionales pueden ser consecuencia de un daño del tejido cardíaco que puede ser agudo, por ejemplo, consecuencia de isquemia o miocarditis. El daño

puede ser también crónico, por hipertensión o enfermedades valvulares. En el corazón, esto resulta en un aumento de las presiones de llenado o de una reducción del gasto cardíaco, que ocasiona la activación de una serie de mecanismos compensadores que, si bien tratan de evitar el hipoflujo tisular, tienen efectos perjudiciales.

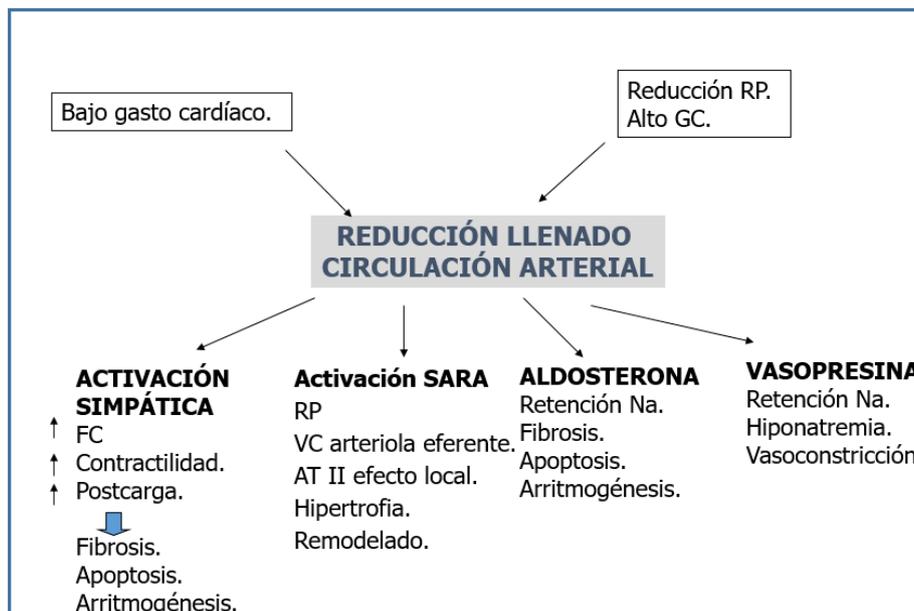
La activación del sistema nervioso simpático produce aumento de la liberación de catecolaminas. Como consecuencia inmediata aumenta la frecuencia cardíaca, contractilidad, gasto cardíaco, retorno venoso y resistencia periférica. La vasoconstricción aumenta la postcarga, el estrés parietal y el consumo de oxígeno miocárdico. La retención de sodio aumenta la precarga y el estrés parietal. El exceso de catecolaminas tiene un efecto arritmógeno, además de producir toxicidad directa sobre las células miocárdicas, induce apoptosis de miocitos y favorece el reemplazo fibroso de las miofibrillas necrosadas (*Ajay Shah- Sumeet S. Mitter, MD*).

Se produce activación del sistema renina angiotensina (SRAA), consecuencia de la caída del flujo sanguíneo y del nivel de sodio en el túbulo contorneado proximal, que activa el aparato yuxtaglomerular. La activación del SRAA ocasiona aumento de la angiotensina II que facilita la vasoconstricción periférica. La angiotensina II estimula la liberación de aldosterona y ocasiona retención de sodio. El exceso de angiotensina II produce además toxicidad del miocardio, genera stress oxidativo, inflamación y remodelado. La aldosterona se activa a través de la cascada de la activación del SRAA. Sus niveles elevados son perjudiciales para el corazón independientemente de la angiotensina II. La aldosterona elevada ocasiona proliferación fibrosa en el miocardio, arritmias a través de la depleción de magnesio y activación simpática (*Schrier M- (Ajay Shah- Sumeet S. Mitter, MD)*).

En las fases más avanzadas de la insuficiencia cardíaca se produce aumento de la vasopresina con desarrollo de hiponatremia y dificultad en el manejo del agua corporal por parte del paciente.

Las prostaglandinas se activan en respuesta a la reducción del flujo sanguíneo renal. Producen vasodilatación de la arteriola aferente y contribuyen a través de este efecto a mantener el flujo plasmático renal (*Schrier M- (Ajay Shah- Sumeet S. Mitter, MD)*).

Figura 1.1. Mecanismo de activación neurohumoral en IC.



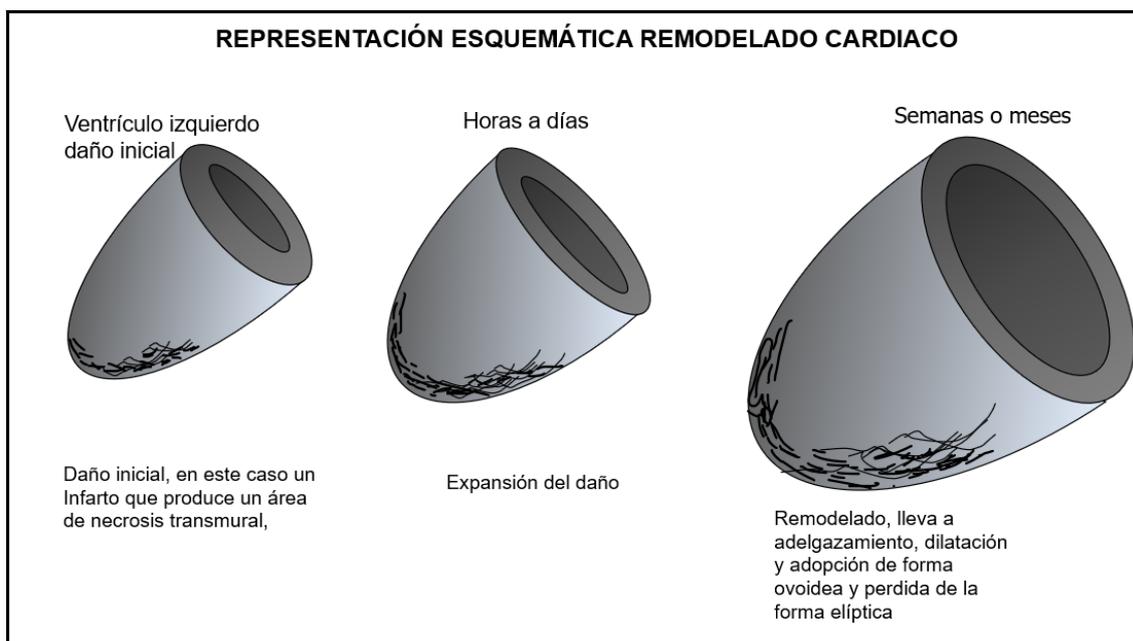
El péptido natriurético auricular (BNP) es una hormona contra reguladora que se opone a los efectos vasoconstrictores y retenedores de sodio del sistema nervioso simpático y del SRAA activado. El BNP produce vasoconstricción de la arteriola eferente y vasodilatación de la arteriola aferente, con aumento la presión intraglomerular. Ocasiona inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal.

Su liberación se produce en la aurícula por la activación de receptores de estiramiento que posee la aurícula derecha. Tiene una vida media muy corta 2 a 4 minutos y es rápidamente degradado en circulación. Los productos de degradación como el péptido N-terminal pro BNP, que tiene una vida media más prolongada, alrededor de 90 minutos y pueden ser empleados como marcadores de diagnóstico y pronóstico (Goetze JP, Bruneau BG).

Remodelado

Es una alteración de la estructura del corazón que abarca la dimensión, masa y forma del corazón en respuesta a la sobrecarga hemodinámica y a una lesión cardíaca asociadas con la activación neurohumoral. Durante el remodelado el corazón pierde su forma elíptica y se torna redondeado, con dilatación de las cámaras. Se puede asociar a desarrollo de insuficiencia mitral secundaria e incompetencia mecánica de las válvulas por la dilatación que impide una adecuada coaptación de las valvas. Se desarrolla hipertrofia del cardiomiocito, con alteraciones de las propiedades eléctricas, alteraciones en el retículo sarcoplásmico y en las bombas de calcio que deben encargarse de la captación del mismo durante la diástole. Esto altera la relajación del miocardio y también afecta la contractilidad. Se activan enzimas colagenolíticas con dilatación de las cámaras y alteración de la vasculatura (Mc Murray J).

Figura 1.2. Remodelado en IC.



Clasificación de la Insuficiencia cardíaca

La medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiograma es la forma más utilizada y simple para evaluar la función sistólica. Representa el porcentaje de volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo que es expulsado en cada sístole. Su valor normal es de 60%.

Se debe diferenciar la insuficiencia cardiaca en fallo de bomba con fracción de eyección (FE) reducida, definida como menor a 40%, fracción mínimamente reducida cuando la FE se halla entre 40 a 49% y FE conservada cuando es mayor a 50%. Cada una de ellas tiene un comportamiento diferente y el tratamiento y manejo es distinto, pues los niveles de evidencias son menores para las dos últimas formas de presentación (*McDonagh TA, Metra M-Heindereich P*).

La IC fracción de eyección reducida o disfunción sistólica es la forma tradicional de fallo de bomba donde la deficiencia se encuentra en la capacidad contráctil del corazón. Se puede resumir en una reducción de la contractilidad (*McDonagh TA, Metra M*).

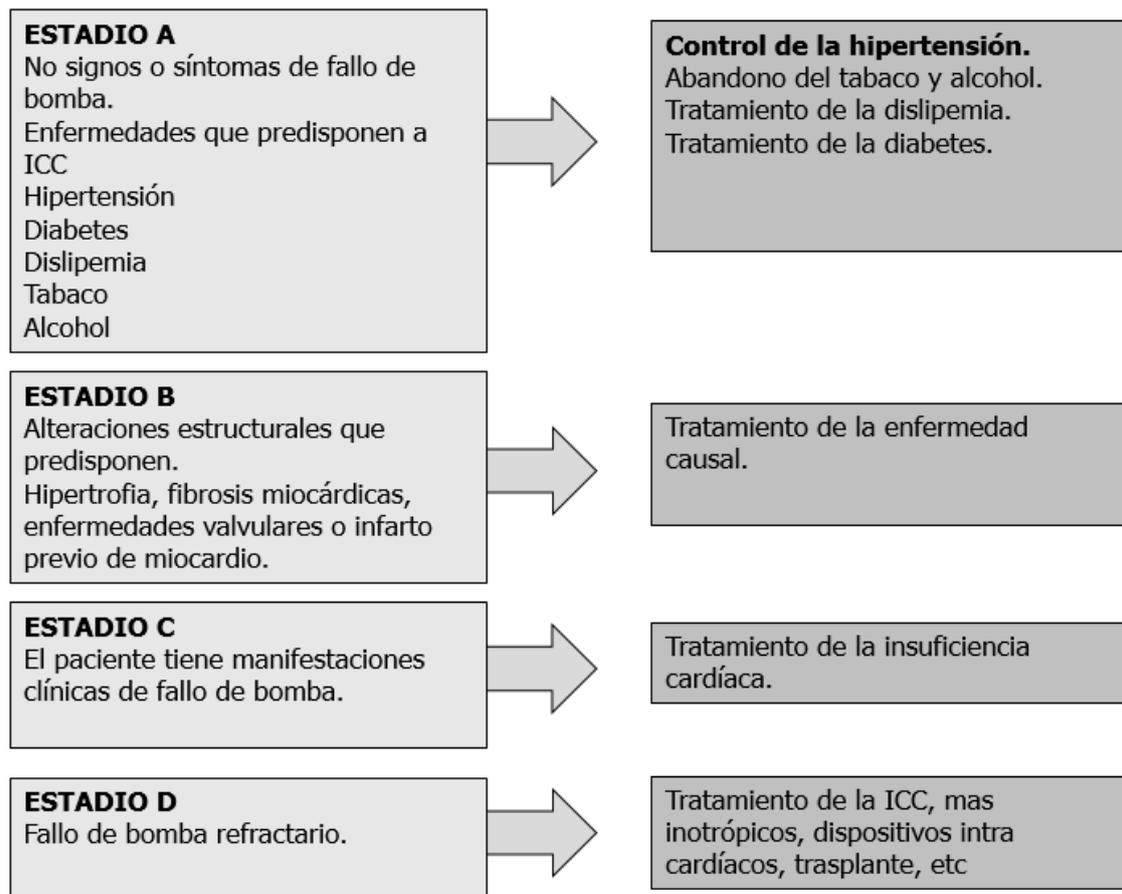
El estudio que define claramente el tipo de insuficiencia cardiaca es el ecocardiograma bidimensional. En la IC con fracción de eyección preservada o disfunción diastólica se altera la capacidad de relajación del ventrículo, pero la contractilidad esta conservada. Se define por la presencia de una fracción de eyección mayor a 50%.

Tabla 1.1. Clasificación de la ICC.

<ul style="list-style-type: none"> • ICC con fracción eyección reducida • FE < 40% 	<ul style="list-style-type: none"> ICC con fracción de eyección mínimamente reducida FE 40 a 49% 	<ul style="list-style-type: none"> • ICC con fracción de eyección conservada • FE > 50%
--	---	---

La hipertensión es una de las causas más frecuentes de IC fracción de eyección preservada. Entran en juego la hipertrofia y el incremento de la matriz de tejido conectivo miocárdico. Parecería que un mecanismo inflamatorio ocasionado por la hipertensión, obesidad o la diabetes llevaría a reducción de óxido nítrico, e incremento del stress oxidativo. Se desencadena inflamación microvascular y sistémica que lleva a disfunción microvascular. Esto ocasiona rigidez en las miofibrillas, hipertrofia de cardiomiocitos y fibrosis miocárdica (*McDonagh TA, Metra M*).

Tabla 1.2. Clasificación de la ICC según las recomendaciones del American College of Cardiology.



Para el diagnóstico son de utilidad los denominados criterios de Framingham que se presentan en la Tabla 1.3

Tabla 1.3. Criterios de Framingham para el Diagnóstico Clínico de Insuficiencia Cardíaca.

<p><i>El diagnóstico IC requiere de la presencia simultánea de al menos 2 criterios mayores o de 1 criterio mayor y 2 criterios menores</i></p> <p><u>Mayores</u></p> <p><i>Disnea paroxística nocturna</i></p> <p><i>Ingurgitación yugular</i></p> <p><i>Estertores</i></p> <p><i>Cardiomegalia radiográfica (incremento del tamaño cardíaco en la radiografía de tórax)</i></p> <p><i>Edema agudo de pulmón</i></p> <p><i>Galope con tercer ruido</i></p> <p><i>Reflujo hepato-yugular</i></p> <p><i>Pérdida de peso > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento</i></p> <p><u>Menores</u></p> <p><i>Edema bilateral de miembros inferiores</i></p> <p><i>Tos nocturna</i></p>
--

Disnea de esfuerzo
Hepatomegalia
Derrame pleural
Disminución de la capacidad vital a 1/3 de la máxima registrada
Taquicardia (frecuencia cardíaca > 120 lat/min)

Tratamiento

Objetivos de tratamiento

- Alivio de los síntomas: mejoría de capacidad de ejercicio, mejoría de calidad de vida
- Reducción de las internaciones
- Mejorar la sobrevida de la enfermedad: reducción de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, mortalidad súbita
- Retrasar la progresión de la enfermedad

Para ello contamos con estrategias no farmacológicas y farmacológicas

Tratamiento no farmacológico

La reducción en el consumo de sodio mejora los síntomas y reduce internaciones. Si bien no hay un umbral claramente delimitado, se recomienda una ingesta de sodio de no más de 2,3 gramos diarios. En fases avanzadas con edema de difícil manejo la restricción debería ser mayor (*McDonagh TA, Metra M*).

Los pacientes obesos deben iniciar una dieta hipocalórica. Por otra parte, hay que tener cuidado con el desarrollo de trastornos nutricionales en fases avanzadas de la IC, por pérdida de apetito y edema de la pared intestinal. Todo esto lleva a un balance negativo con pérdida de la masa muscular que acentúa el cansancio y la fatiga de estos pacientes. En los casos avanzados se dificulta el manejo de los líquidos, lo que se expresa como hiponatremia. En este momento es conveniente restringir el aporte de agua a menos de 2 litros diarios (*McDonagh TA, Metra M*).

Se recomienda anticoncepción: en las mujeres con IC grado III y IV con capacidad de concebir.

El tabaco ocasiona aumento de la demanda de oxígeno miocárdico, además es un factor de riesgo de cardiopatía isquémica por lo que se debe prohibir su consumo.

Es necesario aconsejar a los pacientes ejercicios regulares según sus síntomas lo permitan, es decir cuando los pacientes estén estables sintomáticamente. Se recomienda caminar, andar en bicicleta o bien entrar a programas de rehabilitación lo cual mejorará su calidad de vida. No se recomienda la práctica de deportes competitivos o ejercicios extenuantes.

Se debe prohibir en forma absoluta el consumo de alcohol en aquellos pacientes donde se sospecha que la causa de su cardiopatía está vinculada al alcoholismo. Como es el caso de la miocardiopatía alcohólica. Menos claro parece ser la necesidad de suspender el alcohol en los pacientes que tienen otras causas de fallo de bomba. En tal caso parece que se puede permitir un consumo moderado, nunca mayor a 30 gramos de alcohol por día o hasta 7 bebidas por semana.

Vacunación: se debe vacunar a todos los pacientes con fallo de bomba con la vacuna antigripal y antineumocócica (*McDonagh TA, Metra M*).

Tratamiento farmacológico

Diuréticos

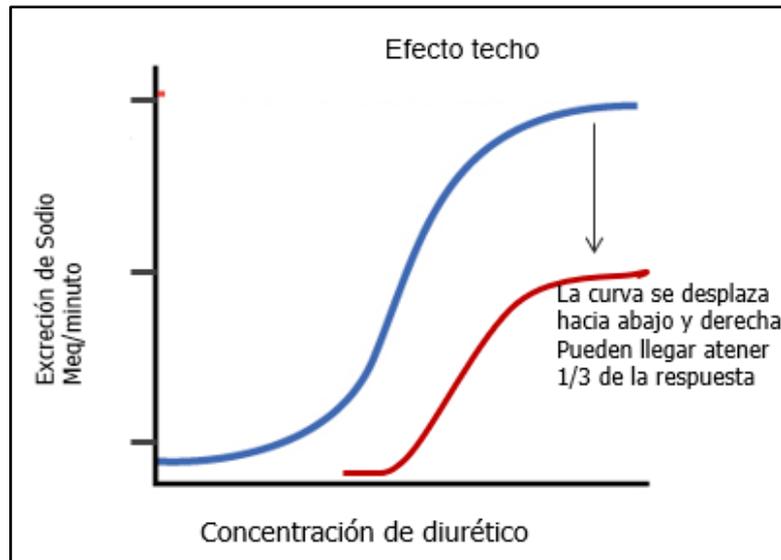
Los diuréticos son un grupo de drogas que tiene por función aumentar la excreción de sodio por los riñones y generar de esta manera un balance negativo que puede ser de utilidad en distintas enfermedades. Se los clasifica según su *capacidad para eliminar sodio*, en diuréticos de techo alto, intermedio y bajo. El sodio que filtra a través del glomérulo se reabsorbe en su mayor parte en los túbulos. Alrededor de un 65% del sodio filtrado se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal. En el asa gruesa de Henle se reabsorbe un 25% adicional. En el túbulo contorneado distal se absorbe 5 a 10% y en el túbulo colector 3%. Por esta razón los diuréticos que actúan sobre el asa de Henle tienen la máxima capacidad natriurética, que puede llegar a un 25% y se denominan diuréticos de techo alto (*Jackson Edwin K.*).

Diuréticos de techo alto o de asa

Mecanismo de acción inhiben el sistema de transporte *simporter* sodio, potasio cloro (NKCC 2) en el polo apical asa gruesa de Henle. En este sitio de la nefrona se reabsorbe hasta un 25% del sodio filtrado. De esta manera se explica su potente efecto natriurético, que suele aumentar la fracción de excreción de sodio más de un 15% (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

Los diuréticos potentes tienen un efecto vasodilatador sistémico y renal, que es atribuido a liberación de prostaglandinas. Por otra parte, inhiben el mismo *simporter* en la mácula densa y estimulan la secreción de renina, efecto que se hace más sostenido (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

El efecto natriurético tiene un techo en su efecto, una vez superado el mismo, no se puede lograr mayor natriuresis. En la IC cambia la relación entre la concentración del diurético en plasma y la excreción de sodio se reduce, de manera que la curva de efecto diurético se corre hacia la derecha y abajo. De esta manera se reduce el efecto techo de la natriuresis. Sin embargo, se podría optimizar la eficacia pese al efecto techo, al incrementar el tiempo en que el diurético se halla por encima de ese umbral (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

Figura 1.3. Curva dosis respuesta de furosemida.

En IC los diuréticos son eficaces para aliviar los síntomas congestivos y el edema pulmonar y periférico acompañante. Reducen la precarga y la presión diastólica ventricular. Pueden reducir el estrés parietal y mejorar la perfusión sub-endocárdica. Sin embargo, en ausencia de síntomas o signos de congestión, los diuréticos tienen menos utilidad y pueden inducir una activación neurohormonal que resulta perjudicial. No deberían utilizarse en monoterapia porque se terminan anulando sus efectos y perjudicando el manejo del paciente con IC, aunque esto no parecería ser así para los antialdosterónicos (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

Hay pocas evidencias sobre el empleo de diuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca. Un metaanálisis de la base de datos Cochrane con un número reducido de pacientes y estudios de breve duración muestra que los diuréticos mejoran la sintomatología, y reducen las internaciones, aunque las evidencias sobre mortalidad no son tan firmes (*Faris RF*)

Los diuréticos se deben emplear desde el inicio del tratamiento junto con la implementación de las medidas no farmacológicas y asociados a inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II (IECA) porque tienen un efecto sinérgico. El exceso de diuresis puede ser perjudicial, pues al reducir demasiado la precarga, puede ocasionar hipotensión, fatiga, aumento de urea y creatinina. Tenemos que ser cuidadosos con la interpretación de los signos del paciente y sospechar que en presencia de una presión venosa yugular normal o hipotensión se requiere de una disminución en la dosis o bien de un tratamiento discontinuo, con descanso día por medio de la dosis o bien su suspensión.

Están indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca con signos o síntomas de congestión (estadio C o D). RECOMENDACIÓN CLASE I, Nivel de evidencia C. Siempre en conjunto con drogas que han demostrado reducir mortalidad como los betabloqueantes, IECA (o ARAII) u otras. Se debe reducir la dosis o suspender su administración cuando se alcanza el peso seco (*McDonagh TA, Metra M*).

Efectos adversos

Los diuréticos potentes pueden producir depleción de volumen. En pacientes con fallo de bomba, la reducción de la precarga puede precipitar fallo prerrenal. Debe evaluarse sistemáticamente el estado de volumen del paciente y buscar signos de depleción, como hipotensión y oliguria.

Pueden producir trastornos hidroelectrolíticos como hipopotasemia. La hipopotasemia es uno de los efectos adversos más frecuentes y puede tener consecuencias graves. Es facilitada por el exceso de sodio en el túbulo distal y la activación del SARA. La depleción de potasio tiene efectos electrofisiológicos negativos, prolongando el potencial de acción de los miocitos y aumentando el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa y muerte súbita. Los pacientes con más riesgo de desarrollar hipopotasemia son aquellos que mantienen una ingesta de sodio elevada y los que no reciben IECA/ARAI o antagonistas de la aldosterona. Ante su presencia se debe considerar aumentar la dosis de IECA o ARA II o agregar antagonistas de la aldosterona. Si estas medidas son insuficientes considerar el aporte de potasio.

Trastornos del sodio: los diuréticos de asa pueden producir tanto hipo como hipernatremia. El aumento de la excreción de sodio inicial no permite una compensación en la capacidad de diluir la orina lo que puede llevar a hiponatremia. Con el uso sostenido, la inhibición del Na-K-2Cl genera que la medula renal pierda osmolaridad, quitando las condiciones necesarias para concentrar la orina generando una pérdida de agua libre superior a la excreción de sodio, lo que lleva a hipernatremia.

Pueden producir alcalosis metabólica hipoclorémica. Se produce un aumento de la excreción de H^+ , lo que genera un aumento del HCO_3^- plasmático. En pacientes con enfermedad pulmonar concomitante, sumada a depleción de volumen, la alcalosis metabólica severa puede llevar a retención de CO_2 y deterioro del estado de conciencia.

Hipomagnesemia: se asocia a la hipopotasemia y potencia el efecto arritmogénico

Hiper glucemia, deterioro de la tolerancia a la glucosa que se vincula principalmente con la hipopotasemia que disminuye la secreción de insulina.

Otros efectos posibles son hipersensibilidad cutánea, trastornos gastrointestinales, impotencia sexual. El efecto sobre lípidos es variable y de dudoso impacto clínico en el contexto de la IC. Pueden producir ototoxicidad que se manifiesta como hipoacusia, acufenos, vértigo y sensación de ocupación. Si bien suele ser reversible, en ocasiones puede ser definitiva (*Edwin K. Jackson*).

Resistencia a los diuréticos

Se define como tal la presencia de congestión persistente, pese al adecuado escalonamiento de la dosis de diuréticos. El incumplimiento de la dieta es una de las causas más frecuentes de falta de respuesta a los diuréticos. Otra causa de resistencia es el compromiso de la biodisponibilidad, por dificultad en la absorción del diurético asociado a edema de la pared del intestino

delgado en casos de IC severa. Cuando se sospecha esta causa se debe fraccionar la dosis oral o bien se podría pasar a la vía endovenosa.

Existe una tolerancia aguda al efecto del diurético que se ha denominado efecto “*braking*” o frenado a la acción del diurético. El mecanismo no es del todo claro, pero probablemente tendría que ver con mecanismos neuro humorales de compensación ante la depleción de volumen y se desarrolla de manera rápida. Otro mecanismo de tolerancia se desarrolla con el tiempo e implica una especie de hipertrofia del túbulo distal que conlleva una mayor absorción del sodio que es rechazado desde el asa de Henle.

Otras causas de resistencia que abordaremos más adelante son el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica, el exceso de dosis de vasodilatadores en pacientes con IC, que puede producir reducción exagerada de la precarga, y el exceso de aldosterona.

Una alternativa posible en pacientes con edema refractario en IC, es la combinación de diuréticos con distinto mecanismo de acción. Por ejemplo, la asociación de furosemida con tiazidas si la función renal lo permite es una alternativa sumamente eficaz. Sin embargo, hay que tener cuidado con su empleo pues puede producir una gran a diuresis en algunos pacientes (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

Contraindicaciones

Se debe tener precaución con el empleo de diuréticos potentes en presencia de hipotensión. Probablemente en estos casos se debe antes reducir dosis de vasodilatadores de manera de elevar la presión arterial. Se contraindican en presencia de shock, hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, embarazo y lactancia.

Dosis. Furosemida

Se puede comenzar con una dosis de 20 a 40 mg/día, administrados 1 o 2 veces por día y se aumenta paulatinamente según respuesta. El objetivo en pacientes con IC es una pérdida de peso de 0,5 a 1 kg/día si el paciente tiene edema. Cuando el paciente se ha estabilizado una única dosis diaria de un diurético de asa es usualmente efectiva para mantener al paciente con fallo cardíaco libre de congestión.

En IC descompensada en internación, se suele emplear la vía endovenosa. La dosis recomendada es de 1 a 2 veces la que recibía por vida oral, en casos de estar previamente tratado con diuréticos. De no ser así, la dosis de inicio es de 20 a 40 mg por vía EV, en bolo 2 o 3 veces por día. Otra opción es la infusión continua por vida EV (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Ricardi M*).

Bloqueantes del receptor de aldosterona. Espironolactona y eplerenona

La espironolactona inhibe de manera competitiva, pero reversible la acción de la aldosterona sobre su receptor específico que se encuentra en el citoplasma celular. Los antialdosterónicos se usan en la IC más por su capacidad de antagonizar el SRAA que por sus propiedades diuréticas. La espironolactona inhibe de forma competitiva la unión de la aldosterona a los receptores de mineralocorticoides en muchos tejidos, incluidas las células epiteliales del túbulo contorneado distal y el conducto colector donde interfiere con la reabsorción de Na⁺ y la salida de K⁺. Estos receptores citosólicos son factores de transcripción dependientes del ligando que, al unirse a este (p. ej., aldosterona), se translocan al núcleo, donde se unen a los elementos de respuesta hormonal presentes en el promotor de algunos genes, como varios involucrados en la fibrosis vascular y miocárdica, la inflamación y la calcificación.

La aldosterona tiene efectos contraproducentes en el miocardio. Genera aumento de la expresión de colágeno, pérdida de miocitos y remodelado cardíaco. Su antagonismo a nivel cardíaco reviste particular interés en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El estudio *RALES* evaluó espironolactona en pacientes con fallo de bomba clase III y IV y fracción de eyección reducida, menor a 35 %. Al cabo de 2 años se logró una reducción de la mortalidad de un 35%. Se planteó para explicar este hallazgo la hipótesis del escape de aldosterona. En pacientes que estaban en tratamiento con IECA o inhibidores del receptor de la angiotensina II, en algún momento dejan de responder a los mismos y la secreción de aldosterona aumenta (Pitt B).

Otro antagonista de la aldosterona que se ha mostrado efectivo en los pacientes con fallo de bomba es la eplerenona. Es un antagonista de la aldosterona que no tiene interacción con otros receptores esteroideos. Por lo tanto, no produce ginecomastia (*Jackson E*).

En el estudio *EMPHASIS* eplerenona demostró eficacia en pacientes con IC grado II y fracción de eyección reducida menor a 35%. Eplerenona redujo la suma de muerte y hospitalización 37%, y la mortalidad cardiovascular 24% (*Zannad F*).

Esto llevó al empleo de antialdosterónicos en estadios más precoces de la ICC, por sus acciones antagonistas sobre el sistema neurohumoral.

Se plantea como hipótesis para explicar este fenómeno, el denominado escape de aldosterona. Este mecanismo se explica porque los pacientes que están en tratamiento con IECA o inhibidores del receptor de la angiotensina II en algún momento dejan de responder a los mismos y la secreción de aldosterona aumenta. Este incremento causa hipopotasemia, hipomagnesemia, arritmias cardíacas y necrosis de miocitos.

Dado los resultados obtenidos en ICC con FE reducida se ensayó espironolactona en pacientes con ICC fracción de eyección preservada. Los resultados fueron más modestos, con reducción de la necesidad de internación por IC, sin diferencias en suma de eventos a expensas de aumento de riesgo de efectos adversos serios como hiperpotasemia y fallo renal.

Seguridad. Efectos adversos

La hiperpotasemia es el efecto adverso más común de los antialdosterónicos. La espironolactona puede producir ginecomastia, la cual es más frecuente con dosis superiores a 100 mg/día. Puede ocasionar trastornos menstruales y tensión mamaria en mujeres. También se ha informado de alteraciones gastrointestinales, erupciones cutáneas y agranulocitosis. Está contraindicada en la insuficiencia renal o en pacientes con hiperpotasemia. No debería administrarse con clearance menor a 30 ml /minuto, o niveles de potasio mayores a 5,5 meq/l. la eplerenona no tiene interacción con otros recetores esteroideos. Es una opción cuando el paciente ha desarrollado por espironolactona (*Jackson E*).

Tiazidas

Las tiazidas tienen un débil efecto diurético, dado que el sodio se ha reabsorbido en su mayor parte al llegar al TCD. La fracción de excreción de sodio puede aumentar 5 a 10% (*Jackson E*).

Si bien son eficaces en los grados leves de IC, se prefiere en el tratamiento de la congestión a los diuréticos de techo alto. Pueden ser de utilidad si hay hipertensión acompañante. También se pueden emplear en el edema refractario asociado a resistencia a los diuréticos.

Su empleo como antihipertensivo será analizado más extensamente en el capítulo de hipertensión arterial (*David H. Ellison- Saied Mirzai*).

Tabla 1.4. Dosis de diuréticos en IC según las Guías Europeas de Insuficiencia cardíaca, y las Guías Americanas.

Diurético	Dosis inicio	Dosis usual
Furosemida	20 a 40 mg	40 a 240 mg
Torasemida	5 mg	5- 10 mg
Hidroclorotiazida	25 mg	25 – 100 mg
Espironolactona	12,5 mg	25 a 50 mg
Eplerenona	12,5 mg	25 mg *50 mg

Nota. Torasemida no está disponible en Argentina

Inhibidores de enzima convertidora (IECA)

Mecanismo de acción

Estas drogas inhiben la enzima convertidora de angiotensina, y de esa manera reducen los niveles de angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor en plasma y tejidos. Aumentan la concentración sérica de bradiquinina porque inhiben su degradación. Incrementan los niveles de óxido nítrico y producen inhibición del sistema nervioso simpático a través de la reducción de

angiotensina II. El exceso de activación del SARA está relacionado a la progresión del remodelado, fibrosis, hipertrofia y vasoconstricción. Los IECA tienen efectos hemodinámicos beneficiosos en los pacientes con IC al reducir la resistencia periférica, la postcarga y la presión capilar pulmonar. Los IECA producen mejoría sintomática en los pacientes con IC. Mejoran la disnea y aumentan la tolerancia al ejercicio (*Gambassi G*).

Los IECA demostraron reducir mortalidad y obtienen mejoría sintomática en pacientes con IC avanzada clase III y IV. Estos efectos se extienden a estadios más leves. Esto llevo a intentar el tratamiento en fases más precoces de la IC para evitar su progresión.

En el marco de metaanálisis los IECA reducen la mortalidad en forma significativa un 20% (RR 0,80 IC 0,69 a 0,94). También reducen internaciones por fallo de bomba un 33 % (RR 0,67 IC 0,61 a 0,75) (*Garg R*).

Todos los pacientes con IC deben recibir drogas que actúan sobre el sistema renina angiotensina aldosterona.

Seguridad. Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son tos seca atribuida a acumulación de bradiquinina en las vías aéreas superiores. Más infrecuente es el rash cutáneo 0,5%. El uso de IECA puede ocasionar una reducción muy importante de la postcarga, con hipotensión arterial. Esto puede causar mareos, fatiga y hasta deterioro de la función renal. Los pacientes que suelen tener mayores posibilidades de desarrollar efectos adversos son aquellos que tienen elevados valores de creatinina mayores a 2 mg/dl al inicio de tratamiento, sodio menor a 130 meq/l, o aumento de la dosis de diuréticos las dos semanas previas. La hiperkalemia puede desarrollarse en algunos pacientes con IECA, sobre todo como consecuencia del empleo de antialdosterónicos. Son de mayor riesgo los pacientes con deterioro de la función renal previo o los diabéticos.

Dosis

Enalapril se inicia con 2,5 mg y se va aumentando paulatinamente tratando de llegar a la dosis efectiva que es de 10 mg dos veces diarias. Sin embargo, en muchas ocasiones es dificultoso llegar a esta dosis, pues se produce hipotensión arterial, en tal caso se deberá reducir la dosis hasta llegar a la máxima dosis tolerada por el paciente. En el estudio ATLAS, se compararon dosis altas vs dosis bajas de IECA en pacientes con IC. Las dosis altas no redujeron mortalidad cardiovascular, pero fueron efectivas en reducir las internaciones por ICC. Como contra, las dosis altas producen más efectos adversos como ser mareos, hipotensión y fallo renal (*Packer M*).

Tabla 1.5. Dosis de los IECA en IC.

	DOSIS DE INICIO	DOSIS OBJETIVO
Enalapril	1,25- 2,5 mg dos veces por día.	10-20 mg 2 veces día
*Captopril	6,25 mg tres tomas diarias.	25 a 50 mg tres tomas
Lisinopril	2,5 - 5 mg una toma diaria.	20 a 35 mg día una toma diaria
Ramipril	1,25-2,5 mg dos veces por día.	2,5 a 5 mg dos veces día
Trandolapril	1 – 2 mg día.	4 mg día una toma diaria

Nota. Captopril no está disponible en Argentina

Inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARA II)

Mecanismo de acción

Inhiben en forma competitiva el receptor de la angiotensina II, particularmente el subtipo 1. Los ARA II tienen los mismos efectos que los IECA y similar eficacia. En estudios comparativos no se han demostrado diferencias significativas entre IECA y ARA II, la tolerancia parece ser mejor con ARA II (*Lee V*).

En meta análisis, los ARA II mostraron la misma eficacia que los IECA en pacientes con fallo de bomba (*Lee V*).

El tratamiento dual, asociando a los IECA un ARA II, fue evaluado en varios trabajos. El añadido de valsartan a pacientes con fallo de bomba no redujo mortalidad, aunque se produjeron menos internaciones en el grupo de tratamiento combinado (*Cohn J*).

En un estudio se evaluó el agregado de candesartan, a pacientes con IC con fracción de eyección reducida menor a 40% sumados a los IECA. Tampoco se pudieron demostrar beneficios sobre la mortalidad, y se desarrollaron más efectos adversos como hiperpotasemia e hipotensión (*McMurray JJ*).

Cuando el paciente desarrolló algún tipo de intolerancia a los IECA, particularmente tos, los ARA II se mostraron muy efectivos (*Granger CB*).

Los ARA II no han mostrado mayor eficacia a los IECA y su costo comparativo es mayor.

La asociación IECA-ARA II brinda beneficios menores a expensas de aumento de efectos adversos.

Los ARAII se deben reservar para aquellos pacientes con IC que tengan intolerancia a los IECA sobre todo por desarrollo de tos o angioedema.

Tabla 1.6. Dosis de los ARA II en IC.

Droga	DOSIS DE INICIO	DOSIS OBJETIVO
Losartan	50 mg una toma diaria	100-150 mg una toma diaria
Valsartan	40 mg dos tomas diarias	160 mg en dos tomas diarias
Candesartan	4 a 8 mg/día	32 mg una toma diaria

Bloqueantes Beta (BB)

Los BB por su acción inhibitoria de la actividad simpática obtienen mejoría en los pacientes con fallo de bomba porque actúan sobre uno de los elementos de la activación neuro humoral. Como hemos remarcado en fisiopatología la activación simpática excesiva lleva a un deterioro progresivo de la función cardiovascular y al empeoramiento paulatino del fallo de bomba (*Abraham W*).

Mejoran la función sistólica e incrementan la fracción de eyección y mejoran los síntomas de fallo de bomba. Reducen la frecuencia cardíaca y el desarrollo de arritmias (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Ricardi M-Heindereich*).

Uno de los primeros BB evaluados fue carvedilol. El estudio norteamericano del carvedilol reclutó 1.094 pacientes con IC grado II a IV. Se les administró carvedilol vs placebo, sumado al tratamiento convencional que recibían por la IC. Se redujo mortalidad un 65% y las internaciones por reagudizaciones de IC un 27% (*Colucci W*).

Más adelante carvedilol mostró su eficacia en fases más avanzadas de la IC. El estudio *CO-PERNICUS* trató de reclutar pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en estadio III y IV, con una fracción de eyección menor a 25%. Se reclutaron 2289 pacientes, al cabo de 10,4 meses de observación se demostró una reducción de la mortalidad de 35%. Los beneficios se hicieron evidentes a las 6 semanas del inicio de tratamiento de manera que no es aconsejable demorar el comienzo de tratamiento farmacológico con estas drogas (*Paker M*).

Otros BB como bisoprolol y metoprolol mostraron los mismos beneficios con reducciones significativas en la mortalidad cardiovascular y la necesidad de internación (*Hjalmarshon A*).

El bisoprolol fue avaluado en dos grandes estudios. El estudio *CIBIS I* reclutó a 641 pacientes con insuficiencia cardíaca grado III y IV. Se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular de 20% y la necesidad de internación también se redujo un 30%. El estudio *CIBIS II*, un ensayo clínico multicéntrico controlado, incluyó 2647 pacientes con ICC clase funcional III-IV y fracción de eyección < 35%, que recibían tratamiento estándar con diuréticos e IECA y fueron asignados al azar para recibir bisoprolol o placebo. Al cabo de 1,3 años, se observó una reducción significativa del riesgo relativo para la mortalidad del 34% en el grupo con bisoprolol, así

como una reducción del riesgo relativo de muerte súbita del 44% y de internaciones por ICC del 36% (*CIBIS INVESTIGATORS*).

El metoprolol es un BB cardio selectivo que había sido inicialmente estudiado en el trabajo MDC. El estudio *MERIT* un ensayo clínico controlado doble ciego, que comparó metoprolol con placebo. Se incluyeron 3991 pacientes con ICC clase funcional II-IV y fracción de eyección < 40%. El grupo tratado obtuvo una mejoría significativa, con reducción de la mortalidad de un 35% y menor número de internaciones (*Hjalmarsson A*).

El estudio *COMET* comparó carvedilol con metoprolol en pacientes con insuficiencia cardíaca grado II a IV y fracción de eyección menor a 35%. Se reclutaron 3029 pacientes que se separaron en dos grupos. Un grupo recibió en forma escalonada 25 mg cada 12 horas de carvedilol y el otro grupo 50 mg cada 12 horas para metoprolol. Se documentó una reducción discreta de la mortalidad en el grupo carvedilol de alrededor de 17 % (RR 0,83; IC95%, 0,74-0,93, p=0,0017). La variable compuesta de mortalidad o ingreso hospitalario por cualquier causa ocurrió en 74% para carvedilol, comparado con 76% para metoprolol (una reducción del riesgo de 6%, IC95%, 0,86-1,02, p=0,122). Sin embargo, como punto de crítica utilizaron dosis menores de metoprolol, que la ensayada en otros estudios (*Wilson P*).

Nevibolol se ensayó en el estudio *SENIORS*, en pacientes ancianos con IC. Mostró reducción en la suma de muerte y hospitalización de manera significativa (*Flather MD*).

No se sabe si otros BB como atenolol o propranolol, tienen la misma eficacia, porque no se dispone de trabajos comparativos.

En un meta análisis con un total de 10.315 pacientes, el empleo de BB redujo mortalidad total 35%, (RR 0,65 IC 0,53 a 0,80) y permite salvar 3,8 vidas por cada 100 pacientes tratados en un año. También reduce las admisiones hospitalarias en forma significativa un 36% (RR 0,64 IC 0,53 a 0,79). Como hemos visto varios bloqueantes beta han sido utilizados en el tratamiento de la IC y existe la duda si habría un efecto de clase o bien alguno de ellos tendría efectos mejores que otros (*Brophy James*).

Parece haber un efecto de clase, pero dentro de ese concepto la comparación carvedilol con metoprolol en pacientes con IC grado II a IV, demostró una reducción discreta de la mortalidad en el grupo carvedilol, pero como se emplearon dosis subóptimas de metoprolol y no utilizaron las formas de liberación prolongada (estudio *COMET*), esto restó validez a estos hallazgos.

Otro meta análisis en red de 21 estudios con un total de 23.122 pacientes con IC con fracción de eyección reducida. Los β bloqueantes BB redujeron mortalidad total 29% (RR 0,71 IC de 0,64 a 0,80). Los autores concluyen que no hay diferencias significativas entre los diferentes BB evaluados, con lo que se podría concluir que habría un efecto de clase para los BB, sin embargo, los estudios con bucindolol y atenolol tuvieron un número reducido de pacientes y en estos casos las diferencias no fueron significativas. También asumen que el β bloqueante con mayor nivel de evidencia y seguridad es el carvedilol que mostró una reducción de mortalidad en términos absolutos de 6,6% y un NNT de 15. Sus efectos son evidentes en todos los grupos etarios (*Saurav Chatterjee*).

Los BB se deben administrar preferiblemente cuando el paciente se halla sin síntomas de congestión. Al inicio del tratamiento puede haber un empeoramiento transitorio de los síntomas por su efecto inotrópico negativo. Los BB con actividad alfa como el carvedilol pueden producir vasodilatación. Por esta razón al comienzo el paciente puede tener mareos e inestabilidad atribuidos al efecto bloqueante alfa. Sin embargo, suele desarrollarse tolerancia a estos efectos con la repetición de las dosis. Es prudente iniciar el tratamiento a dosis bajas de carvedilol, como 3,125 mg dos veces al día, e ir aumentando cada 2 semanas tratando de llegar a la dosis de 25 mg o 50 mg dos veces por día.

También es aconsejable iniciar el tratamiento una vez que el paciente se halla compensado, pero antes del alta. En el caso del metoprolol es conveniente empezar con dosis bajas de 12,5 mg/día en una sola toma, aumentando cada 2 semanas según la tolerancia del paciente hasta llegar a la dosis de 150 a 200 mg/día. Los BB evaluados en el marco de ensayos clínicos controlados en IC sistólica son carvedilol, metoprolol, nebivolol y bisoprolol. Los BB genéricos como atenolol y propranolol no están suficientemente evaluados en IC, aunque cuentan con estudios en cardiopatía isquémica (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Ricardi M*).

De acuerdo con la evidencia disponible, se deben indicar BB en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca estable de grado leve, moderado o severo, por disfunción ventricular sistólica.

- **Mejoran la clase funcional**
- **Disminuyen las internaciones (29 a 38%)**
- **Incrementan la fracción de eyección (5 al 9%).**
- **Disminuyen la mortalidad total por disminución de la muerte súbita y la progresión de la IC.**
- **Es importante recordar, que en general los estudios no incluyeron pacientes con inestabilidad reciente y con síntomas graves, para quienes la seguridad y eficacia de los betabloqueantes aún no ha sido establecida, por lo cual hay que ser precavido antes de extrapolar estos resultados a la práctica clínica.**

Efectos adversos

Un efecto común del tratamiento con β bloqueantes es la bradicardia. Otros efectos adversos frecuentes fueron hipotensión arterial y fatiga. Si la frecuencia cardíaca cae a menos de 50 latidos por minuto o se desarrolla un bloqueo A-V de segundo o tercer grado se debe suspender el tratamiento. Si el paciente tiene una frecuencia cardíaca de 50 a 60 por minuto sin síntomas se considera apropiada y se lo deja en las mismas condiciones (*Ko D*). Al inicio de tratamiento se puede desarrollar hipotensión sobre todo con el carvedilol por su efecto alfa bloqueante. A veces se debe reducir las dosis de los IECA o darlos en tomas separadas, aunque usualmente los pacientes se adaptan y luego pueden reanudar la posología previa. También pueden desarrollar

aumento de peso y retención de líquido los primeros días de la administración isquémica (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Ricardi M*).

Tabla 1.7. Dosis de los diferentes BB ensayados en ICC.

DROGA	INICIO	OBJETIVO
Bisoprolol	1,25-2,5 mg	10 mg una toma diaria
Metoprolol	6,25-12,5 mg	100 mg dos tomas diarias*
Nevibolol	1,25 mg	10 mg una toma diaria
Carvedilol	3,12 mg	25 mg dos toma diarias

*Puede ser formulas de liberación lenta XR 200 mg ua vez al día

Sacubitrilo / Valsartan

Un nuevo objetivo de tratamiento es la nefrilizina, una enzima del tipo de las endopeptidasas, cuya función es la degradación del péptido natriurético auricular, la bradiquinina y la adremomedulina.

En el estudio *PARADIGM* se reclutaron pacientes con IC con fracción de eyección reducida menor a 40% grado II a IV y edad mayor a 18 años. Se incluyeron 4187 pacientes en el grupo sacubitrilo/valsartan y 4121 en el grupo enalapril. Las dosis administradas fueron 10 mg cada 12 horas en Enalapril y 200 mg cada 12 horas en el grupo sacubitrilo/valsartan (relación 97 mg/103 mg). La variable primaria fue la suma de muerte cardiovascular más internación por fallo de bomba. El estudio fue suspendido prematuramente a los 27 meses porque los beneficios de la asociación sacubitrilo/valsartan fueron significativos. El evento primario suma de muerte por fallo de bomba y hospitalización se redujo 20% (RR 0,80 IC de 0,73 a 0,87). La tolerancia fue buena. Se desarrolló más hipotensión en el grupo Sacubitrilo/Valsartan, aunque hubo menos casos de hiperkalemia y fallo renal (*John J.V. McMurray*).

Los beneficios demostrados en el estudio *PARADIGM*, llevaron a investigar el empleo precoz de sacubitrilo. En el estudio *PIONEER-HF* se Comparó sacubitrilo/valsartan frente a enalapril sobre el efecto sobre NT-proBNP en pacientes internados en una fase aguda del fallo de bomba. Durante el seguimiento en un período de 8 semanas, sacubitrilo/valsartan, en comparación con enalapril, resultó en una mayor reducción de los niveles de NT-proBNP (-46,7% vs -25,3%; RR 0,71 [IC del 95%, 0,63-0,81]). También se redujeron las internaciones por fallo terapéutico (8,0% frente a 13,8%; HR, 0,56; IC del 95%,0,37-0,84) (*Morrow DA*).

En el estudio *PARADISE* se ensayó el uso de sacubitrilo valsartan en pacientes con fallo de bomba post infarto. La comparación entre sacubitrilo valsartan vs ramipril no demostró diferencias en la variable combinada muerte cardiovascular más hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (*Pfeffer MA*).

Seguridad

La tolerancia del SAC/Val fue peor que la de los IECAs o ARAll por separado. En el estudio PARADIGM hubo una fase de preselección de pacientes en la que solo llegaban a randomizarse aquellos pacientes que tenían una tolerancia aceptable al SAC/VAL en una fase previa. Pese a esta fase de preselección de pacientes con aceptable tolerancia, el grupo SAC/VAL tuvo mayor incidencia de hipotensión sintomática en relación al grupo enalapril (14% vs 9.2%).

Se desarrolla angioedema en 0,4% de los pacientes, vs. 0,2% en el grupo enalapril.

La combinación de Sacubitrilo/valsartán con IECAS genera un riesgo incrementado de angioedema, por lo que se debe realizar un periodo de lavado de los IECAs de 36 hs si quiere realizar el cambio a SAC/VAL.

Producen insuficiencia renal e hiperpotasemia, aunque con menor incidencia que los IECAs.

Indicaciones

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan al sacubitrilo/valsartan para pacientes con IC sistólica, que permanecen sintomáticos pese a un tratamiento con BB, IECA, diuréticos, con FEY reducida, con nivel de evidencia I B, aunque también podrían emplearse de inicio, en lugar de los IECA. En este caso las evidencias son algo menos concluyentes. El alto costo es una limitación importante en su manejo (*McDonagh TA-Metra*).

Tabla 1.8. Dosis de Sacubitrilo/ Valsartan.

DROGA	DOSIS INICIO	DOSIS OBJETIVO
Sacubitrilo/valsartan	24/26 mg dos tomas diarias	97/103 mg dos tomas diarias

Ivabradina

Es un inhibidor de los canales de sodio If del nódulo sinusal. Reduce la FC sin compromiso de la contractilidad y por ende solo es efectiva en pacientes con ritmo sinusal. En el estudio *SHIFT* se ensayó ivabradina en pacientes con IC, con FEY reducida menor a 35%, ritmo sinusal, que permanecieran sintomáticos pese al tratamiento instituido. Se reclutaron 6558 pacientes, un grupo recibió Ivabradina en dosis ajustadas de hasta 7,5 mg 2 veces al día según la FC y otro grupo placebo. Al cabo de una media de seguimiento de 22,9 meses se observó una reducción de la variable primaria muerte cardiovascular y admisiones por empeoramiento de fallo de bomba de 18% (RR 0,72 IC de 0,75 a 0,90). La mortalidad cardiovascular no varió. Los efectos adversos más significativos fueron bradicardia y alteraciones visuales (*Swedberg K*).

Las guías europeas la recomiendan como una opción en pacientes que persisten con síntomas pese al tratamiento, siempre y cuando tengan ritmo sinusal, FEV menor a 35 % y se hallen en tratamiento con BB y IECA (*McDonagh TA-Metra*).

Inhibidores del SGLT- 2

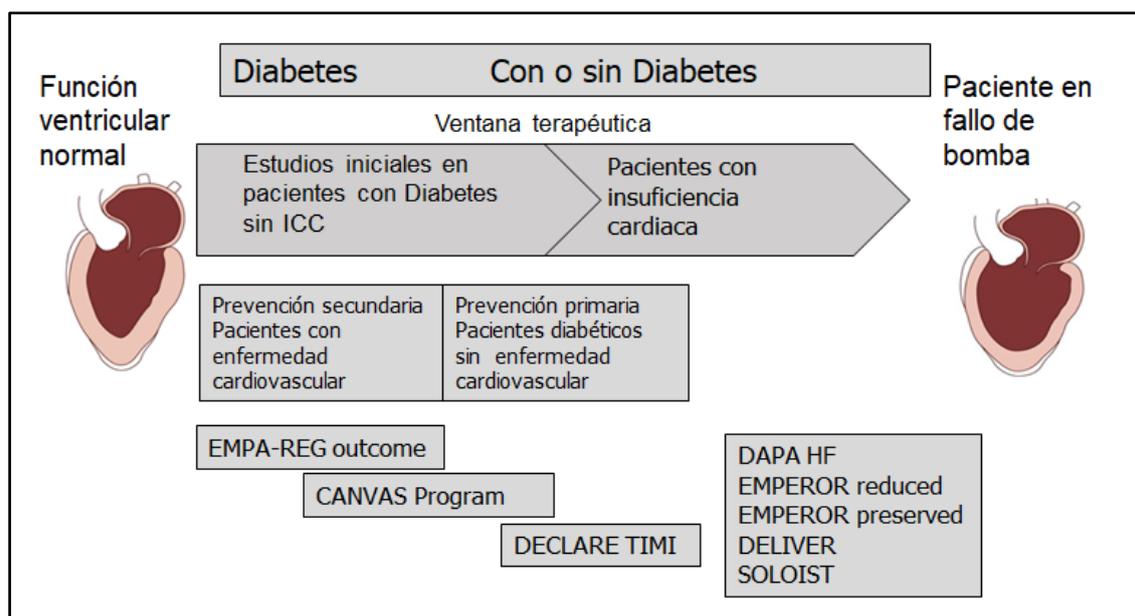
Un nuevo grupo de drogas han mostrado beneficios en IC. Los inhibidores de transportador SGLT2 inhiben la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal, y de esa manera aumentan la natriuresis.

Los estudios iniciales con este grupo de drogas fueron en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados con enfermedad cardiovascular (Figura 1-6).

En el estudio *EMPAREG*, que desarrollaremos más ampliamente en el capítulo de diabetes se reclutaron pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. La variable primaria fue suma de eventos, se desarrolló en 12,1 vs. 10,5% (HR 0,86 IC 0,74 a 0,99). La mortalidad cardiovascular se redujo 14% (HR 0,86 IC 0,74 a 0,99) y la mortalidad total 36% (HR 0,68 IC 0,57 a 0,82). Más significativa fue la reducción de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca que alcanzó una reducción de 35% (*Zinnam, B*).

Eso dio pie al empleo en pacientes diabéticos con menos comorbilidades. En el estudio *CANVAS* se reclutaron pacientes con diabetes + enfermedad cardiovascular + HbA1c entre 7 a 10,5%. La Edad media de los pacientes fue de 63 años. Se comparó canaglifozina vs placebo. La variable primaria, fue suma eventos IAM fatal + ACV no fatal + mortalidad. Se redujo 14% (HR 0,86 IC de 0,72 a 0,97). Pero no se redujo mortalidad cardiovascular (HR 0,87 (0,72 a 1,06). Hubo un llamativo aumento del riesgo de amputaciones cuya explicación no fue clara, por lo menos en este estudio. También se observó una reducción de hospitalizaciones por ICC (*Neal B*).

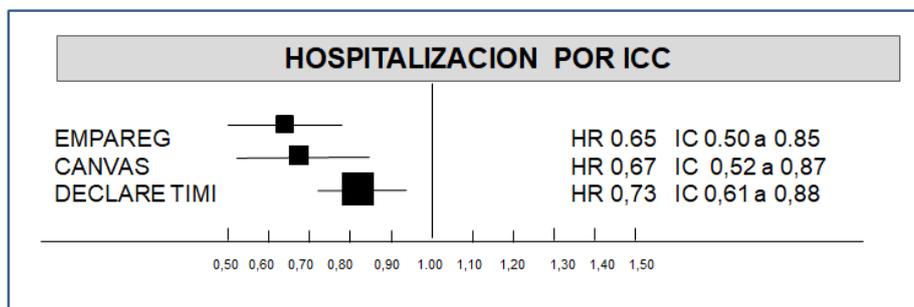
Figura 1.4. Principales estudios con los inhibidores de SGLT 2.



En otros estudios donde se ensayaron inhibidores de SGLT2, como en el *DECLARE TIMI* se reclutaron pacientes con diabetes tipo 2, mal controlada, con más de 40 años, los valores de Hba1c se hallaban entre 6,5 a 12%. El total fue de N: 17.162 pacientes. Se comparó dapaglifozina 10 mg/día vs placebo. La suma eventos cardiovasculares no tuvo reducción estadísticamente significativa, marcándonos con ello que los beneficios de los SGLT2, se atenúan en la medida que el riesgo cardiovascular del paciente es menor. Si añadimos en la variable el desarrollo de nuevos casos de ICC, la variable combinada muerte + ICC, si obtuvo una reducción de 17% (HR 0,83 IC de 0,73 a 0,95) (*Wiviott SD*).

En suma, dado que los efectos se hacían más notorios en pacientes con IC, se llevó a ensayar los SGLT2 en pacientes con IC, sin diabetes.

Tabla 1.9. Resultados de estudios con SGLT 2.

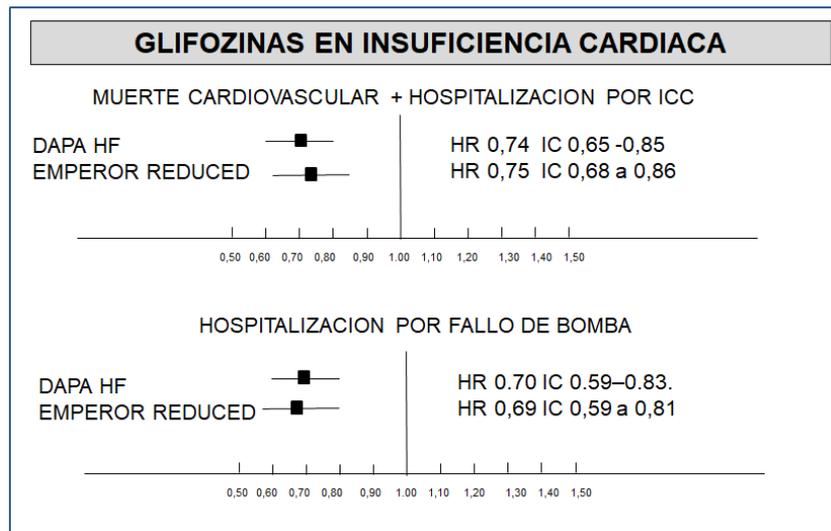


En el estudio *DAPA HF* se reclutaron pacientes con IC, FEY reducida, menor a 40% con niveles de PRO-BNP elevados, mayores a 600 pg/ml. El N de pacientes reclutados fue de 4744. Se comparó dapaglifozina vs placebo. La variable empeoramiento por fallo de bomba más muerte CV se redujo de 16,3% a 21,2% en el grupo placebo. La reducción fue de 26% (HR 0,74 IC de 0,65 a 0,85). También se redujo el riesgo de hospitalización por fallo de bomba 30 % (HR, 0.70 (95% CI, 0.59–0.83). La mortalidad se redujo de forma significativa lo mismo que las internaciones, tomadas cada una de las variables de manera separada (HR.82; 95% CI 0.69 a 0.98). En otro estudio empaglifozina, mostro resultados similares. Con reducción de la suma de muerte y hospitalizaciones por fallo de bomba 25% (HR 0.75; [CI], 0.65 a 0.86) (*McMurray JJV*).

El estudio *EMPEROR reduced*, randomizado doble ciego, recluto pacientes con fallo de bomba con fracción reducida menor a 40%, con valores de Pro PNB mayores a 600 pg/ml. Se comparó empaglifozina 10 mg día vs placebo. Participaron 3730 pacientes, en su mayor parte con FEY reducida menor a 35%. La duración fue 16 meses. La suma de eventos muerte o internación por fallo de bomba se redujo 25% (HR 0,75 IC 0,65 to 0.86; P<0.001). Los beneficios también se extendieron a los pacientes que tomaron de manera concomitante antagonistas del receptor de mineralocorticoides (*Packer M, Anker SD*).

Esto llevo en la actualización de las guías de ICC a la inclusión de los SGLT-2, como drogas de inicio en el tratamiento de la IC. Al igual que sacubitrilo/Valsartan e Ivabradina el costo elevado de estas drogas es una limitante a su uso.

Tabla 1.10. Glifozinas en IC.



Dosis

En insuficiencia cardiaca las dosis son de Empaglifozina 10 mg/diarios. Difieren de las dosis en diabetes que pueden llegar a 25 mg/día.

Tabla 1.11. Dosis de SGLT 2.

DROGA	DOSIS INICIO	DOSIS OBJETIVO
Dapaglifozina	10 mg una toma diaria	10 mg una toma diaria
Empaglifozina	10 mg una toma diaria	10 mg una toma diaria

Digoxina

La digoxina actúa a través de un incremento de la contractilidad cardíaca, por lo que incluye entre las drogas de acción inotrópica positiva. Inhibe la bomba de sodio/potasio de membrana y de esta manera incrementa los niveles de sodio intracelular en los cardiomiocitos. Esta acción produce un intercambio sodio/calcio en la fase 2 del potencial de acción con aumento del calcio disponible dentro de la célula miocárdica con aumento de la contractilidad. El calcio interactúa con la troponina C y favorece la interacción entre actina y miosina aumentando la velocidad de acortamiento con incremento de la contractilidad. A nivel neurohumoral inhibe la descarga de los baroreceptores y reduce el tono simpático, probablemente este efecto es el más significativo. En las fibras de Purkinje disminuye el potencial de reposo y aumenta la pendiente de fase 4. Sólo

en dosis tóxicas se produce estimulación simpática con inducción de posdespolarizaciones y arritmias (*Morris Spencer*).

Reduce la conducción a través del nodo AV por efecto estimulante vagal. La frecuencia cardíaca se reduce a través de su acción neurohumoral y logra una mejoría de la disnea con aumento de la tolerancia al ejercicio y aumento del gasto cardíaco (*Spencer M*).

Los efectos sobre el ECG, son prolongación del PR, repolarización más corta e infra desnivel del segmento ST (*cubeta digitalica*) signo que indica la acción del fármaco sin evidenciar ningún tipo de efecto no deseado (*Spencer M*).

Por mucho tiempo se consideró a la digital como la droga madre en el tratamiento de la IC. Sin embargo, hace algunos años se cuestionaron sus acciones al ver que no tenía efectos sobre la mortalidad de los pacientes. En el estudio DIG no se pudieron demostrar diferencias en la mortalidad en el grupo tratado con digoxina, aunque produjo una mejoría sintomática que llevó a una reducción en las hospitalizaciones por fallo de bomba (*Paker M Spencer M*).

En dos extensos metaanálisis en pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin presencia de fibrilación auricular (FA), digoxina no mostró beneficios. En principio se podría concluir que digoxina no reduce mortalidad, reduce internaciones y podría ser una alternativa en el tratamiento de la FA asociada a IC (*Mate Vamos- Ziff OJ*)

Como conclusión, se podría indicar para el control de los síntomas del paciente que no responden al tratamiento inicial con diuréticos, β bloqueantes, IECA y antialdosterónicos.

También podría ser una opción para pacientes con IC y FA para control de la frecuencia cardíaca.

Conveniencia farmacocinética

La digoxina tiene una absorción de alrededor de 80%. En una hora de su administración tiene concentraciones eficaces de droga en sangre, aunque el máximo efecto se logra a las 5 horas. Se distribuye ampliamente por los tejidos, con un reservorio en músculo. Se elimina por vía renal y su vida media es de 36 horas aproximadamente.

La dosis es de 0,12 a 0.37 mg/día. Aunque la mayor parte de las veces se emplea una dosis de 0,25 mg/día sobre todo en los pacientes menores de 70 años con clearance normal. Se administra con un esquema acumulativo, sin dosis de carga con lo cual tardan 4 vidas medias en lograr una meseta de droga en sangre, lo que se traduce en 5 a 7 días de demora dado que la vida media de la droga es de 36 horas. Cuando se trata de pacientes mayores a 70 años es prudente reducir las dosis diarias de digoxina a 0,125 mg/día.

Los pacientes ancianos suelen tener una eliminación más lenta de la droga por tener reducción del filtrado glomerular. Si tienen compromiso de la función renal la dosis se debe adecuar (*Eschenhagen T*).

Efectos adversos

La digoxina puede producir síntomas digestivos como anorexia que puede ser un síntoma precoz de intoxicación digitálica, náuseas, vómitos, diarrea e hipo. Los signos oculares que pueden observarse son ambliopía, visión borrosa y escotomas. Puede haber síntomas neurológicos como cefalea, fatiga, malestar general, confusión, desorientación, irritabilidad y más raramente convulsiones. Menos frecuentemente se han visto, púrpura o ginecomastia.

Los efectos adversos cardiacos tienen que ver con sus acciones electrofisiológicas. Pueden producirse bradicardias y paros sinusales que predisponen a ritmos de escape. Como consecuencia de la reducción de la conductibilidad puede producir distintos grados de bloqueo A-V. Ocasiona alteraciones del ritmo auricular, extrasístoles supra ventriculares y taquicardias paroxísticas supra ventriculares por foco ectópico. A nivel ventricular puede ocasionar extrasístoles y bigeminismo extrasistólico. Las mediciones de los niveles séricos de la droga no se emplean en forma rutinaria para determinar su seguridad, dado que no hay correlación clara entre niveles en sangre y efectos terapéuticos o tóxicos. El margen de toxicidad es estrecho, y parece que niveles sanguíneos entre 0,5 a 1 ng/mL son suficientes para la efectividad terapéutica (*Eschenhagen T*).

Otras drogas

Inotrópicos

Son un grupo de drogas que actúan a través de un incremento en la contractilidad. Los estudios clínicos realizados con agentes inotrópicos no digitálicos, han dado hasta ahora resultados poco favorables (Ahmad T). En algunos estudios se produjo un incremento en la mortalidad con la utilización de inotrópicos a largo plazo.

Entre los agentes inotrópicos tenemos el grupo de las catecolaminas como

- Dobutamina con acción predominante beta 1
- Dopamina con acción beta 1 a dosis medias, pero a dosis altas ejerce efectos alfa con vasoconstricción.
- Norepinefrina que tiene efectos alfa 1 y beta 1.

Los agentes simpaticomiméticos no mostraron efectos favorables en pacientes con fallo de bomba, incluso con dobutamina se observó un aumento de la mortalidad cardiovascular.

Se pueden ensayar en pacientes con congestión venosa y edemas que no responden a diuréticos endovenosos. Preferiblemente por corto tiempo.

Soporte inotrópico transitorio en pacientes con afección renal o hepática secundaria al fallo de bomba.

Terapia puente hasta el trasplante (*Finn Gustafsson*).

Otros agentes inotrópicos son los inhibidores de la fosfodiesterasa como milrinona y vesnarinona. Los resultados con este grupo de drogas tampoco han sido concluyentes. Milrinona aumento mortalidad en pacientes con fallo de bomba en algunos estudios (*Packer M*).

Otro grupo de agentes con efecto inotrópico son los sensibilizadores del calcio, que incrementan la sensibilidad de los miofilamentos y la contractilidad. El levosimendán en algunos estudios produjo resultados interesantes en cuanto a mejoría hemodinámica y clínica, sin incrementar la mortalidad a corto o mediano plazo (*Finn Gustafsson*).

Recientemente se publicó el estudio GALACTIC, con una nueva droga de acción inotrópica, el omecamtiv. Es un activador directo de la miosina. En el estudio GALACTIC se incluyeron 8526 pacientes con ICC sintomática, edad mayor a 18 años, y fracción de eyección reducida, menor a 35%. Se asignaron a omecamtiv vs placebo. Se obtuvo una reducción de 8% (HR 0.92; IC 95% 0.86 a 0.99; P=0.03). No hubo diferencias en mortalidad cardiovascular (*Teerlink JR*).

Drogas de eficacia no probada

Tolvaptan es un antagonista de la vasopresina. Se ha ensayado en pacientes con IC avanzada con presencia de hiponatremia. Si bien logró mejorar la hiponatremia, no mostro eficacia en sobrevida. Además, su costo es muy elevado.

Nesitiride es un péptido natriurético con actividad vasodilatadora

Aliskiren es un inhibidor de la renina

Conclusión

De esta manera el tratamiento de la insuficiencia cardíaca debe incluir cuatro grupos de drogas lo que se da en llamar terapia cuádruple (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Heidereich P*).

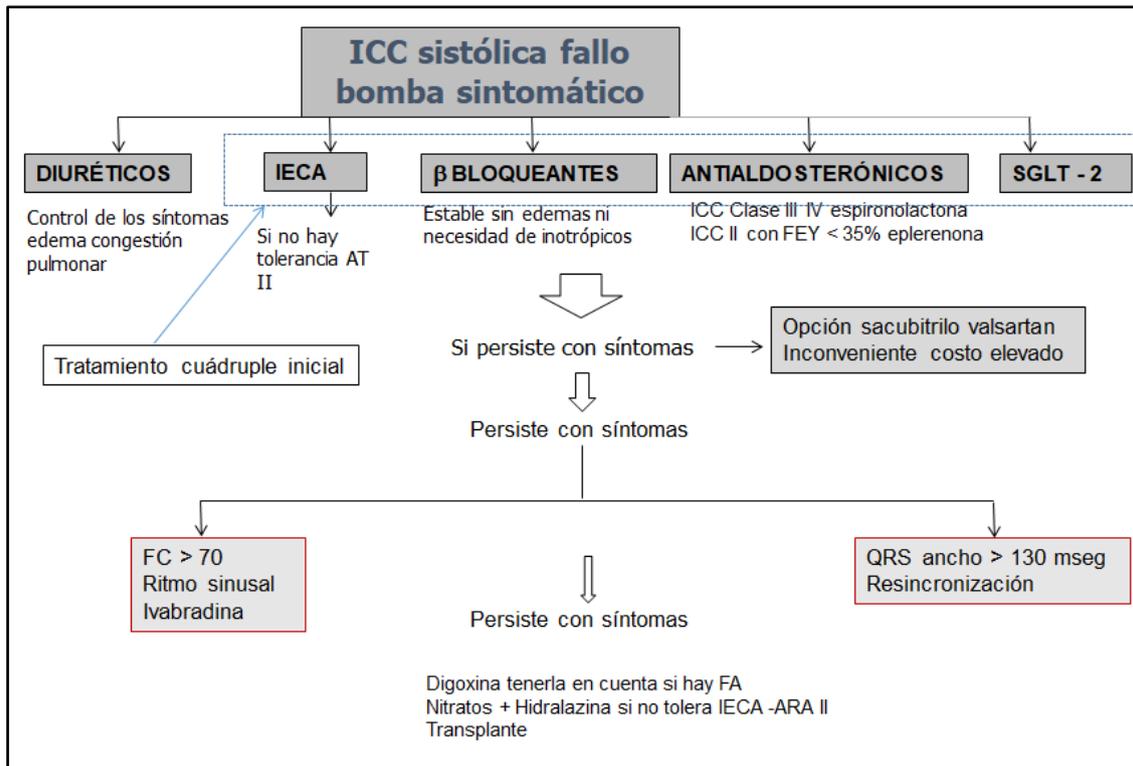
Se debe tener como objetivo lograr esta combinación, optimizando las dosis dentro de los 3 a 6 meses del inicio del tratamiento (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Heidereich P*).

Los diuréticos forman parte del tratamiento inicial. Los beneficios en reducción de la mortalidad son menos evidentes, por ende, se deben emplear para el control sintomático y reducir su dosis a la mínima efectiva una vez que se ha logrado el control de la congestión (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Heidereich P*).

Los IECA se deben indicar al inicio de tratamiento, titulando la dosis hasta llegar a la dosis óptima.

Los BB forman parte del tratamiento inicial, aunque se debe tener precaución con la dosis de inicio y el efecto inotrópico negativo que producen al comienzo (*McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Heidereich P*).

Figura 1.5. Algoritmo de tratamiento de la ICC sistólica.



Los antialdosterónicos se deben tener en consideración si no hay contraindicaciones en pacientes con ICC sintomáticos grado II o más. Hay que monitorear los niveles de potasio en estos casos. Si se produce un incremento entre 5,1 a 5,4 mEq/l se puede sostener el tratamiento reduciendo la dosis y sobre todo como adecuado consejo dietético. Hay que tener presente las posibles interacciones de los antialdosterónicos, que pueden facilitar el aumento del potasio (McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Heidereich P).

Los SGLT2 se recomiendan en el tratamiento inicial. Se suelen tolerar bien. Pueden producir aumento de infecciones genitales y reducir la presión arterial. Al igual que los IECA pueden ocasionar una caída inicial del filtrado glomerular que no suele ser mayor a 20-30% y luego se compensa (McDonagh TA-Metra M-2022 AHA/ACC/HFSA Guideline-Ricardi M).

ICC con función preservada

La ICC con función preservada es aquella que tiene una fracción de eyección mayor a 50%. Los pacientes con valores entre 40 y 50% se consideran limítrofes. En algunos estudios llega a representar el 50% de los casos, sobre todo en ancianos. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, pacientes con diabetes, obesidad y sobre todo en ancianos. La edad media de los pacientes con IC con función preservada es 74 a 76 años. Es frecuente que tengan múltiples comorbilidades (Boyang Xiang- Redfield M- Arden R).

En general se considera que la IC con FEY preservada tiene mejor pronóstico que los pacientes con IC con FEY reducida. La mortalidad es alrededor de 5 a 8% anual comparado con 10 a 15% anual de la IC sistólica.

La causa más común es la hipertensión arterial, que ocasiona hipertrofia ventricular izquierda. Esto produce proliferación de tejido conectivo, que lleva a un aumento de la resistencia al llenado diastólico. El ventrículo hipertrofiado causa el aumento de la presión diastólica final. La cardiopatía isquémica es otra de las causas comunes a través de las dificultades en la relajación que se producen por la hipoxia y los trastornos en los canales del calcio (*Boyang Xiang- Redfield - Borlaug BM*).

Los síntomas IC con función preservada son similares a la IC sistólica. Se destaca la disnea de esfuerzo vinculada al aumento de la rigidez ventricular que motiva un aumento de la precarga y por ende de la presión capilar pulmonar.

El ecocardiograma permite hacer el diagnóstico de IC con fracción de eyección preservada. La diferencia entre la sístole y la diástole permite calcular la fracción de eyección (FEY) que es un parámetro fundamental para diferenciar la disfunción sistólica de la diastólica. Si hay reducción de la fracción de eyección por debajo de 40% se considera que es una IC sistólica. Cuando la fracción de eyección es mayor a 50%, siempre y cuando se detecten alteraciones en la relajación ventricular se considera como IC con función preservada o diastólica. Los pacientes cuya FEY se halla entre 40 a 50% se consideran que están en una zona gris de superposición.

El añadido del doppler es una herramienta utilitaria con la medición del flujo transmitral. Los pacientes suelen tener hipertrofia ventricular por ende su masa ventricular es mayor a 95 gramos/m² en la mujer y 115 gramos/m² en el varón. El tamaño de la aurícula se suele incrementar por encima de 34 ml/m² y el doppler trans mitral muestra elevación de la presión auricular, expresada en una relación E/A mayor a 2 en casos severos o bien menor a 1,5 en casos más leves.

En pacientes con IC con FEY preservada hay menos evidencias.

Los diuréticos son útiles para control del edema y congestión, pero tienen un margen terapéutico estrecho porque ocasionan reducción de la precarga, caída de la presión de llenado, y por ende del gasto cardiaco, ocasionando a veces excesiva hipotensión (*Boyang Xiang- Redfield - Borlaug BM*).

Los BB incrementan el tiempo de llenado diastólico, reducen la frecuencia cardíaca, mejoran la hipertrofia y mejoran el umbral isquémico. El nebivolol fue evaluado en el estudio *SENIORS*. En este estudio, se reclutaron pacientes con edad mayor de 70 años, con una FEY menor a 35% o con una internación reciente por IC. Un 35% de los pacientes, tenían una FEY mayor a 35%, compatible con IC con función preservada. Se demostró una reducción de 14% en la suma de eventos muerte más internación por IC (HR 0,86 IC 0,74 a 0,99), sin diferencias en mortalidad (*Boyang Xiang- Redfield - Borlaug BM*).

Los IECA se han ensayado en IC diastólica y no han mostrado diferencias significativas en mortalidad o progresión del fallo de bomba (*Boyang Xiang- Redfield - Borlaug BM*).

Los ARA II se han ensayado en el estudio "*CHARM preserve*" y no demostraron beneficios adicionales. En un grupo de 3023 pacientes con IC con fracción de eyección mayor a 40% se

evaluó el agregado de candesartan vs placebo. La variable primaria combinada elegida fue suma de muerte cardiovascular más internación por fallo de bomba. Al cabo de 37 meses no se demostraron diferencias entre ambas ramas de tratamiento (RR 0,89 IC de 0,77 a 1,03) (*Yusuf S*).

En el estudio *I- PRESERVE* se evaluó el añadido de irbersartan a pacientes con IC y función preservada. Se reclutaron 4128 pacientes con ICC con FEY mayor a 45%. Se evaluó el añadido de irbersartan al tratamiento usual. La variable primaria fue una combinación de muerte de cualquier causa más hospitalización de causa cardiovascular. Al cabo de 49,5 meses de seguimiento no se demostraron diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento (HR 0,95 IC 0,86 a 1,05). Pese a las controversias, se recomiendan los IECA como droga de primera línea en el tratamiento. Mejoran la hipertrofia, el llenado diastólico y los síntomas del paciente, aunque su uso debería restringirse a las co-morbilidades que ameriten empleo de un IECA.⁷² El añadido de ARA II en pacientes con IC diastólica no aporta beneficios y se pueden reservar para pacientes que no toleran los IECA (*Barry M*).

Los antialdosterónicos no mostraron beneficios en reducción de mortalidad en pacientes con IC diastólica. En el estudio *TOPCAT* se seleccionaron pacientes con IC con FEY mayor a 45% a espironolactona o placebo. No se demostraron beneficios significativos con una tendencia a la reducción en la suma de eventos (HR 0.89; IC 0.77 a 1,04). Hubo reducción en la variable secundaria internaciones por IC. Incrementan riesgo de hipotensión e hiperpotasemia (*Bertram Pitt*).

Bloqueantes del calcio no dihidropiridinas incrementan el tiempo de llenado diastólico y mejoran la rigidez ventricular en ancianos. Controlan la FC en pacientes con FA. Las dihidropiridinas se pueden emplear si hay angina asociada o hipertensión no controlada. Lo no dihidropiridínicos se contraindican asociados a β bloqueantes.

Sobre el rol de la digital en IC con función preservada hay pocas evidencias, una rama pequeña del estudio DIG, redujo internaciones, pero no mortalidad.

Se han agregado al armamento terapéutico de la ICC los inhibidores del receptor SGLT 2. En el estudio *EMPEROR preserved* se ensayó el empleo de empaglifozina en pacientes con ICC con fracción de eyección mayor a 40%. Participaron 5988 pacientes en un seguimiento de 2 años. Se redujo la suma de eventos hospitalización y muerte por ICC 21% (HR 0,79 IC de 0,69 a 0,90) (*Anker S*).

En un estudio con un número reducido de pacientes los inhibidores de nefrilizina mostraron beneficios menores.

En conclusión, entre las distintas opciones de tratamiento farmacológico no se ha podido demostrar beneficios en mortalidad cardiovascular. A diferencia de la IC con FEY reducida donde los beneficios de las distintas alternativas son evidentes. Los BB, y anti-aldosterónicos demostraron reducir internaciones por IC. Los inhibidores del SGLT 2 han mostrado beneficios por lo que las guías los consideran en primera línea.

Se deben tratar las condiciones coexistentes, como ser la hipertensión arterial con un objetivo de TAS/TAD menor a 140/90 mm Hg respectivamente. La diabetes o la cardiopatía isquémica que suelen ser acompañantes usuales de la IC diastólica (*Boyang Xiang- Redfield M_Aimo A*).

Fibrilación auricular (FA)

Los pacientes con IC tienen posibilidades de desarrollar una FA. En los pacientes con IC se encuentra FA en 10 a 50% de los casos, más aún en los casos más avanzados.

En los pacientes con disfunción diastólica esto adquiere particular relevancia pues al perder el golpe auricular se descompensan más que otras cardiopatías. En pacientes con trastornos del llenado diastólico, la aurícula puede colaborar con más de un 40% del llenado ventricular.

Ante la presencia de una FA en pacientes con fallo de bomba nos debemos plantear los siguientes aspectos:

- Corregir la causa si es posible, por ejemplo, hipertiroidismo, EPOC, asma, exceso de alcohol.
- Controlar la frecuencia cardíaca.
- Establecer el riesgo de ACV y discutir la anticoagulación.
- Manejo de los síntomas.

Para el control de la frecuencia cardíaca se prefieren los BB pues permiten reducir la FC durante la actividad y el ejercicio y en forma concomitante reducen mortalidad en pacientes con IC sistólica. Sin embargo, no se han demostrado los mismos beneficios en pacientes con IC y FA, comparados con aquellos con ritmo sinusal.

El objetivo de FC en reposo en pacientes con IC, puede ser menor a 80 si se busca un objetivo más estricto, o bien menor a 110 si se busca un objetivo menos estricto.

La digoxina es una alternativa útil, sobre todo en pacientes sedentarios o ancianos, pues controla la FC en reposo, además la combinación con BB logra un efecto sinérgico.

Los bloqueantes del calcio como verapamilo o diltiazem controlan la FC, pero tienen efectos inotrópicos negativos que contraindican su uso en IC sistólica.

El control de ritmo, es decir la cardioversión, no ofrece claras ventajas sobre el control de FC, aunque los estudios han mostrado resultados disacordantes. La opción de tratamiento para la cardioversión farmacológica en presencia de cardiopatía estructural es amiodarona (*Prakash C. Deedwania*).

Anticoagulación

Los pacientes con IC tienen un aumento de riesgo de ACV isquémico por desarrollo de FA y riesgo de embolia. Los estudios no han podido demostrar que al agregado de anticoagulantes orales en pacientes con ritmo sinusal reduzca el riesgo de ACV. Si se debe considerar la anticoagulación oral en pacientes con IC y FA, luego de aplicar el sistema de puntuación CHADS 2- VASC.

Revascularización

Se puede tener en consideración para los pacientes con fallo de bomba de origen isquémico. Se plantea ante la posibilidad de miocardio viable, aunque las evidencias son contradictorias y se deben tomar decisiones individuales (*Liga R*).

Arritmias

La muerte súbita se ocurre en pacientes en IC con un riesgo 6 a 9 veces. Varios mecanismos explican este fenómeno, entre los cuales tenemos los cambios estructurales, la isquemia miocárdica, la activación neurohumoral excesiva, los disturbios hidroelectrolíticos como hipomagnesemia o hipokalemia.

La interacción con drogas que pueden comprometer la estabilidad eléctrica como digital o bloqueantes del calcio. Existen marcadas controversias sobre las drogas antiarrítmicas. Sobre todo, por los efectos proarrítmicos que ocasionan aumento de la mortalidad. Se contraindican los antiarrítmicos de clase I, pero amiodarona podría ser una opción en situaciones especiales.

Cardio desfibrilador implantable (CDI)

Se indica en prevención secundaria en pacientes que han sobrevivido a un episodio de fibrilación ventricular o PCR con una FEY menor a 35%. Es una recomendación de clase 1 A. Los beneficios son mayores para los pacientes con IC de origen isquémico.

Podría considerarse la implantación de un CDI en prevención primaria en pacientes con IC y FEY reducida menor a 35 % luego de al menos 3 meses de tratamiento óptimo, que tengan una expectativa de vida de al menos 1 año siempre y cuando no afecte su calidad de vida.

Terapia de resincronización

Es una opción terapéutica en pacientes que permanecen sintomáticos y tienen un ensanchamiento del QRS mayor a 150 mseg, con una fracción de eyección (FEY) menor a 35%, ritmo sinusal, con morfología de bloqueo de rama izquierda, con un grado de recomendación IA. Mejora la sintomatología de los pacientes y reduce mortalidad. Se obtiene con ello mejoría de los síntomas y la fracción de eyección. Se reduce además la variable combinada internaciones y mortalidad cardiovascular.

Puede ser considerada la TRS, pero como un grado más débil de recomendación para pacientes con IC con FEY menor a 35 %, sintomáticos, con ritmo sinusal, con un QRS entre 130 a 140 mseg.

Insuficiencia cardíaca aguda (ICA)

Es un síndrome clínico heterogéneo de inicio rápido, o empeoramiento de la sintomatología de insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento urgente (*Sumeet S. Mitter-Weintraub NL*)

Según la evolución podemos distinguir la IC aguda que sería debut de la enfermedad o bien la IC crónica descompensada. Probablemente esta sería la más frecuente. La IC avanzada en cambio se refiere a las fases finales de la enfermedad con pobre respuesta al tratamiento (*Sumeet S. Mitter-Weintraub NL*).

El pronóstico de los pacientes con fallo de bomba agudo es regular, con una mortalidad de 4 a 8% durante la internación, pero que puede llegar en algunas casuísticas hasta 20%. Con un riesgo de reingreso hospitalario de 30 a 50% por año y una mortalidad al año que puede llegar a 25%.

Uno de los principales aspectos es tratar de identificar las causas. La presencia de una fibrilación auricular es una causa de descompensación en pacientes con IC previa. Se halla presente en 25 a 50% de los pacientes con fallo de bomba avanzado. La cardiopatía isquémica se halla en 50 a 70% de los pacientes con IC avanzada. La corrección de la misma puede mejorar el cuadro clínico, aunque las evidencias son más fuertes para pacientes con angina de pecho (*Kapor J.*).

Otras causas de descompensación pueden ser anemia, consumo de alcohol, obesidad, alteraciones tiroideas o TEP. Una de las causas frecuentes que siempre hay que considerar es el incumplimiento de las medidas no farmacológicas o bien al abandono del tratamiento.

Es de utilidad considerar que existen distintos patrones hemodinámicos, que pueden establecerse a través del examen físico. De esta manera se pueden identificar diferentes formas de presentación como se pueden ver en la figura 1-10(*Sumeet S. Mitter-Weintraub NL*).

La presencia de congestión se evalúa por la presencia de edema, rales crepitantes, elevación de la presión venosa yugular, ascitis o tercer ruido cardíaco. La perfusión tisular se evalúa a través de la presión arterial, temperatura de los miembros y función renal.

Perfil A, corresponde al paciente sin congestión ni edemas.

El Perfil B, es uno de los más comunes presente en la mayor parte de los casos de IC descompensada. Se le denomina paciente caliente y húmedo. En estos pacientes lo más importante es tratar los síntomas de congestión en base a un régimen de diuréticos.

A menudo en la hospitalización se deben administrar diuréticos endovenosos para mejorar la respuesta. En un estudio de diseño factorial 2 x 2 se compararon dosis altas, definidas como mínimo 2,5 veces las que recibía el paciente previo a la internación, pero por vía endovenosa (EV) vs dosis bajas definidas como las mismas que recibía por vía oral también por vía EV, en

otra rama dosis en bolos vs infusión continua. Las dosis altas de furosemida lograron una leve mejoría de la disnea y ocasionaron mayor pérdida de peso, pero no hubo diferencias, a los dos meses del alta, entre ambas ramas. Las dosis altas pueden producir aumento de la creatinina, aunque no tuvo injerencia en el pronóstico de los pacientes. Tampoco hubo diferencias en el uso endovenoso en bolo vs infusión continua (*Felker GM*).

Tabla 1.12. Formas de presentación de la ICC descompensada.

GC 2,2 l/m ²	NORMAL	TIBIOS - HUMEDOS Ortopnea S: 90 % Ingurgitación yugular E 98 % S: 20 % 3er ruido Edema Ascitis Rales PPP > 25 %
	Secos y fríos 5 % Estables	Frío y húmedo 28 % Miembros fríos Pulso alternante Hipotensión Sensorio

PCP 18 mm Hg.

El mayor inconveniente con estos pacientes es la hipotensión luego de una diuresis vigorosa, esto se puede complicar con reducción de la precarga y riesgo de fallo renal.

Los BB se deberían mantener, excepto que se halle en shock cardiogénico o bradicardia extrema o bloqueo AV. Si la descompensación es muy severa se podría reducir la dosis a la mitad.

El Perfil C, húmedo y frío presente en una cuarta parte de los casos. Son pacientes con edemas e hipotensión. En ellos lo importante es mejorar la perfusión y el gasto cardiaco, literalmente “calentar antes de secar”, por ende, antes de mejorar el edema se debe reducir la dosis de IECA y BB y retirarlos de ser necesario si hay mucha hipotensión para mejorar la perfusión. Los vasodilatadores como la nitroglicerina endovenosa pueden ser útiles en esta etapa en forma cuidadosa, porque pueden producir más hipotensión. Los inotrópicos como dopamina, dobutamina, milrinona o levosimendan se pueden emplear en forma transitoria, aunque existen dudas respecto a la mortalidad a largo plazo y pueden generar taquifilaxia y dependencia (*Finn Gustafsson*).

El perfil D, frío y seco es menos frecuente, tiene buen pronóstico y estabilidad pese a lo avanzado de la IC. Los BB pueden lograr una mejoría adicional en estos casos.

Otras formas de presentación de la IC aguda que se deben manejar en unidades críticas son:

- Edema agudo de pulmón
- Shock cardiogénico

En las fases avanzadas de la IC se puede desarrollar un deterioro de la función renal. Se denomina este estadio síndrome cardio-renal y entraña mal pronóstico.

Bibliografía

- Abraham WT. Beta-blockers: the new standard of therapy for mild heart failure. *Arch Intern Med*. 2000 May 8;160(9):1237-47.
- Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psozka M, Böhm M, Allen LA, Teerlink JR, Rosano GMC, Lindenfeld J. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail*. 2019 Sep;21(9):1064-1078.
- Aimo A, Senni M, Barison A, Panichella G, Passino C, Bayes-Genis A, Emdin M. Management of heart failure with preserved ejection fraction: from neurohormonal antagonists to empagliflozin. *Heart Fail Rev*. 2023 Jan;28(1):179-191.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 3;134(7):550-60. doi: 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00008. PMID: 11281737.
- Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassel B, Mukherjee D, Lichstein E. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 16;346:f55.
- CIBIS investigators and committee. A Randomized trial of Beta Blockers in heart failure *Circulation* 1994; 90:1765-1773.
- Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1667-75.
- Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, Krueger SK, Hershberger R, Uretsky BF, Bowers JA, Sackner-Bernstein JD, Young ST, Holclaw TL, Lukas MA. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2800-6.
- CONSENSO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA Sociedad Argentina de Cardiología REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA / VOL 84 SUPLEMENTO 3 / OCTUBRE 2016.

- Deedwania P, Huang GW. An evidence-based review of apixaban and its potential in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Core Evid.* 2012;7:49-59.
- Doval H. Tratamiento de la Insuficiencia cardíaca crónica, en *EVIDENCIAS EN CARDIOLOGÍA* VII edición: Capítulo 16 página 483-534.
- Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1964-1975. doi: 10.1056/NEJMra1703100. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Feb 1;378(5):492.
- Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD003838.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):797-805.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(3):215-25.
- Gambassi G, Lapane KL, Sgadari A, Carbonin P, Gatsonis C, Lipsitz LA, Mor V, Bernabei R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and digoxin on health outcomes of very old patients with heart failure. SAGE Study Group. *Systematic Assessment of Geriatric drug use via Epidemiology.* *Arch Intern Med.* 2000 Jan 10;160(1):53-60.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995 May 10;273(18):1450-6.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):772-6.
- Gustafsson F, Damman K, Nalbantgil S, Van Laake LW, Tops LF, Thum T, Adamopoulos S, Bonios M, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, Mehra MR, Filippatos G, Hill L, Metra M, Jankowska E, de Jonge N, Kaye D, Masetti M, Parissis J, Milicic D, Seferovic P, Rosano G, Ben Gal T. Inotropic therapy in patients with advanced heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2023 Apr;25(4):457-468.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW,

- Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):e263-e421.
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA.* 2000 Mar 8;283(10):1295-302.
- Jackson E. Drugs Affecting Renal Excretory Function en Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 13th ed. Chap 25 page 445.
- Kapoor JR, Perazella MA. Diagnostic and therapeutic approach to acute decompensated heart failure. *Am J Med.* 2007 Feb;120(2):121-7. Ko D adverse effects of B Blocker therapy for patients with Heart failure *Arch: Int. Med.* 2004; 164:1389
- Krämer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med.* 1999 Jan;106(1):90-6.
- Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004 Nov 2;141(9):693-704.
- Liga R, Colli A, Taggart DP, Boden WE, De Caterina R. Myocardial Revascularization in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: For Whom and How. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 21;12(6):e026943.
- Maestro A. MIOCARDIOPATÍA DILATADA: REVISTA CONAREC 2021;36_162_:276_282. DOI.ORG/10.32407/RCON/2021162/0276_0282
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008 Dec 4;359(23):2456-67.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
- McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, Mielniczuk L, Moe GW, O'Meara E, Swiggum E, Toma M, Zieroth S, Anderson K, Bray SA, Clarke B, Cohen-Solal A, D'Astous M, Davis M, De S, Grant ADM, Grzeslo A, Heshka J, Keen S, Kouz S, Lee D, Masoudi FA, McKelvie R, Parent MC, Poon S, Rajda M, Sharma A, Siatecki K, Storm K, Sussex B, Van Spall H, Yip AMC. CCS/CHFS Heart

- Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021 Apr;37(4):531-546.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):767-71..
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
- McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010 Jan 21;362(3):228-38.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1981-1995.
- Mirzai S, Kanaan CN, Berglund F, Mountis M, Wassif H. How do we maximize diuresis in acute decompensated heart failure? *Cleve Clin J Med.* 2022 Oct 3;89(10):561-565.
- Mitter SS, Pinney SP. Advances in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Med Clin North Am.* 2020 Jul;104(4):601-614.
- Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, Gurmu Y, McCague K, Rocha R, Braunwald E. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation.* 2019 May 7;139(19):2285-2288.
- Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2020 Aug 4;324(5):488-504.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.
- oetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Nov;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N,

- Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325(21):1468-75.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1651-8.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2312-8.
- Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, Mann DL, McMurray JJV, Rouleau JL, Solomon SD, Steg PG, Berwanger O, Cikes M, De Pasquale CG, East C, Fernandez A, Jering K, Landmesser U, Mehran R, Merkely B, Vaghaiwalla Mody F, Petrie MC, Petrov I, Schou M, Senni M, Sim D, van der Meer P, Lefkowitz M, Zhou Y, Gong J, Braunwald E; PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1845-1855.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1383-92
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):7-13.
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023 Mar 14;329(10):827-838.

- Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1868-1877.
- Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, Metra M, von Haehling S, Tomasoni D. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail.* 2022 Dec;9(6):3667-3693.
- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):577-85.
- Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet.* 2011 Aug 20;378(9792):704-12. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60894-5. PMID: 21856484; PMCID: PMC3486638.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Legg JC, Büchele G, Varin C, Kurtz CE, Malik FI, Honarpour N. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail.* 2020 Apr;8(4):329-340.
- Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J.* 2015 Jul 21;36(28):1831-8.
- Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, Levy PD, Anderson AS, Arslanian-Engoren C, Gibler WB, McCord JK, Parshall MB, Francis GS, Gheorghide M; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010 Nov 9;122(19):1975-96.
- Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2017 Jul 22;390(10092):400-414.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357.
- Xiang B, Zhang R, Wu X, Zhou X. Optimal Pharmacologic Treatment of Heart Failure With Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022 Sep 1;5(9):e2231963.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):777-81.

Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):819-829.

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21.

Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015 Aug 30;351:h4451.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.