Insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida: abordaje teórico, clínico y terapéutico.

Chronic heart failure with reduced ejection fraction: theoretical, clinical and therapeutic approach.

Inzunza-Cervantes Gustavo^{1,*}, Herrera-Gavilanes Juan Ramón¹, López-López Roció Milagro², Ornelas-Aguirre José Manuel³, Vidal-Morales René², Peña Valenzuela Alibe Natanai⁴

1. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Noroeste Hospital de Especialidades No. 2 "Luis Donaldo Colosio Murrieta", Servicio de Cardiología, Ciudad Obregón, Sonora, México.
2. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Noroeste Hospital de Especialidades No. 2 "Luis Donaldo Colosio Murrieta", Servicio de Medicina Interna, Ciudad Obregón, Sonora, México.
3. Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora en Ciudad Obregón, Sonora, México.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Medico Familiar No.1 en Ciudad Obregón, Sonora, México.

***Autor de correspondencia:** Dr. Gustavo Inzunza-Cervantes

Blvd. Real del Arco, 220. Fraccionamiento Real del Arco, Cp 85150 Ciudad Obregón Sonora.

Correo electrónico: gusinzunza@live.com.mx Teléfono: +52 (66) 7191-9895

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v11.n4.008>

Recibido 24 de noviembre 2020, aceptado 25 de mayo 2021

RESUMEN

El síndrome de insuficiencia cardíaca es una entidad de alto impacto sanitario y social. Desencadenada por un desequilibrio entre el gasto cardíaco y las demandas del organismo, que durante las últimas décadas ha presentado grandes y constantes avances que hacen necesaria su frecuente revisión y análisis; su etiología es heterogénea, siendo la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica las principales causas; en su desarrollo se incluyen mecanismos fisiopatológicos que aún no han sido totalmente esclarecidos, las manifestaciones clínicas incluyen una constelación de síntomas inespecíficos ocasionados por alteraciones en la contractilidad miocárdica, el llenado ventricular o por consecuencia de los mecanismos de compensación; el abordaje diagnóstico parte de la sospecha clínica, apoyada en pruebas paraclínicas como la concentración sanguínea del péptido natriurético, estudios de radiodiagnóstico y ecocardiografía; el plan terapéutico se basa en la prevención y control de factores de riesgo, la modulación farmacológica de la actividad neurohormonal asociado al uso de dispositivos cardíacos implantables cuando sea necesario por la complejidad del caso. La presente revisión narrativa no sistemática tiene como objetivo describir y recopilar la información de investigaciones y publicaciones existentes acerca de esta patología cardiovascular, otorgando un enfoque teórico, clínico y terapéutico aplicable a los tres niveles de atención en salud.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, falla cardíaca, disfunción ventricular, fracción eyección reducida.

ABSTRACT

Heart failure syndrome is an entity with a high health and social impact. It is triggered by an imbalance between cardiac output and the demands of the organism, that during the last decades has presented great and constant advances that require frequent review and analysis; its etiology is heterogeneous, with arterial hypertension and ischemic heart disease the main causes; Its development includes pathophysiological mechanisms that have not yet been fully clarified. The clinical manifestations include a constellation of nonspecific symptoms caused by alterations in myocardial contractility, ventricular filling or as a consequence of compensation mechanisms; the diagnostic approach starts from the clinical suspicion, supported by paraclinical tests such as the blood concentration of the natriuretic peptide, radio-diagnostic studies and echocardiography; The therapeutic plan is based on the prevention and control of risk factors, the pharmacological modulation of neurohormonal activity associated with the use of implantable cardiac devices when necessary due to the complexity of the case. The present non-systematic narrative review aims to describe and compile the information from existing research and publications about this cardiovascular disease, providing a theoretical, clinical and therapeutic approach applicable to the three levels of health care.

Keywords: heart failure, heart failure, ventricular dysfunction, reduced ejection fraction.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida es una entidad de alto impacto socio-sanitario, de creciente prevalencia en los tres niveles de atención de salud, que ha presentado

grandes adelantos terapéuticos y diagnósticos en los últimos años, capaces de modificar el pronóstico, evolución y curso natural de la enfermedad, muchos de ellos aún no reflejados en las guías internacionales o nacionales situación que hacen necesaria su revisión y análisis.^{1,2}

Metodología: Se realizó una revisión narrativa no sistemática mediante una búsqueda bibliométrográfica acerca de los términos insuficiencia cardiaca crónica, falla cardiaca, tratamiento de la insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular, en bases de datos como: Elsevier, Pubmed, SciELO, Medline, Circulation, Journal of the American Medical Association entre otras, durante el período comprendido entre 2010 y 2020 en los idiomas inglés y español, seleccionado en diversas ocasiones estudio previos a esta fechas los cuales debido a su relevancia en el tema hicieron necesario su revisión particularmente en el apartado de estudios clínicos; el método de selección de artículos se basó en una minuciosa lectura de los títulos, resúmenes y textos completos de los documentos que tuvieran entre sus objetivos abordar definición, etiología, epidemiología, características clínicas, métodos diagnósticos y los tratamientos disponibles de la insuficiencia cardiaca crónica, así como de las comorbilidades concomitantes. Adicionalmente se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos para identificar los que no se hubieran encontrado en las bases de datos consultadas.

Antecedentes: La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos que incluye disnea, ortopnea, usualmente acompañado de signos como ingurgitación yugular, crepitantes pulmonares y edema, originado por una anomalía estructural o funcional del corazón que condiciona un fallo en el aporte del oxígeno necesario para los requerimientos

metabólicos de los tejidos periféricos,¹ lo que se traduce en un inadecuado gasto cardiaco o la necesidad de presiones intracardiacas de llenado elevadas.²

Epidemiología: Entidad clínica de alto impacto social y sanitario, asociada a altos índices de hospitalización, invalidez y mortalidad, con una prevalencia en países desarrollados del 4.2% de población adulta y llegando a más del 11.8% a partir de los 65 años.^{3,4} A nivel mundial afecta a 64.3 millones de personas, con una tasa de 1 a 9 casos por cada 1000 personas por año en países europeos.⁵ Asociándose a una tasa de mortalidad a 5 años del 56%.⁶

Clasificación. A través del tiempo la IC ha sido clasificada de diferentes formas;⁷ de acuerdo al tiempo de evolución (aguda o crónica); al lado del corazón afectado (derecha e izquierda o biventricular);⁸ la fracción de eyección del ventrículo izquierdo obtenida;⁹ la etiología de la disfunción cardíaca; las manifestaciones clínicas que predominan; el grado de control (clase NYHA I, II, III, IV);¹⁰ la clase funcional y los estados evolutivos (estadio A, B, C, D).¹¹

Modelos teóricos de la insuficiencia cardiaca crónica: A lo largo de los años la concepción de este síndrome ha evolucionado, describiéndose diferentes modelos teóricos que tratan de explicar su fisiopatología. Así en 1950, se concebía como un síndrome cardiaco y renal de tipo congestivo por la retención de agua y sal en exceso

debido a anomalías en el flujo sanguíneo renal.¹² A partir de 1970, el modelo hemodinámico asoció a la IC con un gasto cardíaco comprometido por anomalías en la capacidad de bombeo del corazón y una vasoconstricción periférica desproporcionada.¹³ Fue durante la década de 1990 que se hizo hincapié en el modelo de desregulación neurohormonal provocado por un

exceso de activación de mecanismos neurohormonales compensadores que perpetúan el daño cardíaco. Por último, se propuso un modelo biomecánico que consideraba la activación y progresión hormonal de forma crónica, que deja un cambio en la función cardíaca y remodelación de la pared ventricular.¹³ (ver Figura 1)

Figura 1. Modelos teóricos de la Insuficiencia cardíaca crónica: Esquema ilustrativo de los modelos sucesivos sobre la fisiopatología de la insuficiencia crónica; Modelo cardiorenal: modelo circulatorio, modelo neurohormonal, modelo biomecánico

Figura 1. MODELO CARDIORRENAL

Figura 2. MODELO HEMODINÁMICO

Figura 3. MODELO NEUROHORMONAL

Figura 4. MODELO BIOMECÁNICO

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca crónica: La ICC es un trastorno heterogéneo, crónico y progresivo con un origen no totalmente esclarecido.¹⁴ Iniciado después de una agresión al músculo cardíaco súbita o gradual, que independientemente de su intensidad pone en mar-

cha la activación sostenida de pseudomecanismos compensadores en un intento por mantener la integridad circulatoria, provocando a largo plazo efectos nocivos.^{15,16} (ver Figura 2)

Figura 2. Sistemas neurohormonales activados en la ICC.

El daño cardíaco inicial produce un bajo gasto, con liberación de catecolaminas y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que mejorará la contracción del corazón, el volumen sistólico y la perfusión de órganos vitales a expensas de una vasoconstricción, la retención de agua y sodio e incremento de la carga hemodinámica en busca de mantener un volumen sanguíneo circulante eficaz y compensando

temporalmente el problema: esta nueva situación de mayor volemia y por tanto mayor presión de llenado del corazón, es explicada por el mecanismo de Frank Starling en el cual al existir una mayor precarga (presión de llenado del ventrículo) se genera una mayor fuerza de contracción que incrementa el volumen de sangre expulsado del corazón mejorando el gasto cardíaco;^{7,12,13} en etapas tempranas estos mecanismos son eficaces, sin embargo; el exceso de activación a largo plazo generan la remodelación del músculo cardíaco con lesión de los miocitos (hipertrofia, necrosis y apoptosis), desarrollo de fibrosis, desensibilización adrenérgica y anomalías en el metabolismo energético del miocardio,¹⁷ que transforma y deteriora la estructura cardíaca conduciendo eventualmente a un círculo vicioso de empeoramiento.¹⁸ (Ver Figura 3)

Figura 3. Fisiopatología de la Insuficiencia cardíaca crónica: Esquema ilustrativo de la progresión crónica del síndrome de ICC

Etiología: Son diversas las enfermedades que pueden conducir a una ICC. Su reconocimiento tiene gran trascendencia.¹² De acuerdo a la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), se clasifica como ICC por un miocardio enfermo cuando presenta lesiones directas en el músculo cardíaco causantes de alteraciones funcionales y estructurales; en cambio, se denomina ICC secundaria a condiciones de carga anormales de presión o volumen.^{1, 19} (ver Tabla 1)

Tabla 1. Factores etiológicos de la Insuficiencia cardíaca crónica.

Causa	Ejemplo
Secundaria a miocardio enfermo	Cardiopatía isquémica Miocardiopatías tóxicas, infecciosas o carenciales Alteraciones metabólicas Hormonales o nutricionales (distiroidismo, acromegalia)
Secundaria a condiciones de carga anormales. Sobrecarga ventricular de presión	Estenosis aórtica y pulmonar Hipertensión arterial sistémica y pulmonar Coartación de aorta
Sobrecarga ventricular de Volumen	Insuficiencia aórtica y mitral Insuficiencia renal Sobrecarga de fluidos iatrogénica

Manifestaciones clínicas: se originan por alteraciones de la contracción del corazón, el llenado ventricular o como consecuencia de los mecanismos de compensación. Los síntomas y signos se pueden agrupar en alguno de los siguientes síndromes: disminución en la perfusión de los tejidos manifestado por fatiga, somnolencia, oliguria, nicturia, diaforésis, piel pálida, hipotensión y confusión mental: congestión pulmonar caracterizado por disnea, ortopnea o, taquipnea, ruidos crepitantes a la inspiración en ambos campos pulmonares; congestión sistémica manifestada por edema periférico, dolor epigástrico,

ingurgitación yugular, hepatomegalia y ascitis.^{8,20}

Diagnóstico; El abordaje diagnostico según la ESC y la Guía Canadiense se origina en la sospecha clínica en base a los antecedentes clínicos, síntomas de presentación o un electrocardiograma sugestivo de la enfermedad. Si uno de los elementos es anormal se debe determinar los Péptido Natriurético (PN) para identificar a los pacientes que requieren ecocardiografía que permita establecer o descartar el diagnóstico.^{1,9} existen diversos criterios diagnósticos dentro de los más conocidos se encuentran los criterios de Framingham ²¹ y los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) que incluyen la presencia de síntomas o signos de IC, evidencia de disfunción cardíaca por ecocardiografía o mejoría clínica después del tratamiento farmacológico.¹

Estudios clínicos. Además de la historia médica y una exploración física completa, la evaluación clínica de pacientes con IC debe de incluir una serie de pruebas adicionales, entre las que se incluyen variables de laboratorio, electrocardiografía, radiografía torácica y prueba de esfuerzo.²²

Biomarcadores (péptido natriurético): Son hormonas neuroendócrinas liberadas por el miocardio en respuesta a sobrecarga de presión, de volumen o daño miocárdico, siendo los tres tipos

más estudiados el péptido natriurético atrial (originado en las aurículas generalmente ante estímulos de distensión auricular), el péptido natriurético cerebral o tipo B (originado en los ventrículos en respuesta a sobrecarga de presión o volumen ventricular) y el péptido natriurético tipo C (originado en el endotelio vascular en respuesta a cizallamiento). De los cuales el péptido natriurético tipo B y su precursor pre-proBNP son los de mayor relevancia para la práctica clínica.^{1,7,15,17} Tres son los momentos clave en la IC donde tienen especial valor su cuantificación: durante el diagnóstico, el pronóstico y en la detección preclínica de insuficiencia cardíaca (tamizaje).^{23, 24,}

25

Electrocardiograma. Se recomienda realizar un electrocardiograma de forma sistemática junto al juicio clínico para descartar el diagnóstico, dado que en los pacientes con IC es poco probable no encontrar hallazgos anormales (Valor Predictivo Negativo de 98%), en consecuencia; orientará sobre la posible etiología y patologías asociadas.¹

Radiografía torácica: Permite valorar estructuras torácicas, la vasculatura pulmonar y la silueta cardíaca. Sin embargo; tiene poco uso en el proceso diagnóstico.¹

Ecocardiografía. Permite confirmar el diagnóstico y optimizar el tratamiento; cuantifica las alteraciones de la función sistólica y diastólica del

ventrículo izquierdo, el grosor de la pared muscular, la función valvular y el grado de hipertensión pulmonar. Aporta, además, una importante información pronóstica.^{1, 26}

Resonancia magnética cardíaca: técnica de radiodiagnóstico con mayor precisión para medir volumen, masa y la FEVI; es una alternativa de imagen cardíaca para pacientes con estudios ecocardiográficos no diagnósticos o patologías infiltrativas.⁹

Estudios clínicos adicionales. Son pruebas diagnósticas en la evaluación inicial del paciente con IC de nuevo diagnóstico que se utilizan para determinar si requiere tratamiento específico y detectar causas reversibles (tratables) y comorbilidades que interfieren con ésta. Se recomienda la medición de electrolitos séricos, hemograma sanguíneo, química sanguínea, perfil lipídico, perfil tiroideo, cinética de hierro y pruebas de función hepática.¹

Tratamiento no farmacológico. Se basa en el control de los factores de riesgo modificables, mediante cambios en el estilo de vida y autocuidado del propio paciente. Se recomienda la adherencia al tratamiento, cese del tabaquismo, actividad física aeróbica regular, vacunación antineumocócica y antigripal, reducción del peso en caso de sobrepeso u obesidad y evitar el consumo excesivo de alcohol.^{27,28}

Tratamiento farmacológico. El objetivo del tratamiento es de mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida, prevenir hospitalizaciones y reducir la mortalidad, mediante la corrección de variaciones hemodinámicas, la modulación neurohormonal, retraso en el deterioro de la función cardíaca y remodelado de la estructura ventricular, para ello se requerirá el uso de múltiples fármacos los cuales en su conjunto son concebidos por las guías como tratamiento médico óptimo, el cual debe ajustarse a las dosis objetivos o bien a las dosis máximas toleradas, realizando su titulación conforme el estado clínico del paciente, buscando lograr dentro de los 3 a 6 meses posteriores al diagnóstico inicial de insuficiencia cardíaca ^{1, 29, 30, 31} (Ver Figura 4)

Figura 4. Panorama general de ICC; desarrollo, progresión y estrategias terapéuticas.

Figura: Desarrollo y progresión de ICC

El tratamiento farmacológico tradicional de la IC con FEVI reducida consiste del uso de una triple terapia que incluye la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II) si el paciente es intolerante a los IECA, un bloqueador beta adrenérgico y un inhibidor de la aldosterona sumado a algún diurético en caso de síntomas congestivos.^{23,32,33} manteniendo monitorización de los síntomas en base a su clase funcional (CF) de acuerdo a la escala propuesta por la New York Heart Association (NYHA). En aquellos pacientes con CF I mantener tratamiento establecido, CF II-IV con Frecuencia cardíaca >70 latidos realizar modificación terapéutica agregando Ivabradina, o realizar cambio de IECA por ARA II o alguna inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI) y CF II-IV con FC <70 latidos realizar modificación terapéutica con el cambio de IECA por ARA II o ARNI. ^{9,34}

Sin embargo, estudios recientes enfocan el empleo inicial de cuatro agentes farmacológicos de manera rutinaria: un betabloqueante, antagonistas de la aldosterona, un inhibidor de SGLT2 y un ARNI. ^{31,35} **figura 6**

Recomendaciones farmacológicas.

a) **Betabloqueadores.** Fármacos que frenan la hiperactividad crónica del sistema nervioso mediante la reducción de la frecuencia cardíaca y una optimización de la relajación ventricular.³⁶ disminuyendo la morbilidad en pacientes con IC de FEVI reducida, dentro de los agentes recomendados se encuentran: carvedilol, bisoprolol, metoprolol y nebivolol y se recomiendan para la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática con historia de infarto del miocardio.^{1,37}

b) **Vasodilatadores.** Tratamiento que reduce de la vasoconstricción periférica desproporcionada, actuando sobre el componente vascular al producir dilatación venosa (reducción de la precarga) y/o arterial (reducción de la poscarga) provocando un aumento del gasto cardíaco.^{38,39,40} Se recomienda añadir al tratamiento óptimo en pacientes de raza afroamericana que presenten IC avanzada con FEVI reducida o en sujetos que no toleren un IECA, ARA II o ARNI. Dentro de los fármacos de este tipo recomendados se encuentran: la hidralazina y el dinitrato de isosorbide.¹

c) **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).** Estos fármacos reducen los mecanismos de hipertrofia y fibrosis miocárdica.³⁶ Se recomienda su uso en caso de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática con o sin historia de infarto del miocardio

para prevenir o retrasar la aparición de la IC y prolongar la vida, así como en pacientes sintomáticos con IC con FEVI reducida siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia al tratamiento. Dentro de estos fármacos se encuentran el enalapril, el captopril.¹

d) **Fármacos antagonistas de los receptores de la Angiotensina II.** Bloquean el exceso de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona al ligarse al receptor ATI y bloquear los efectos biológicos de la angiotensina II.⁴¹ Se recomienda su uso en pacientes con IC crónica intolerante a los IECA. Dentro de estos fármacos se encuentran: el losartan y el telmisartan.¹

e) **Antagonistas de la aldosterona (AA):** Reducen la hipertrofia y la fibrosis del corazón tras el bloqueo de los receptores para la aldosterona.³⁶ Disminuyen la mortalidad y las hospitalizaciones por IC, mejorando la calidad de vida y los parámetros de disfunción diastólica, especialmente con el uso de Espironolactona y Eplerenona.⁴² Se recomienda su uso en IC con FEVI sintomática a pesar del tratamiento con un IECA más un bloqueador beta adrenérgico. Además de los casos con IC sintomática posterior a infarto al miocardio con FEVI <40%.¹

f) **Inhibidores del receptor de la angiotensina y neprilisina (ARNI).** Incluye fármacos como sacubitrilo-valsartan que reducen el exceso de estimulación hormonal y la vasoconstricción

ción mediante la degradación de péptidos vasoactivos, la retención de sodio y agua, y la disminución de la hipertrofia miocárdica.^{43,44} Se recomienda su uso en caso de reemplazo de un IECA en enfermos con IC con FEVI reducida, sintomáticos y que hayan tolerado el uso previo de un IECA o ARA II.^{1,45}

g) **Inhibidores de los canales IF.** La Ivabradina es el representante de este tipo de fármacos que produce bradicardia al actuar directamente en el nodo sinusal, aumentando el tiempo de diástole, disminuyendo el consumo miocárdico de oxígeno y mejorando la eficiencia ventricular al retrasar la disfunción endotelial.^{46,47} Se recomienda en enfermos sintomáticos, con ritmo sinusal y una frecuencia cardiaca >70 latidos por minuto, después de dosis máximas toleradas de un IECA, un bloqueador beta adrenérgico y antagonistas de la aldosterona (AA).¹

h) **Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2).** El mecanismo de acción farmacológica en la ICC no está bien esclarecido, las teorías más aceptadas postulan que ejerce acciones hemodinámicas diuréticas (reducción de la precarga y poscarga), mejora en el metabolismo energético cardiaco y reducción directa de la masa miocárdica.⁴⁸ Se recomienda en pacientes con falla cardiaca, fracción de eyección < 40% con o sin Diabetes Mellitus. El fármaco recomendado es la Dapaglifozina.⁴⁵

i) **Digitalicos.** La Digoxina es el principal fármaco de este grupo. Mejora la sintomatología y la clase funcional de pacientes con IC, ya que tiene la capacidad de aumentar la FEVI, disminuir la frecuencia cardiaca y el flujo sanguíneo, provocando con esto un descenso de las resistencias vasculares y vasodilatación. Se recomienda en casos de IC con FEVI reducida con ritmo sinusal, sintomática y en caso de una IC con FEVI reducida y fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida sin otras opciones terapéuticas.^{1,49}

j) **Diuréticos.** Son fármacos con capacidad de inducir diuresis y natriuresis. Se utilizan para lograr y mantener un volumen sanguíneo adecuado.^{50,51} El fármaco más representativo de este grupo es la Furosemide que disminuye los signos y síntomas de congestión vascular.^{1,52}

Tratamiento con dispositivos implantables.

Desfibrilador cardioversor implantable (DAI).

Diversos estudios han reportado la asociación entre IC con FEVI reducida y muerte súbita, a menudo debido a una arritmia ventricular, situación que ha llevado a la utilización del DAI.⁵³ Se recomienda implantar un DAI en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (FEVI $\leq$ 30%) de origen isquémico, tras un mínimo de 40 días después de ocurrido en infarto agudo al miocardio o en pacientes con miocardiopatía dilatada asintomática de origen no isquémico (FEVI $\leq$ 30%) que recibe un tratamiento médico óptimo.¹

Terapia de resincronización cardíaca (TRC).

Estrategia terapéutica utilizada en la IC con FEVI reducida que corrige los trastornos de la conducción intra-ventricular, restableciendo la sincronía ventricular y auriculo-ventricular mejorando el remodelado reverso y la función diastólica, lo que disminuye los síntomas y la mortalidad.⁵⁴ Se recomienda en casos de una IC sintomática, con FEVI <35%, ritmo sinusal y bloqueo completo de rama izquierda con duración del QRS 130 ms a pesar del tratamiento médico óptimo.^{1,55}

Comorbilidades concomitantes con ICC: La ICC podría ser concebida como una condición sistémica que afecta y se ve afectada por varios órganos coexistiendo con otras comorbilidades (diabetes, insuficiencia renal crónica, enfermedades pulmonares, obesidad, apnea del sueño, hipertensión y fibrilación auricular), dando como resultado una relación bidireccional entre los síntomas cardiovasculares y de otros sistemas.^{56,57}

Fibrilación auricular en la insuficiencia cardíaca crónica; coexisten en más del 50% de los casos, asociándose con un aumento del riesgo cardiovascular, deterioro de la función ventricular y deterioro clínico, considerándose por ello un ciclo electromecánico vicioso.^{58,59} Actualmente no existe un consenso sobre la mejor forma de tratar la fibrilación auricular con ICC. Sin embargo, se recomienda lo siguiente: El control de la frecuencia cardíaca y del ritmo se consideran igualmente efectivos; se recomienda control del

ritmo cardíaco agresivo solo en pacientes altamente sintomáticos a pesar del control de la frecuencia cardíaca; se recomienda el uso de la Amiodarona y la Dofetilida para el control del ritmo sinusal; se recomienda ablación con catéter como terapia de segunda línea a menos que sea la preferencia inicial del paciente; es recomendable evaluar el riesgo tromboembólico en todos los casos.^{60,61,62}

La anemia en la ICC: se asocia al deterioro clínico, reingresos hospitalarios y disminución de la supervivencia, desencadena cambios en la estructura y función cardíaca, provoca activación del sistema neurohormonal y disminución de la clase funcional; su desarrollo está relacionado a la hipoperfusión sistémica, la reducción del filtrado glomerular, a alteraciones en la producción de eritropoyetina y hemodilución; siendo su principal etiología la deficiencia de hierro.^{63,64} Para lo cual se recomienda, el uso de hierro intravenoso (carboximaltosa férrica) para pacientes en clase funcional NYHA II-III, con ferritina menor a 100 ng/mL y Ferritina en el rango de 101 a 300 ng/mL si la saturación de transferrina es menor a 20.¹

Diabetes Mellitus en la ICC; presenta un vínculo fisiopatológico complejo y multifactorial, implicándose además de la afección coronaria, un daño miocárdico por glucotoxicidad, disfunción microvascular, alteraciones funcionales en el miocito y una disposición alterada del colágeno, condicionante de cambios estructurales y funcionales.^{65,66} En este contexto fisiopatológico

se han diseñado terapias como los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (SGLT2) con un efecto glucosúrico que trae consigo natriuresis, pérdida de peso, reducción de la presión arterial, aumento del hematocrito, efectos beneficiosos en la insuficiencia cardiaca.⁽⁶⁷⁾ Se ha recomendado lo siguiente para el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (SGLT2):⁴⁵ utilizar SGLT2 en pacientes con DM y enfermedad cardiovascular, para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte; utilizar Dapaglifozina en mayores de 50 años, diabéticos con factores de riesgo adicionales para IC y reducir el riesgo de hospitalizaciones; utilizar Canaglifozina en mayores de 30 años, diabéticos con macro albuminuria para reducir hospitalizaciones por IC y progresión de la enfermedad renal; utilizar Dapaglifozina con IC y FEVI <40% con o sin diabetes.¹

Insuficiencia renal crónica asociada a la ICC; existe una interacción bidireccional entre el corazón y la disfunción renal.^{68,69} que ha llevado el desarrollo de clasificaciones como el síndrome cardio-renal, en un esfuerzo por unificar y comprender la asociación entre los dos órganos.⁷⁰ Existe escasa evidencia del tratamiento en pacientes con ICC y disfunción renal crónica en estadios avanzados; consecuencia de la exclusión de pacientes renales en estadios terminales de ensayos terapéuticos.^{71,72} Para lo cual, se recomienda la dosificación farmacológica en base a la filtración glomerular, individualizar el tratamiento con IECA, ARAII o AA, monitorización

electrolítica y de la función renal, considerando restricciones de la terapia renal de reemplazo acorde al valor de la FEVI.^{58,71,73}

Conclusiones:

La insuficiencia cardiaca con fracciones de eyección reducida es una entidad de alto impacto social y sanitario que ha presentado grandes avances diagnósticos y terapéuticos en las últimas décadas, producto de un mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de esta enfermedad; llevando con ello al empleo de tratamientos más eficaces enfocados en la modulación farmacológica de la actividad neurohormonal y la utilización de dispositivos implantables, reducido su mortalidad y mejorando la calidad de vida; así mismo, se han establecido estrategias preventivas y algoritmos diagnósticos más específicos a partir del empleo de biomarcadores y estudios ecocardiográficos. No obstante, aún existen múltiples lagunas en el conocimiento de esta patología que requieren de seguir investigándose.

Agradecimientos; Los autores agradecen al Dr. Padilla médico especialista en cardiología y al Dr. Félix médico residente de cardiología en el Centro Médico Nacional del Noroeste Hospital de Especialidades No. 2 “Luis Donald Colosio Murrieta”, Ciudad Obregón, Sonora, México.

Referencias

1. Ponikowski P, Voors AA, D Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Unido R, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(12):214.
2. Guía de Práctica clínica de México. Prevención, Diagnóstico Y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica Adultos en los tres niveles de atención. Secr Salud, CENETEC. 2015;
3. Alcaraz A, Matta G, Chaparro M, Soto N. América Latina : Carga de enfermedad de la insuficiencia cardíaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Española Cardiol*. 2019;69(11):1051–60.
4. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1095–104.
5. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;7–9.
6. Savarese G LL. Pharmacological Therapy Nitrates as a Treatment of Acute Heart Failure Pharmacological Therapy. *Card Fail Rev*. 2016;3 (1)(1):7–11.
7. Brahmbhatt DH, Cowie MR. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine (Baltimore)* 2018;46(10):587–93.
8. Berty H. Insuficiencia cardíaca, revisión y aspectos básicos que debemos conocer. *Intramed*. 2016;5(2):1–12.
9. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342–433.
10. Mangini S, Pires PV, Braga FGM, Bacal F. Decompensated heart failure. *Einstein (São Paulo)* 2013 Sep;11(3):383–91.
11. Barisani JL. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Argent Cardiol*. 2010;78(2):166–81.
12. Johnson FL. Pathophysiology and Etiology of Heart Failure. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):9–19.
13. E. Louridas G, G. Lourida K. Systems Biology and Biomechanical Model of Heart Failure. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(3):220–30.
14. Ramani G V., Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: Contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(2):180–95.
15. Philip AL, Kalra PR. Neurohumoral activation in heart failure and the implications for treatment. *Br J Cardiol*. 2016;23(1):S1–16.
16. Han SW, Ryu KH. Renal dysfunction in acute heart failure. *Korean Circ J*. 2011;41(10):565–74.
17. Liu T, Song D, Dong J, Zhu P, Liu J, Liu W, et al. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure. *Front Physiol*. 2017;8(APR):1–13.
18. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365–71.
19. Manfredi J. Cardiomiopatía diabética. *Rev Uruguay Cardiol*. 2017;32(3):264–76.

20. Albakri A. Low-output heart failure: A review of clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management methods. *Clin Med Investig.* 2019;4(1):1–11.
21. Villar R, Meijide-Míguez H, Castelo Corral L, Mena de Cea Á, Serrano J, Vares González M, et al. Escalas en medicina interna: cardiología. *Galicia Clínica.* 2010;71(1):31–6.
22. SM. Dunlay VLR. Understanding the Epidemiology of Heart Failure: Past, Present, Future. *Curr Hear Fail Rep.* 2014;11(4):404–15.
23. Yancy C, Jessup C C V. Clinical Practice Guideline : Focused Update 2017 ACC / AHA / HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Pract. *J Card Fail.* 2017;23(8):628–51.
24. Real J, Cowles E, Wierzbicki AS. Chronic heart failure in adults: Summary of updated NICE guidance. *Br Med J.* 2018;362(24):1–7.
25. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *Circulation.* 2017;136(6):e137–61.
26. Cubero JS, Rivera LA, Pereira R, Silva L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(li):86–95.
27. CADIME. Insuficiencia cardíaca crónica en atención primaria. *Boletín Ter Andaluz.* 2016;31(4):1–18.
28. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Hear Lung Circ.* 2018;27(10):1123–208.
29. Porcile¹ R, Zúñiga Infantas² MT, Levín³ R, Pérez Baztarrica⁴ G, Salvaggio⁵ F, Botbol⁶ LA. Remodelación inversa del miocardio y reducción de marcadores inflamatorios en pacientes con insuficiencia cardíaca tratada con sacubitrilo/valsartán. *Insufic cardíaca* 2006;13(3):104–9.
30. Ramirez A, Ramire Y, Lopez L GD. Nueva era en la Insuficiencia Cardíaca con la introducción de los inhibidores de la enzima nepril-sina (LCZ696). *InvestMedicoquir.* 2018;10(1)(2018):118–34.
31. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772–810.
32. Von T, Kotecha D, Atar D HI. Neurohormonal Blockade in Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):19–24.
33. Komajda M. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca. ¿Qué hay de nuevo? *Rev Uruguaya Cardiol* 2017;32:312–20.
34. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(21):2756–68.
35. Bauersachs J. Heart failure drug treatment : the fantastic four. 2021;681–3.
36. Manzano DL, Franco ÁG. Insuficiencia cardíaca con función preservada. Revisión del

- tema y comunicación de la experiencia española. *Rev Uruguaya Cardiol.* 2017;32(3):341–57.
37. Jaramillo C, Gómez E, Hernández E, Saldarriaga C, Flórez N, Buitrago R, et al. Definición, etiología, clasificación y epidemiología. Consenso Colombiano para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. 2014. 7–9 p.
38. Ziaeian B, Fonarow GC, Heidenreich PA. Clinical Effectiveness of Hydralazine–Isosorbide Dinitrate in African-American Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;5(9):632–9.
39. Cole RT, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V., Gheorghiade M, Quyyumi A, Yancy C, et al. Hydralazine and isosorbide dinitrate in heart failure: Historical perspective, mechanisms, and future directions. *Circulation.* 2011;123(21):2414–22.
40. Brewster LM. Underuse of hydralazine and isosorbide dinitrate for heart failure in patients of African ancestry: a cross-European survey. *Eur Soc Cardiol Hear Fail J.* 2019;6(3):487–98.
41. Pérez FC, Montero FR. Antagonistas neurohormonales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. *Med Leg Costa Rica.* 2013;30(1):129–33.
42. Pandey A, Garg S, Matulevicius SA, Shah AM, Garg J, Drazner MH, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiac structure and function in patients with diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis and systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10):1–12.
43. Wills B, Prada LP. Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI): una alternativa en los pacientes con falla cardíaca. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(2):120–7.
44. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004.
45. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020;36(2):159–69.
46. Guzmán EG, Tejero MÁ, Luís J, Navero P. Preguntas y respuestas Tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca pediátrica Current treatment of heart failure in paediatrics. *c a r d i o c o r e.* 2013;48 (1)(1):12–6.
47. Badu-Boateng C, Jennings R, Hammersley D. The therapeutic role of ivabradine in heart failure. *Ther Adv Chronic Dis J.* 2018;9(11):199–207.
48. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008.
49. Figueiredo EL, Machado FP. Los roles de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca una revisión. *Insufic Card.* 2010;5(2):65–71.
50. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137–55.
51. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet.* 2019;393(10175):1034–44.

52. Casu G MP. Diuretic Therapy in Heart Failure – Current Approaches. *Eur Cardiol Rev.* 2015;10 (1):42–7.
53. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med.* 2017;377(1):41–51.
54. Freire DD, Rivara Á, Agorrod V. Dispositivos implantables en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Más de 30 años de demostrada eficacia terapéutica. *Rev Uruguaya Cardiol.* 2018;33(1):29–42.
55. Tan TC, Sindone AP, Denniss AR. Cardiac Electronic Implantable Devices in the Treatment of Heart Failure. *Hear Lung Circ.* 2012;21(6–7):338–51.
56. Iyngkaran P, Majoni W, Cass A, Sanders P, Ronco C, Brady S, et al. Northern Territory Perspectives on Heart Failure with Comorbidities - Understanding Trial Validity and Exploring Collaborative Opportunities to Broaden the Evidence Base. *Hear Lung Circ.* 2015;24(6):536–43.
57. Triposkiadis F, Starling RC, Boudoulas H, Giamouzis G, Butler JJ. The cardiorenal syndrome in heart failure: Cardiac? renal? syndrome? *Heart Fail Rev.* 2012;17(3):355–66.
58. Andrade DR, Pérez V, Silvera G. Manejo de las comorbilidades en insuficiencia cardíaca. *Rev Uruguaya Cardiol.* 2018;33(1):57–70.
59. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: What should we do? *Eur Heart J.* 2015;36(46):3250–7.
60. Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;135(16):1547–63.
61. Baher A, Marrouche NF. Treatment of atrial fibrillation in patients with co-existing heart failure and reduced ejection fraction: Time to revisit the management guidelines? *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2018;7(2):91–4.
62. Agewall S, Camm J, Barón Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Española Cardiol.* 2017;70(1):50.e1-50.e84.
63. Bichara VM. Anemia como um indicador de pronóstico na insuficiência cardíaca. *Insufic Card.* 2016;11(2):68–77.
64. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Hear Fail.* 2019;7(1):36–46.
65. Drozd M, Kearney MT. Diabetes mellitus and heart failure: A deadly duo. *J Thorac Dis.* 2017;9(1):16–8.
66. Vera NC, Estany ER, Ruiz MA. Miocardiopatía Diabética , lo que hoy conocemos. *Rev Cuba Cardiol y Cirugía Cardiovasc.* 2018;24(1):80–104.
67. Fornieri MV. Cardiomiopatía diabética: entidad poco conocida y el impacto terapéutico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el miocardio diabetico. *Rev Clínica la Esc Med UCR–HSJD.* 2019;9(1):11–27.
68. Iyngkaran P, Liew D, Neil C, Driscoll A, Marwick TH, Hare DL. Moving From Heart Failure Guidelines to Clinical Practice: Gaps Contributing to Readmissions in Patients With Multiple Comorbidities and Older Age. *Clin Med Insights Cardiol.* 2018;12:1–13.
69. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: Things are seldom what they seem. *Eur Heart J.* 2014;35(7):416–8.

70. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, Von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: Epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(10):610–23.
71. Górriz JL, Rico MG, Nuñez J. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en el paciente con insuficiencia renal avanzada. *Rev Española Cardiol Supl.* 2019;18:31–9.
72. Damman K, Tang WHW, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: Practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(9):853–71.
73. Guías de Practica Clínica. Tratamiento sustitutivo de la función renal. Diálisis y Hemodiálisis en la insuficiencia renal crónica. *Secr Salud.* 2014;1:7–59.
74. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–24.
75. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–57.
76. Ip J, Kantipudi S, Khasnis A, Virk IS, Khan S. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Cardiac-Resynchronization Therapy With or Without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *Congest Hear Fail.* 2004;10(5):257–8.
77. Inparys F, Universitaire CH, Hospital H, VauCHU, Hospital D, San O, et al. Biventricular Pacing Patients with Heart Failure and and Interventricular Conditionelay Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients With Heart Failure and Intraventricular Conduction. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873–80.
78. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
79. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2004 Nov 11;351(20):2049–57.
80. Schinzari F, Tesauro M, Veneziani A, Mores N, Di Daniele N, Cardillo C. Favorable Vascular Actions of Angiotensin-(1-7) in Human Obesity. *Hypertension.* 2018;71(1):185–91.
81. Jason D. Morrow, M.D., Gary R. Margolies, M.D., Jerry Rowland, B.S., L. Jackson Roberts, II MD. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at University of Maryland, Baltimore on January 21, 2014. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303–10.
82. Pablo A. Olavegogeoascoechea. De la evidencia a la práctica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Argentina Med.* 2017;5(2):132–3.
83. Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., Solimano, A., and Tim W. New England Journal NFL.pdf. *N Engl J Med.* 2003;1695–702.
84. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *Surv Anesthesiol.* 2000;44(3):182.
85. England TN. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525–33.

86. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. 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;362(9377):7–13.
87. Ghali JK, Piña IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC. Metoprolol CR/XL in Female Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2002 Apr 2;105(13):1585–91.
88. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study - ELITE II. *J Card Fail*. 1999;5(2):146–54.
89. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1493–7.
90. Ruddy. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429–35.
91. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
92. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875–85.
93. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(1):20–3.
94. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2667–77.
95. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417–27.
96. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307–18.
97. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436–48