

TEMA DE REVISIÓN

INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCION DE EYECCION REDUCIDA

DR. JORGE ALAYO PAREDES*

DEFINICION

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (dificultad para respirar, fatiga, acompañado por signos presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edemas periféricos (tobillos) causado por anomalías cardíacas funcionales y/o estructurales, resultando en reducción del rendimiento cardíaco y/o aumento de la presión intracardiaca al reposo o durante el ejercicio para satisfacer adecuadamente los tejidos (1).

Según los últimos lineamientos de la sociedad europea de cardiología (ESC-2016) (1) estos clasifican a la IC en: IC con fracción de eyección preservada (ICFEP), IC con FE rango medio (ICFEmr), e IC con FE reducida (ICFER) (Tabla 1).

La prevalencia de la IC es 1-2%, aumenta a más de 10% en personas mayores de 70 años de edad. La proporción de pacientes con ICFEP varía entre 22-73% dependiendo del estado clínico, la edad, el sexo, e infarto de miocardio (IMA) previos, etc. En comparación

a la ICFEP son personas mayores, frecuentemente mujeres con historia de hipertensión arterial (HTA) y fibrilación auricular (FA), con menor historia de IMA (1). El término de IC "avanzada" se usa para referirse a síntomas severos, descompensación recurrente de la IC y disfunción cardíaca severa.

En un meta análisis de más de 25,000 pacientes seguidos por 7.9 años se halló un riesgo absoluto de progresión a IC en 8.4/100 personas-año para pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (VI) asintomática, 2.8/100 personas-año para los pacientes con disfunción diastólica de VI asintomática, y 1.04 en personas sin evidencias de disfunción cardíaca. Cuando se ajustó el riesgo relativo de IC para disfunción sistólica asintomática ventricular izquierda (DSAVI) fue 4.6 y para disfunción diastólica asintomática de ventrículo izquierdo (DDAVI) fue 1.7. En conclusión, La DSAVI y DDAVI se asocian a un riesgo sustancial de incidencia de IC indicando una intervención efectiva necesaria en el desarrollo de esos estadios (2).

Tabla 1: Definición de IC preservada (ICFEP), IC intermedia (ICFEmr) y IC reducida (ICFER)

Tipo de IC	ICFER	ICFEmr	ICFEP
criterio	1: síntomas y signos pueden no estar presentes en estadios tempranos (en ICFEP) y en tratados con diuréticos.	Síntomas y signos pueden no estar presentes en estadios tempranos (en ICFEP) y en tratados con diuréticos.	Síntomas y signos pueden no estar presentes en estadios tempranos (en ICFEP) y en tratados con diuréticos.
	2: FEVI <40%	FEVI 40-49%	FEVI >50%
	3.---	1. Péptidos natriuréticos elevados (>35 pg/ml y/o proBNP > 125 pg/mL) 2. un criterio adicional: -enfermedad cardíaca estructural (HVI, dilatación de AI) -disfunción diastólica.	1. Péptidos natriuréticos elevados >35 pg/ml y/o proBNP > 125 pg/mL 2. un criterio adicional: -enfermedad cardíaca estructural (VI-Normal, HVI, dilatación de AI) -disfunción diastólica.

(*): Cardiólogo del Hospital Regional Docente de Trujillo
Profesor principal de Medicina - Universidad Nacional de Trujillo.
Miembro de la Sociedad Peruana de Cardiología.
Past Presidente de la Filial Trujillo - Sociedad Peruana de Cardiología

FISIOPATOLOGIA

La anomalía cardíaca primaria en ICFER son el agrandamiento de las cámaras cardíacas debido al remodelamiento cardíaco, débil contracción (inotropismo deficiente), aumento en la presión de llenado (precarga), y aumento en la resistencia periférica (pos carga), llevando a inadecuado rendimiento cardíaco en reposo o en ejercicio. Esas presiones intracardíacas elevadas pueden causar congestión pulmonar y periférica (67).

En la ICFER diversas etiologías o factores de riesgo (figura 2.1a) llevan a activación del sistema neuro hormonal y remodelamiento ventricular que progresa a mortalidad y morbilidad cardiovascular CV (figura 1). Luego de producido el daño inicial ocurre sobrecarga de volumen y de presión, llevando a disminución

del gasto cardíaco, y activación de los mecanismos compensatorios y después aparece la IC (figura 2.2) (3). La activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) por acción de la angiotensina II sobre el receptor AT1 produce: vasoconstricción arterial con aumento de la presión arterial (PA), del tono simpático, de la aldosterona, y fibrosis e hipertrofia miocárdica; y la activación del sistema nervioso simpático (SNS) por medio de la norepinefrina y norepinefrina sobre los receptores α_1, β_1 y β_2 producen vasoconstricción arterial con el consiguiente aumento de la actividad del SRAA, aumento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la vasopresina, y también hay activación del sistema de péptidos natriuréticos (SPN) produciendo vasodilatación arterial con la consiguiente reducción de la presión arterial, del tono simpático, de la vasopresina, la aldosterona, la fibrosis, hipertrofia, y diuresis/natriuresis.

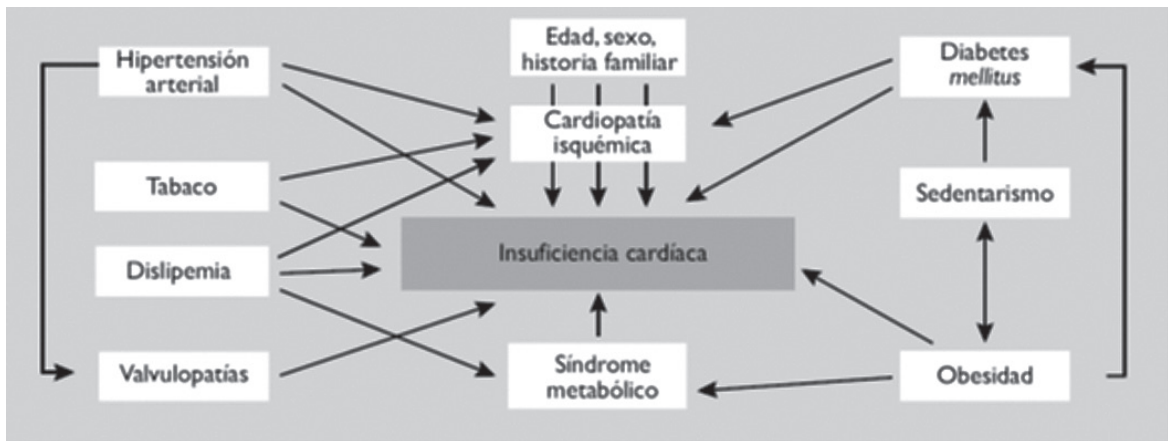


Figura 2.1: Factores de riesgo que llevan a insuficiencia cardíaca.



Figura 2.2: Fisiopatología de IC (adaptado de Kasper D, et al. Harrison: Principios de Medicina interna, 2015).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la ICfEP, ICfEm, e ICfER implica historia clínica, examen físico y exámenes diversos como electrocardiograma (EKG), ecocardiograma (ECO), análisis de sangre como péptido natriuretico (PN) (Figura 2.3). El cuadro clínico es similar en las tres formas de IC (1).

a) Síntomas típicos: Dificultad para respirar, ortopnea, disnea nocturna paroxística (DNP), intolerancia al ejercicio, edema de tobillos; y menos típicos: tos nocturna, jadeo, hiporexia, palpitaciones, depresión, confusión, síncope.

Signos más específicos: presión venosa yugular elevada, reflujo hepato-yugular presente, tercer ruido (ruido de galope), impulso apical orientado a la izquierda; menos específicos: ganancia de peso (más de 2 kg/semana), caquexia, edema periférico, soplo cardiaco, edema periférico, crepitantes pulmonares, derrame pleural, taquicardia, hepatomegalia, ascitis, extremidades frías,

oliguria.

Según Framingham estos signos y síntomas lo clasifican en mayores y menores. El diagnóstico de IC se base en 2 criterios mayores y menor, o un criterio mayor y 2 menores, o 3 menores (4) (Tabla 2).

Tabla 2:

Criterios mayores:	Criterios menores:
- Disnea nocturna paroxística (DNP)	- edema de miembros inferiores
- Ortopnea	- tos nocturna
- Ingurgitación yugular presente	- disnea de esfuerzo
- crepitantes pulmonares	- Hepatomegalia
- tercer ruido/galope	- derrame pleural
- cardiomegalia en rayos X de tórax	- Frecuencia cardiaca > 120 lpm
- edema agudo de pulmón	- Pérdida de peso > 4.5 kg en 5 días/tto.

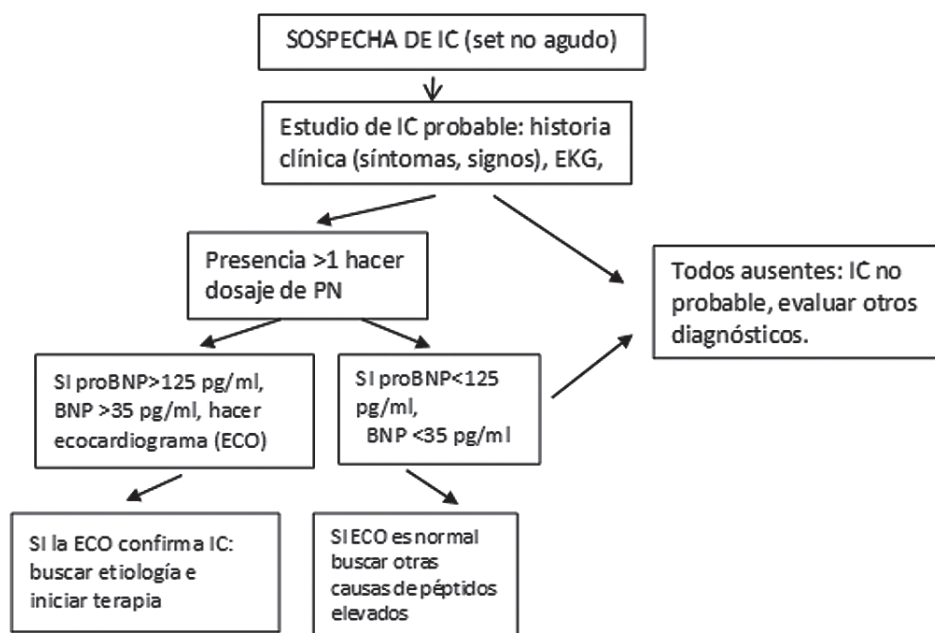


Figura 2.3: Algoritmo para el diagnóstico de IC en el estado no agudo (1).

Leyenda: IC (insuficiencia cardiaca), EKG(electrocardiograma), PN(péptido natriuretico), BNP(péptido natriuretico cerebral), ECO (ecocardiograma).

b) La concentración plasmática del péptido natriurético (PNs) puede ser usada en el diagnóstico inicial de la IC, si es normal es probable que el paciente no tenga IC. Por lo tanto, se recomienda para excluir la IC, pero no para establecer el diagnóstico (5).

c) En EKG anormal aumenta la posibilidad del diagnóstico de IC, este una sensibilidad de 89% con baja especificidad, si es normal aleja la posibilidad (6, 7). El EKG puede revelar anomalías como hipertrofia ventricular izquierda (HVI), FA. Por lo tanto, el uso rutinario del EKG es recomendado para excluir IC (1).

d) El ecocardiograma (ECO) en la IC (8), es un test útil que provee información estructural, funcional y hemodinámica del corazón (1). Puede revelar aumento del índice de volumen de aurícula izquierda (AI) > 34 ml/m² o índice de masa VI > 115 g/m² para varones y > 95 g/m² para mujeres, una relación en ECO tisular E/e' > 13 en el septum y < 9 cm/s en la pared lateral indican disfunción sistólica de VI. La ECO tratoracica es el metodo de eleccion para estudiar la funcion sistolica y diastolica de ambos ventriculos, estimar la presión arterial pulmonar (PAP), el TAPSE de la válvula tricúspide (< 17 mm indica disfunción de VD) (9).

La presión arterial sistólica pulmonar (PASP) se deriva del registro máximo del jet de insuficiencia tricúspide, el gradiente sistólico tricúspideo, la estimación de la presión auricular derecha en base al tamaño de la vena cava inferior y su colapso respiratorio por ecocardiografía doppler.

La ECO trasesofágico (ETE) no es necesario como estudio de rutina; sin embargo, puede ser útil en sospecha de endocarditis infecciosa, enfermedades cardíacas congénitas, exclusión de trombo intracavitario de AI en pacientes que requieren cardioversión eléctrica (1).

e) Los rayos X de tórax, pueden mostrar congestión venosa o edema intersticial sobre todo en fase aguda, cardiomegalia como expresión de disfunción VI significativa (10).

f) La resonancia magnética cardíaca (RMC) es la meta estándar para medir volúmenes cardíacos, masa y fracción de eyección (FE) en ambos ventrículos, y es el método de elección en pacientes con enfermedades cardíacas congénitas complejas (IC) (11).

TRATAMIENTO

Las metas del tratamiento farmacológico de la IC son mejorar/aliviar los síntomas, mejorar la capacidad del ejercicio y calidad de vida, reducir/prevenir las hospitalizaciones y reducir la mortalidad y prolongar la vida (tabla 2.3 y 2.4) (1).

En pacientes con IC crónica la mortalidad y morbilidad quedan altas a pesar de las evidencias del tratamiento contemporáneo con inhibidores del sistema renina

angiotensina (ISRAA) como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) y bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA-II), los beta-bloqueadores (BBs), y antagonistas de receptor de la aldosterona (MRAs) (figura 2.4).

Los IECAs han demostrado reducir mortalidad y morbilidad en pacientes con ICFER (12,13). También son recomendados en disfunción sistólica VI asintomática para reducir el riesgo de desarrollar IC, hospitalización y muerte. Los ARA-II son recomendados como alternativa en pacientes que no toleran a los IECA. Estudios mostraron reducción de mortalidad CV (candesartan), y redujo hospitalización en ICFER (valsartan).

Las guías de la ESC dicen que la terapia médica óptima en pacientes con ICFER y clase funcional NYHA $> II$ debe incluir 3 clases de antagonistas neuro humorales (IECA/ARA-II, B-bloqueadores, y MRA más diuréticos) (1) (Figura 2.4). La base de la terapia de la ICFER es el bloqueo neuro hormonal (titulados a altas dosis dan mejores resultados que a bajas dosis) siendo de primera línea los IECA/ARA-II para reducir la activación del SRAA, y los BB para reducir los efectos adrenérgicos sobre el corazón y por lo tanto la frecuencia cardíaca.

Tabla 3: drogas usadas en ICFER (o pos infarto de miocardio)

	Dosis de inicio	Dosis objetivo
IECA (inhibidores del sistema renina angiotensina) (I A)		
Captopril	6.25 mg tid	50 mg tid
Enalapril	2.5 mg bid	20 mg bid
Lisinopril	2.5 mg día	10 – 35 mg día
Rmipril	2.5 día	10 mg día
Trandolapril	0.5 mg día	4.0 mg día
Beta-bloqueadores (I A)		
Bisoprolol	1.25 mg día	10 mg día
Carvedilol	3.125 mg bid	25 mg bid
metoprolol	12.5 mg día	200 mg día
Nevibolol	1.25 mg día	10 mg día
ARA-II (antagonistas del receptor de la angiotensina) (I B)		
Candesartan	4-8 mg día	32 mg día
Valsartan	20 mg bid	160 mg bid
Losartan	50 mg día	150 mg día
MRAs (IIa C)		
Eplerenone	25 mg día	50 mg día
espironolactona	25 mg día	50 mg día
ARNI (I B)		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg bid	97/103 mg bid
If-bloqueador		
Ivabradine (IIa B)	5 mg bid	7.5 mg bid

Tala 4: Dosis de diuréticos usados en insuficiencia cardiaca

Diuréticos (I B)	Dosis inicial (mg)	Dosis usual diaria (mg)		
Diuréticos de asa (VO/EV)				
Furosemida	20 – 40 mg	40 -240 mg		
Bumetanide	0.5 a 1.0mg	1 – 5 mg		
Torasemide	5 – 10 mg	10 – 20 mg		
Diuréticos tiazídicos (no cdo la TFG <30 ml/min, salvo con D. asa)				
Bendroflumetazide	2.5 mg	2.5 – 10 mg		
Hidroclorotiazide	25 mg	12.5 – 100 mg		
Metolazone	2.5 mg	2.5 – 10 mg		
Indapainde	2.5 mg	2.5 – 5 mg		
Diuréticos ahorradores de potasio (amiloride/triamtere no combinar con MRA).				
	+IECA/ ARA	- IECA/ ARA	+IECA/ ARA	- IECA/ ARA
Espironolactone/ eplerenone	12.5-25	50	50	100- 200
Amiloride	2.5 mg	5 mg	5 - 1 0 mg	10-20 mg
Triamterene	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg

Estudios han mostrado que la ICFER manejado con fármacos como los IECAs, los BB, y ARA-II redujo la mortalidad en 17%, 34%, y 30% respectivamente (10). En pacientes con ICFER clase funcional II-IV NYHA con FEVI < 35% que quedan sintomáticos a pesar de estar con IECA (o ARA-II) y BB pueden agregarse los MRAs como agentes de tercera clase (1) (Figura 2.4 y 2.5).

La aldosterona aumenta la retención de sodio, la pérdida de potasio, activa el sistema simpático e inhibe el parasimpático, promueve fibrosis en el miocardio y la pared vascular, y empeora la compliance arterial. Los recientes lineamiento de la ESC recomiendan a los MRAs en el tratamiento de la ICFER (< 35%) aguda y crónica clase III-IV NYHA en base a los estudios RALES (espironolactona 25 mg/día), EPHEUS, EMPHASIS-HF (eplerenone 50 mg día) que redujo en 37% el riesgo relativo en muerte de todas las causas y CV o hospitalización por IC (I A) en pacientes que ya son tratados con IECAs durante un seguimiento de 2 años (14,15,16).

Beta bloqueadores

En el corazón sano hay receptores adrenérgicos B1 en 70%, B2 20%, y alfa -1 en 10%, pero cuando entra en IC y se hace crónica hay pérdida de la sensibilidad

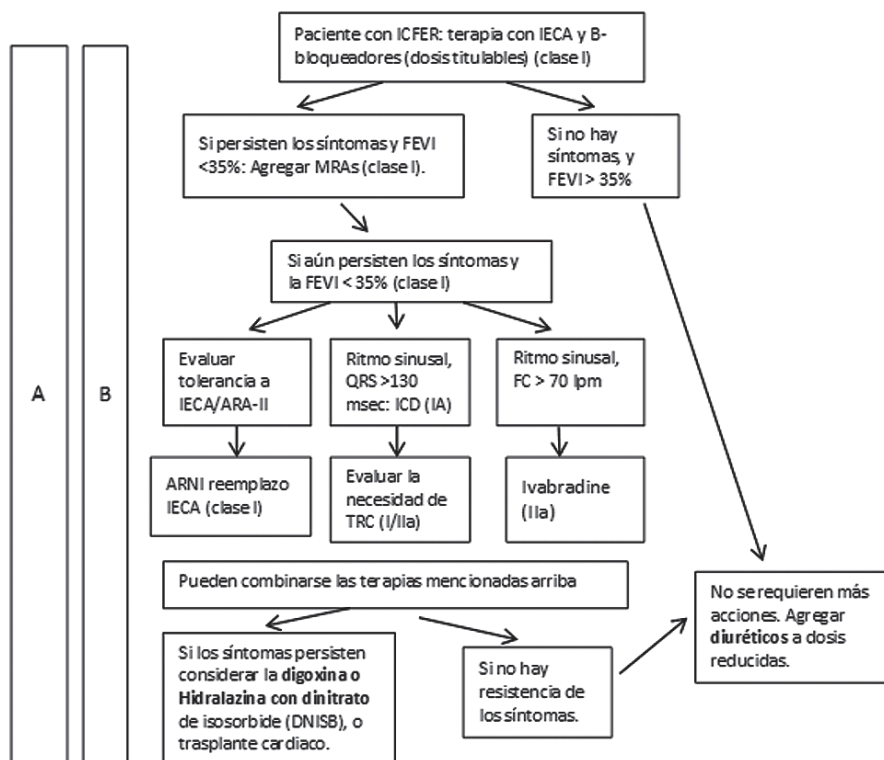


Figura 4: Algoritmo de terapia de IC sintomática con FEVIR (1). Los diuréticos para aliviar la congestión (A). Si FEVI > 35% con terapia óptima o historia de taquicardia ventricular sintomática considerar cardiovertor implantable después de 3 meses de terapia médica óptima (B).

de estos receptores reduciendo los B1 50%, B2 25% y aumentando los receptores alfa 1 a 25% llevando a vasoconstricción arterial y aumento de las catecolaminas circulantes como mecanismos compensatorios. Por lo tanto, es aquí donde actúan los BBs. En pacientes que están en ritmo sinusal el beneficio de reducir la mortalidad de los BBs en ICFER está bien establecido, pero no en pacientes con solo FA en quienes hay controversias (17). Estos quedan como primera línea de tratamiento en pacientes con ICFER y FA para control de la frecuencia ventricular en los que tienen frecuencias altas (Figura 4). La digoxina puede ser una alternativa, pero las evidencias son insuficientes para considerarlo como primera línea en FA. Los BBs reducen mortalidad y morbilidad en pacientes sintomáticos con ICFER, a pesar del tratamiento con IECA y diuréticos, pero no han sido estudiados en pacientes con IC descompensadas. Pueden darse a bajas dosis y titular a dosis máximas en el hospital cuando el paciente está ya estabilizado. Los BBs son recomendados en pacientes con IMA y disfunción sistólica VI sintomática para reducir el riesgo de muerte (1).

Las recomendaciones del uso de los BBs en ICFER (FE < 35%) se basan mayormente sobre los resultados de grandes estudios controlados con bisoprolol, carvedilol, metoprolol, y nebivolol contra placebo (CIBIS-II,

COPERNICUS, MERIT-HF y SENIORS). Esos estudios mostraron reducción efectiva en el riesgo de mortalidad y admisión al hospital ($p < 0.0001$) en un seguimiento de 10 a 21 meses (1). Esos estudios confirman otros meta-análisis, estudios randomizados en que la reducción del riesgo de mortalidad fue mayor de 30% con el uso de los BBs. Un meta-análisis reciente de 21 estudios RCTs confirma la reducción del riesgo de mortalidad de todas las causas.

Los BBs también reducen significativamente la muerte de enfermedad CV así como también la muerte súbita. Estudios de comparación llamados cabeza-cabeza de BBs individuales no muestran diferencias significativas en los resultados, sugiriendo un fuerte efecto de clase (1). Estudios con carvedilol también sugieren un beneficio relacionado a la dosis para mejoría de la fracción de eyección VI y hospitalización CV y tasa de mortalidad. La continuación de la terapia previa con BBs parece ser beneficiosa después de IC aguda descompensada. Se ha visto que está asociada con reducción de la mortalidad a los 31 y 180 días en comparación a los que no reciben BB ($p < 0.0001$) (1).

Un estudio del mundo real de pacientes con ICFER, no halló diferencias en la mortalidad causal en pacientes tratados con bisoprolol, carvedilol o metoprolol. Estos hallazgos fueron consistentes en subgrupos respecto a

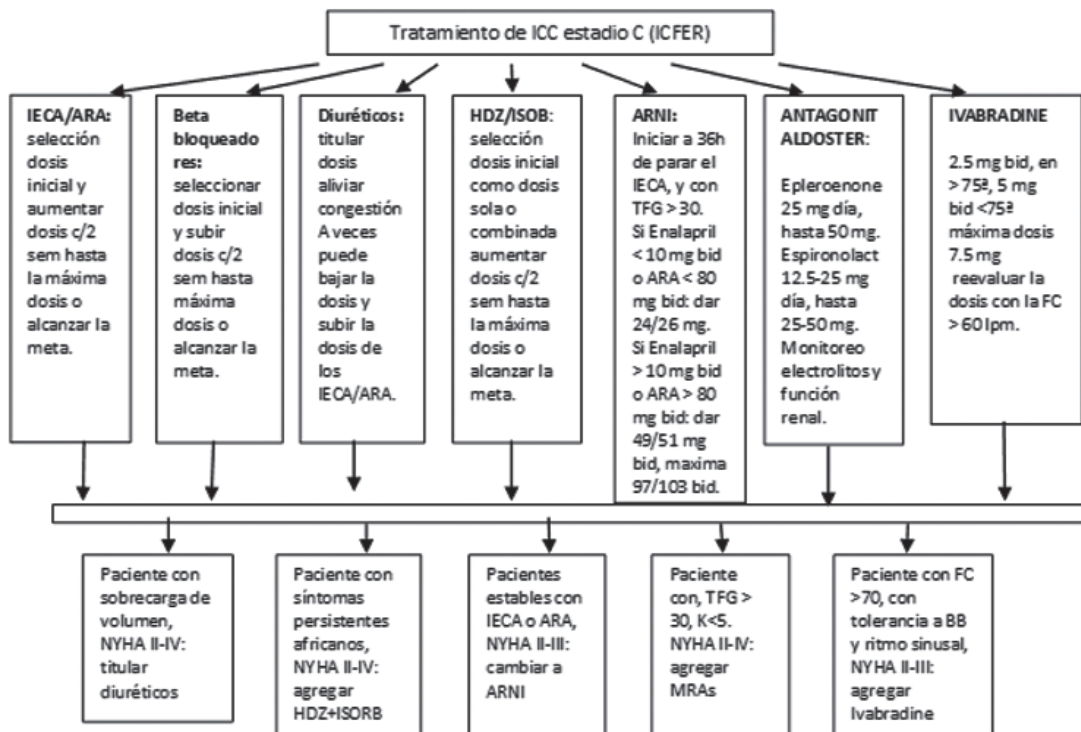


Figura 2.5: Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER). Adaptado de Yancy y col (67). IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BBs: betabloqueadores; IRAN: inhibidor de la angiotensina y neprilisina; ARM: antagonista del receptor de los mineralocorticoides; TFG: tasa de filtración glomerular; FC: frecuencia cardiaca; NYHA: asociación del corazón de nueva York.

edad, sexo, FEVI, frecuencia cardiaca, y ritmo. Estos fármacos pueden ser usados intercambiabilmente en el tratamiento de pacientes con ICFER (18).

Los BBs deben ser considerados para el control de la frecuencia cardiaca en ICFER y FA en los que tienen frecuencias altas. Son recomendados en pacientes con IMA y disfunción sistólica VI sintomática para reducir el riesgo de muerte (1).

En un metaanálisis de 47 estudios clínicos (37) aleatorizados por la ESC, el ACC y la AHA en pacientes con ICFER (VEFI <35%) promedio de edad 63 años y de los cuales 22% eran mujeres, se evaluó en tratamiento farmacológico con ISRAA, BBs, digoxina, ivabradina y equipos como la terapia de re sincronización cardiaca (TRC) (QRS > 130 ms), desfibrilador cardiaco implantable (DCI) para el tratamiento de pacientes con ICFER. Se encontró reducción del riesgo e muerte de 14% a 19% con los ISRAA, 2% con BBs, 20% con TRC, 20% con DCI; reducción de hospitalización por IC e 24% a 37% con los ISRAA, 22% con BBs, 36% con TRC, 60% con digoxina, ivabradina (no significativo), pero el DCI aumento el riesgo de mortalidad en 34%. Por lo tanto, la mayoría del tratamiento recomendado para ICFER ofrece beneficio significativo (Figura 2.5).

Bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona

Los bloqueadores o inhibidores del SRAA (IECA, ARA-II y MRAs) han mostrado seguridad y beneficio para reducir la mortalidad en pacientes con IC con tasa de filtración renal < 30 ml/min/1,73 m². Según opinión de los expertos es aceptable que los IECA y ARA-II pueden aumentar los niveles de potasio y de creatinina > 50% (1). Estudios randomizados de cabeza-cabeza entre IECAs vs ARA-II no sugieren diferencias sustanciales entre las dos clases de drogas para eficacia de resultados (19).

Se ha evaluado la combinación de un ARA-II con un IECA en ICFER en dos estudios agregados a la terapia standard. Ambos estudios estaban asociados con bajo riesgo de hospitalización por IC (valsartan), reducción del riesgo de muerte de causa CV (candesartan, CHARM-added study) (20). La agencia europea de medicamentos (EMA) ha sugerido la combinación de IECA/ARA-II en pacientes con ICFER sintomática que reciben beta bloqueadores y no toleran un MRAs en quienes otros tratamientos son no posibles bajo supervisión estricta (1).

Un metaanálisis reciente mostro que la combinación de drogas en pacientes con ICFER leve-moderada puede reducir la mortalidad de todas las causas en 60% y hospitalización de todas las causas de 40%. Estos estudios muestran declinación de 5% en la tasa

de muertes subita cardiaca (58).

En pacientes sin IC, evidencia de ensayos controlados con placebo, ensayos randomizados cabeza-cabeza todos sugieren que los ARAs-II son tan efectivos y seguros como los IECAs, con la ventaja de mejor tolerabilidad (21).

La IC se caracteriza por aumento de la actividad de renina plasmática (PRA) asociada a eventos adversos. Otro inhibidor del sistema renina angiotensina ha sido evaluado en IC crónica, el Aliskeren agregado al enalapril (ATMOSPHERE, ASTRONAUT y ALTITUDE clinical trial) (23), los resultados no mostraron reducción de muerte de causa CV o hospitalización por IC, en cambio hubo más efectos adversos como hipotensión, insuficiencia renal e hiperkalemia (20, 24). Por lo tanto, no se recomiendan como alternativa a los IECA o ARA-II.

Recombinante del Peptido Natriuretico

El Neseritide es un modulador de los peptidos natriureticos (NP, BNP, etc) producidos en la aurícula, ventrículo, o células endoteliales después de un IMA, HVI, y IC. Esta disponible para el manejo de la IC descompensada (1).

Inhibidores de la corriente de marcapasos (If)

La frecuencia cardiaca (FC) en reposo mayor de 70-75 l.p.m. es un factor de riesgo para pacientes con ICFER, y un marcador de riesgo en ICFER, probablemente en el sentido que acelera la aterosclerosis, aumentando la mortalidad y morbilidad. La Ivabradine en el estudio SHIFP (25) redujo la hospitalización por IC en 30% (p < 0.0001), la mortalidad CV en 17% (P=0.016), y la mortalidad por IC en 39% (p < 0.0006) seguido por 2.5 años.

Basados en el estudio SHIFP las guías de la ESC, la EMA, y la Alemana recomiendan a la Ivabradine para el tratamiento de IC como una cuarta droga porque reduce el riesgo de hospitalización o muerte CV en pacientes sintomáticos con ICFER < 35%, en ritmo sinusal con frecuencia cardiaca > 75 l.p.m. (Clase IIa, B) a pesar que el paciente este en tratamiento con BB (o sean intolerantes), IECA/ARA-II, un MRA, diuréticos, y digitalicos (o quienes no toleren o estén contraindicados los BB) (clase IIb, C) (Figuras 4). Las dosis varían entre 5-7.5 mg bid, comenzar con dosis de 5 mg bid debido a que su vida media es 11 horas. (En pacientes > 75 años 2.5 mg bid) después de 3-4 semanas puede ajustarse hasta 7.5 mg bid. Debe suspenderse si la frecuencia cardiaca queda menor de 50 l.p.m. o es sintomática (26).

En pacientes con angina de pecho crónica estable la

Ivabradine puede darse en combinación con metoprolol (25/5 mg, 50/5 mg, 25/7.5 mg, 50/7.5 mg), y también, puede usarse en combinación con un B-bloqueador para IC sistólica crónica (26).

Hay mucha evidencia clínica para el uso de Ivabradine en el manejo de IC sistólica, en la que mejora los síntomas, mejora la calidad de vida, previene la hospitalización, y prolonga la sobrevida. Reduce la muerte por falla de bomba en 26% ($P < 0.0001$), pero no tiene efectos sobre la muerte cardiaca súbita, y beneficio sobre la admisión por IC. (26).

Un reciente meta-análisis que evaluó el efecto de la combinación de Ivabradine más BBs versus BBs solos se encontró que la combinación resultó en una significativa reducción de la frecuencia cardiaca con mejoría en los puntos combinados de readmisión por IC y muerte CV; pero no hubo ninguna diferencia en la mortalidad de todas las causas o mortalidad CV (27).

Digitálicos

Los digitalicos deben ser considerados en ICFER sintomáticos para reducir el riesgo de hospitalización por IC y de todas las causas (IIb B) (28). La digoxina puede ser considerada para pacientes con IC y FA junto a los BBs para mejor control de la FC, en pacientes que no toleran un BB o en quienes están recibiendo IECAs (o ARA-II), BBs y MRAs y permanecen sintomáticos y cuando otras terapias no son posibles (29) (Figuras 2.4). En 19 estudios (326,400 pacientes) nueve estudios con FA, siete estudios con IC y tres estudios con IC y FA, la digoxina estuvo asociada a un aumento del riesgo relativo de mortalidad de todas las causas ($p < 0.01$), un 29% de aumento de riesgo de mortalidad en los que tenían FA; un 14% en los que tenían IC. Por lo tanto, este meta-análisis y el estudio DIG (30) sugieren que la digoxina está asociada a un incremento de riesgo de mortalidad particularmente en los que sufren de FA.

En una revisión sistemática (52 estudios, 62,000 pacientes) sobre seguridad y eficacia de la digoxina para evaluar el impacto de la digoxina sobre mortalidad y resultados clínicos se halló que la digoxina estaba asociada con efecto neutro sobre mortalidad ($P < 0.001$) en los estudios randomizados y una baja tasa de hospitalización de todas las causas en todos los estudios ($P < 0.001$) (31). Sugieren que la digoxina debe ser considerado una opción de tratamiento para el control de la frecuencia en los que tienen FA y también para evitar las hospitalizaciones en los que ya tienen IC.

Nitratos

Estudios hechos en la década del 80 en pacientes con ICFER los nitratos de acción prolongada mostraron

mejoría en la tolerancia a las actividades o ejercicios, desde entonces son comúnmente prescritos también para aliviar los síntomas de ICFEP (32). Los efectos hemodinámicos de los nitratos es que pueden atenuar la congestión pulmonar y la capacidad del ejercicio en ICFER (Figura 4) (33). La combinación de hidralazina con di nitrato de isosorbide puede considerarse una alternativa o agregado a la terapia convencional (IECAs, BBs, MRAs) porque reduce la mortalidad y hospitalización (IIa B) (34).

Diureticos

En pacientes con IC cronica los diureticos tiazidicos parece reducir el riesgo de muerte y empeoramiento de IC, y mejorar la capacidad de ejercicio. Los diuréticos de asa reducen los síntomas congestivos, producen diuresis más intensa y rápida que los tiazidicos, combinados pueden usarse para el edema resistente. Los diuréticos comparados con placebo tienen efectos benéficos sobre mortalidad. La ESC recomienda preferentemente los diuréticos de asa para aliviar los síntomas y signos de la congestión a dosis mínimamente y necesarias (Figura 2.4) (35).

Un reciente estudio en pacientes con IC cronica refractaria o resistente a los diureticos (36) que uso de solucion salina hipertonica agregado a altas dosis de furosemida EV (150 ml) mostro efectividad al aumentar el rendimiento urinario (20%), y la excrecion de sodio como ha sido reportado en otros estudios comparado a furosemida sola.

Independiente de la fraccion de eyeccion, los sintomas de IC estan mas relacionadas a la congestion, el cual es uno de los mayores predictores de pobre resultados. Los diureticos de asa para la decongestion ((grado 1) (B o C) recomendados por la ESC, JACC y AHA para IC aguda y cronica descompensada. En cambio, no hay consenso en las guias sobre las recomendaciones de restrccion de sodio y liquidos (67).

Moduladores del metabolismo del miocardio

Moduladores del metabolismo del miocardio optimizando la produccion energetica como la trimetazidine (TMZ), y la Ranolazine (1). Recientes meta analisis indican que la TMZ mejora los sintomas y la funcion cardiaca, reduce la hospitalizacion y muerte CV, y mejora la sobrevida en pacientes con IC. Varios estudios clinicos randomizados muestran beneficio a corto y largo plazo de la TMZ en IC. Tambien tiene efecto antianginoso. La ranolazine es similar a la TMZ pero menos potente (1).

Serelaxin es la forma recombinante del relaxin-2 humana involucrada en los cambios hemodinámicos durante el embarazo, estudios clínicos sugieren que

mejora la hemodinámica a nivel vascular, cardiaco, y renal y alivio efectivo de la congestión (38). Además, tiene efectos protectores cardiacos renales, y hepáticos por inhibir la inflamación, stress oxidativo, muerte celular, y fibrosis tisular, y estimula la angiogénesis. El Serelaxin puede por lo tanto mejorar los resultados a corto y largo plazo en pacientes con ICFER-aguda (38).

Estatinas

Es conocido que las estatinas pueden ayudar a prevenir IC debido a su efecto de bajar el colesterol y sus efectos pleiotropicos. Por estos efectos favorables más halla de bajar los lípidos pueden mejorar la función endotelial, atenuar la inflamación y la actividad neuro hormonal, y potenciar la síntesis de óxido nítrico, así como también revertir el remodelamiento miocárdico (39).

El efecto de la terapia con estatinas en prevención secundaria esta bien establecido, su rol en el tratamiento de IC “establecida” es menos claro. Hay estudios no randomizados que reportan que las estatinas mejoran el resultado clínico en pacientes con IC (40). Los estudios CORONA y GISSI-HF (41) ninguno mostro efectos benéficos de la atorvastatina sobre mortalidad de todas las causas en IC.

Un meta-análisis de 45,000 pacientes (42) con IC seguidos por más de 12 meses a quienes se les adiciono estatinas (rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y otras) estuvo asociado con reducción de mortalidad de todas las causas (29%) y reducción de la tasa de re hospitalización por IC (16%). Sin embargo, tuvo poco impacto sobre mortalidad por falla de bomba, mortalidad CV, y muerte cardiaca súbita. El tratamiento con atorvastatina en comparación con terapia no-atorvastatina parece facilitar la reducción de mortalidad de todas las causas ($p=0.05$). Concluyen, que las estatinas persistentemente redujeron la mortalidad de todas las causas y la incidencia de re hospitalización por IC, y el beneficio puede estar asociada parcialmente con el uso de estatinas específicamente a su estado lipofílico o hidrofílico (42).

Un meta-análisis (36) que evaluó el efecto lipofílico de las estatinas (atorvastatina, simvastatina y pitavastatina) en 13 estudios con 1532 sujetos encontró que las estatinas lipofílicas reducían significativamente la mortalidad de todas las causas (47%, $p < 0.001$), la mortalidad CV (34%, $p=0.04$), y hospitalización por empeoramiento de IC (40%, $p < 0.001$). Además, tenían significativo aumento en la FEVI ($p < 0.001$) y reducida el LDL-C ($p < 0.001$) (43).

Este efecto, es corroborado por un reciente meta análisis de más 11,000 pacientes de estudios randomizados que comparo tratamiento con estatinas lipofílicas versus estatinas hidrofílicas en pacientes con IC y

mostro que el tratamiento con estatinas lipofílicas redujo significativamente la mortalidad de todas las causas, la mortalidad CV y la hospitalización por empeoramiento de IC comparado al tratamiento con estatinas hidrofílicas (rosuvastatina). Por lo tanto, estas evidencias preliminares sugieren que las estatinas lipofílicas ofrecen mejor resultados clínicos en IC (44). Las estatinas hidrofílicas son intrínsecamente más hepato selectivas mientras que las estatinas lipofílicas tienen más afinidad por tejidos extra hepáticos. Las lipofílicas tienen mayor captación por el musculo cardiaco, mientras que las hidrofílicas tienen baja captación. Son lipofílicas la atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, cerivastatina y pitavastatina; e hidrofílicas la pravastatina y rosuvastatina (45).

En un estudio observacional de más de 21,000 pacientes con ICFER, las estatinas estaban asociadas con reducción de mortalidad de todas las causas, hospitalización CV, y mortalidad combinada de todas las causas y hospitalización por IC, sobretodo en pacientes con cardiopatía isquémica pero no en cardiopatía no isquémica (46).

Un meta análisis de datos no publicados de estudios randomizados de prevención primaria y secundaria seguidos por 4 años sobre el efecto de terapia con estatinas sobre eventos de IC demostró que las estatinas redujeron en 10% el riesgo de hospitalización por IC-no fatal y los resultados de los puntos compuestos (hospitalización por IC-no fatal o muerte por IC) (47).

Inhibidor del receptor de la angiotensina y neprilisina

Sacubitril/valsartan

Desde los años 1990 se conoce que la mortalidad y morbilidad es mejorada en pacientes con ICFER inhibiendo el SRAA. El valsartan/sacubitril una droga de tercera generacion de MRAs es un inhibidor del receptor neprilysin de la angiotensina de primera clase (ARNI) que simultaneamente suprime la activacion del SRAA a través del bloqueo del receptor tipo 1 de la angiotensina II y mejora el peptido vasoactivo a través de la inhibicion del neprilysin enzima responsable de su degradacion.

Un nuevo agente que actúa sobre el SRAA, ha sido desarrollado (angiotensin receptor neprilysin inhibitor: ARNI) llamado sacubitril/valsartan superior al enalapril (PARADIGM-FA trial) (22).

En el estudio clínico PARADIGM-HF de pacientes con ICFER tratados con sacubitril/valsartan tuvieron 20% menos riesgo por muerte CV o hospitalización por IC (punto primario), 20% menos riesgo por muerte CV, 21% menos riesgo para hospitalización por IC y

16% menos riesgo de muerte de cualquier causa en comparación a enalapril ($p < 0.001$). Este fármaco mejora la supervivencia del paciente con IC, por lo que ha sido incorporado como el último tratamiento por las guías de tratamiento de IC Europeas y Americanas (48). En base a los resultados del estudio PARADIGM, el sacubitril-valsartán es recomendado para reemplazar a los IECAs por reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte en pacientes con ICFER que quedan asintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo (67).

En conclusión, los ARNI en comparación a ARA-II reducen mejor la presión arterial en HTA e IC y IRC (mejora los resultados). Cuando se compararon a los IECAs los ARNI fueron superiores en prevenir la muerte y hospitalización en ICFER en los que recibían otra medicación conocida. En pacientes con IC y diabetes no mostraron reducción de mortalidad, pero sí mostraron reversión del remodelamiento de la aurícula izquierda, menos hospitalización y reducción de albuminuria.

El inhibidor del receptor de angiotensina neprilisin (sacubitril/valsartán) se recomienda como reemplazo a IECA en pacientes ambulatorios con ICFER que quedan sintomáticos a pesar de la terapia óptima, y deben iniciarse 35 horas luego de la suspensión del IECA (1). Los antagonistas del calcio como la amlodipino y felodipino han mostrado seguridad en pacientes con ICFER y pueden usarse si solo hay una indicación obligatoria (49,50).

Dieta/Sodio

Tradicionalmente la restricción de la ingesta de sodio ha sido parte importante del tratamiento no farmacológico, pero los datos que lo soportan son inconsistentes sobre su beneficio (51). Pero la ACCF/AHA en el 2013 lo rebajó de clase I, C a clase IIa, nivel C.

En un estudio reciente (52) sobre el impacto de la restricción de sodio sobre los resultados en IC crónica sintomática encontró que una restricción < 2.5 gm/día de sodio estaba asociada con significativo alto riesgo de muerte o hospitalización por IC ($P=0.004$), y no significativo aumento en la tasa de muerte cardíaca y mortalidad de todas las causas ($p=0.074$) en comparación a ingestas mayores. La baja ingesta de sodio parece estar asociada con incremento de riesgo de hospitalización por IC.

La hiponatremia es un fuerte predictor independiente de la calidad de vida y la mortalidad en pacientes con IC, el riesgo de hiponatremia está asociada con la severidad de la IC. Los factores que incrementan el riesgo de hiponatremia durante la hospitalización incluye historia de fatiga, presencia de ascitis, y administración de heparina y antibióticos.

En un estudio prospectivo nutricional que medía la ingesta de sodio y la ingesta calórica en pacientes con IC con clase funcional I a IV-NYHA (53), se encontró que en pacientes con IC clase I/II-NYHA con ingesta < 2 gm/día tenían 3.7 veces de riesgo ($p=0.025$); mientras, que los pacientes que tenían una ingesta de > 3 mg/día tenían 0.4 veces menor riesgo ($p=0.047$) para hospitalización o muerte que los que tenían una ingesta entre 2-3 gr/día. En los pacientes con IC clase III-IV NYHA con una ingesta de sodio > 3 gr/día tenían 2.1 veces de riesgo para hospitalización o muerte ($p=0.044$), mientras que no hubo diferencias en la curva de supervivencia en los pacientes con menor de 2gr/día y en los que tenían una ingesta entre 2-3 gm/día. En conclusión, la restricción debajo de 2 gm/día no es necesaria en IC leve, mientras que una ingesta de sodio mayor de 3gm/día puede ser peligroso en IC moderada o severa (53).

Inhibidores de los receptores de SGLT2

La diabetes mellitus es una comorbilidad frecuente en pacientes con ICFER que puede empeorar el curso de la enfermedad. En el estudio EMPA-REG la empaglifozina redujo la muerte CV en 38% en pacientes con diabetes comparado al placebo, también mostró reducción significativa en el riesgo de hospitalización por IC (HR 0.65, $p=0.002$) (54). Así mismo la metformina es de elección en diabetes e ICFER.

La deficiencia de hierro es común en la ICFER, estudios han mostrado que la administración de hierro endovenoso mejora la capacidad física, los síntomas de IC, calidad de vida y la fatiga. Recientes meta-análisis han mostrado que reduce significativamente las hospitalizaciones por IC (55).

Nuevos enfoque para reducir el stress oxidativo

El stress oxidativo juega un rol importante en la fisiopatología del remodelamiento VI e IC, es acá donde actuarían enzimas y antioxidantes como el B-caroteno, ubiquinona (coenzima Q10) minimizando los efectos deletéreos del stress oxidativo. La ubiquinona es depletada en IC y ha mostrado ser un predictor independiente de mortalidad. En un estudio seguido por dos años la ubiquinona al mejorar significativamente la función VI, redujo eventos CV en pacientes con IC moderada-severa 100 mg tid (22). Según el estudio Q-SYMBIO ha mostrado que la coenzima Q10 reduce la mortalidad CV y de todas las causas así como también los síntomas y hospitalizaciones por IC (56).

Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC)

La TRC es un tratamiento efectivo en pacientes con ICFER clase funcional NYHA III-IV, y en todos los pacientes sintomáticos con FE < 35%, y QRS > 120 ms (clase I) (57). Puede mejorar la capacidad de ejercicio y calidad de vida en adición al reducir la hospitalización por IC y la mortalidad como lo ha demostrado un estudio reciente (58). La TRC puede ser usado con seguridad y puede mejorar los resultados a largo plazo. Según el estudio DANISH (45), la terapia ICD no se recomienda en ICFER (59) de causa no isquémica clase IV NYHA con síntomas severos refractarios a la terapia farmacológica que no son candidatos a terapia de resincronización (I A) (TRC (1)), porque no reduce la tasa de mortalidad a largo plazo (Figura 2.4).

Alternativas quirúrgicas en la terapia de disfunción VI severa: Estudios observacionales que compararon el tratamiento quirúrgico versus tratamiento médico sugieren que el CABG coronario mejora la supervivencia, reduciendo la mortalidad de > 50% a 10% en cardiomiopatía isquémica (14).

En pacientes con IC hay niveles altos de antagonistas del receptor de vasopresina arginina (AVP). El Tolvaptan, el Conivaptan antagonistas selectivos del receptor V2 promueven la diuresis y en consecuencia reduce el edema, la presión venosa yugular, presión de cuña pulmonar y alivio de la congestión en IC, por lo tanto son opciones importantes en IC con sobrecarga de volumen (45).

Vacuna de Influenza

Pacientes con IC están en alto riesgo de experimentar hospitalizaciones relacionadas enfermedades respiratorias y cardiovasculares en comparación a la población general, en especial a infección por influenza. Sin embargo, si tales riesgos pueden ser reducidos con la vacuna influenza es incierta. En 60,000 pacientes con IC la vacunación estuvo asociada a menor riesgo de hospitalización debido a enfermedad CV, respiratorias, y hospitalizaciones de todas las causas (RR: 0.73, 0.83 y 0.96 respectivamente). En ausencia de evidencia definitiva de estudios de eficacia de la vacuna de influenza y con fines prácticos el NICE, ESC y la AHA recomiendan vacunación anual para aliviar la carga de admisiones relacionadas a influenza (60).

Anticoagulación

En cuanto a la anticoagulación en pacientes con ICFER el estudio COMMANDER en pacientes con enfermedad coronaria y ritmo sinusal, bajas dosis de rivaroxaban no redujo significativamente los puntos compuestos

primarios como la mortalidad de todas las causas, infarto de miocardio, o stroke (69); o los puntos secundarios de eficacia sobre muerte cardiovascular y hospitalización por IC.

Suplemento de hierro

En pacientes con IC crónica es común el déficit de hierro, siendo un factor independiente para pobre pronóstico y se asocia a pobre performance. En pacientes con IC haya varios mecanismos que pueden llevar a déficit de hierro, incluyendo la captación oral y reducción de absorción gastrointestinal y la pérdida de hierro (70). El estudio CONFIRMHF en pacientes con ICFER la carboximaltosa férrica mostró mejoría en la calidad de vida y en la capacidad de ejercicio. El efecto fue independiente de la anemia concomitante (70). Un reciente metaanálisis el hierro endovenoso se asoció con bajo riesgo de hospitalización, por lo que las guías actuales recomiendan en hierro endovenoso en pacientes con ICFER sintomática por déficit de hierro (70).

TERAPIA NO RECOMENDADA EN ICFER: No hay evidencias que los anticoagulantes orales (ACO) en pacientes con ICFER en ritmo sinusal reduzcan la mortalidad/morbilidad comparado con placebo o aspirina, que no sea que estén con FA (61,62). De igual modo, no hay evidencias que los antiplaquetarios tengan beneficio en pacientes con IC sin enfermedad coronaria.

Resumen del tratamiento para ICFER según las guías Guías ACC/AHA/HFSA-2016 (64)

- Pacientes con ICFER crónica, para reducir mortalidad y morbilidad: ARNI junto con BBs (I B-R)
- Pacientes con ICFER crónica sintomática, NYHA II-III que no toleran a IECA o ARA: ARNI que reemplace a IECA o ARA (I B-R).
- Pacientes con ICFER crónica estable (FE < 35%), NYHA II-III, que están en ritmo sinusal con FC > 70 lpm al reposo, para reducir la hospitalización por ICC: Ivabradine en adición a IECA o ARA y BBs (IIa B-R) (66).
- Beneficios de la terapia: Los ARNI (valsartan y neprilisin) (ENTRESTO), reducen la mortalidad cardiovascular y reducen la hospitalización por IC; la Ivabradine, reduce la hospitalización por IC; los MRA, seguros en combinación con ARNI.
- Terapia sin beneficio: Los Inhibidores directos de la renina (DRI) (ALISKIREN), en combinación con enalapril producen más hipotensión, mayor hiperkalemia y más disfunción renal, empeoran los resultados de la diabetes (63).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponikowski P, Voors A.A, Anker S.D, Cleland J.G, Coats, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J of Heart Failure*, 2016.
2. Kassi Mahwash, Hannawi Bashar, and Trachtenberg. Recent advances in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2017;32).
3. Lang, R.M. ET AL. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28:1-39.
4. Philipson H, Ekman I, Forslund HB, et al. Salt and fluid restriction is effective in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart* 2013;15:1304-10.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:233-270.
6. Thomas JT, Kelly RF, Thomas JS, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437-445.
7. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015; 12:276-283.
8. The CONSENSUS Trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 36:1429-1435.
9. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 173:1450-1456.
10. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, et al. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J* 2011; 6:1024-30.
11. Agnetti G, Piepoli MF, Siniscalchi G, y Nicolini F. New insights in the diagnosis and treatment of heart failure. *Bio Med Research International* 2015.
12. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362:777-781.
13. Mc Murray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. 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; 362:767-71.
14. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
16. Zannad F, Mc Murray JV, Krum, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11-21.
17. Mc Murray JV, Packer M, Desai A, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure (PARADIGM-HF). *N Engl J Med* 2014; 993:1004.
18. Mc Murray JJV. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; 3623:228-238.
19. Lachowka K, Gruxhala M, Narkiewicz, et al. Sympathetic activation in chronic heart failure: Potential benefits of interventional therapies. Ivabradine. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18:51-60.
20. Werdan UM, Stockl G, Werdan K. Advances in the management of heart failure: the role of ivabradine. *Vasc Health and Rsk management* 17 nov 2016.
21. Pereira-Barreto A.C. Addressing mayor unmet needs in patients with systolic heart failure: the role of Ivabradine. *Am J Cardiovascular Drugs.* 27 Enero 2016.
22. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137-1146.
23. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: Review systematical y meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:1831-1838.
24. Leier CV, Huss P, Magorien RD, Unverferth DV. Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 1983; 67:817-22.
25. Adamson PB, Abraham WT, Bouerge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cir Heart Fail* 2014;7:935-44.
26. Zakeri R, Levine JA, Koepp GA, et al. Nitratos effect on activity tolerance in heart failure with preserved ejection fraction trial. *Cir Heart Fail* 2015;8:221-8.
27. Ttaylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *Engl J Med* 2004; 351:2049-2057.
28. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MJ, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. *Eur Heart J England* 2004; 25:1614-1619.
29. Paterna S, Di Gaudio F, La Rosa V, et al. Hypertonic saline in conjunction with high-dose furosemide improves dose-response curves in worsening refractory congestive heart failure. *Adv Ther* 2015;32:971-982.
30. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH, et al. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014;2:429-436.
31. Thomsen M.M., Lewinter C. and Kober L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trial in the ESC and ACCF/AHA guidelines. 2016 mayo.
32. Javier Dez and Luis M. Ruilope. Serelexin for the treatment of acute heart failure: a review with a focus on end-organ protection. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy* 2016;2:119-130.
33. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, et al. The CHARM programme (Candesartan in heart failure assessment of reduction mprtalty and morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1845-1854.
34. Anker SD, Clark AL, Wunker R, et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure: results from two observational studies with 5200 patients. *Int J Cardiol* 2006;112:234-242.
35. Wang JQ, Wu GR, Wang Z, Dai Z-P. Long-term clinical outcomes of statin use for chronic heart failure: a meta-analysis of 15 prospective studies. *Heart, Lung and Circulation.* 2014;23:105-113.
36. Liu G, Zheng X-X, Xu Y-L, Ru Jie, Hui R-T, et al. Effects of lipophilic statins for heart failure: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Heart, Lung and Circulation* 2014;xx, 1-8:1443-9506. Adams KF, Fonarow CG, Emerman CL, Lejentel et al. ADHERE study. *Am Heart J* 2005;149:209-216.
37. Bonsu K.O, Owusu I.K, Buabeng K.O, Reidpath D.D. Review of novel therapeutic targets for improving heart failure treatment based on experimental and clinical studies. *Therapeutics and clinical risk management.* Jun 2016.
38. Alehagen U, Benson L, Edner M, et al. Association between use of statins and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Failure* 2015;8:252-260.
39. Preiss D, Cmpbell RT, Murray HM, Ford I, et al. the effect of statin therapy on heart failure events. *European Heart Journal* 2015;36:1536-1546.
40. Khder Y, Shi V, Mac Murray J.J. and Lfkowitz P. Sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart Failure. 2016, August.
41. Kjeshus J, Apetrie E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357:2248-61.

42. Dokky R, Avery E, Mangla A, et al. Impact of dietary sodium restriction on heart failure outcomes. *Heart failure* 2016;4:25-30.
43. Song EK, Moser DK, Dunbar SB, et al. Dietary sodium restrictive below 2 gram per day predicted shorter event-free survival in patients with mild heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014;13:541-548.
44. Zinnan B, Wanner C, Lachin J et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in tipe 2 diabetes. *NEJM* September 2015.
45. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, et al. The effect of coenzyme Q10 on mortality and morbidity in chronic hear failure: results from Q-SYMBIO: a randomized duoble-blind trial. *JACC Heart Fail.* 2014;2:641-9.
46. Yamashita S, Fukuzawa K, Yoshida A, et al. The affectiveness of cardiac resynchronization therapy for patients with NYHA clas IV non-ambulatory heart failue. *Journal of Arrythmia* 2015;31:221-225.
47. Homma S, Thompson JP, Pullicino, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhytm. *N Engl J Med* 2012;366:1859-1869.
48. Lip GYH, Ponikowski P, Andreottti , et al. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhytm. *Eur J Heart Fail* 2012;14:681-695.
49. Packer M, Oconnor CM, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J med* 1996;335:1107-1114.
50. Chon JN, Ziesche S, Smith R , et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril:V-HeFT III. *Circulation* 1997;96:856-863.
51. Mc Murray JJ, Krum H, Abraham WT, et al. Aliskeren, enalapril, o aliskeren y enalapril in heart failure. *NEJM* april 2016.
52. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015; 36:657-68.
53. Digitalis investigation G. The effect of digoxin on mortality and morbility in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
54. Kelder JC, Cowie MR, Mc Donogh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice. *Heart* 2011; 97:959-963.
55. Bonsu K.O.,Riedpath D.D, Kadirvelu. Lipophilic statin versus rosuvastatin (Hidrophilic) treatment for heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016.
56. Mc Murray JJ. The ICD in heart failure-time for a rethnk). *N Engl J Med* 2016;375:1283-1284.
57. Maggioni Aldo Pietro and Ruschitzka Frank. The year in cardiology 2016: heart failure. *Eur Heart J* 2017; 00:1-7.
58. Windercker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Guidelines on myocardial revascularization. ESC, EACTS. *Eur Heart J* 2014; 35:2541-2619.
59. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BJM* 2015;351:h4451.
60. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Heart Failure in adults. ACCF/AHA. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1-90.
61. Udelson JE, Lynne Warner S. The future of heart failure diagnosis, therapy, and management. *Circulation* 2016; 133:2671-2686.
62. Narayanan MA, Reddy YN, Baskaran J, et al. Ivabradine in the treatment of systolic heart failure. *World J Cardiol* 2017; 26:182-190.
63. Frohlich H, Torres L, Tager T, et al. Bisoprolol compared with carvedilol and metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* April 2017.
64. Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J, et al. Assessing the risk of progression from asyntomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure.*J Am Coll Cariol.* 2015.
65. Kassi Mahwash, Hannawi Bashar, and Trachttenberg. Recent advances in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2017,32).
66. Jessup M, Marwick TH, Ponikowski P, et al. 2016 ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update-whar is new and why is it importanr?. *Cardiology*;2016,vol 13 oct:623.
67. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon S, et al. Heart Failure drug treatment. *Lancet* 2019;393:1034-44.
68. Burnett H, Early A, Voors, et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatment for chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Cir Heart Fail* 2017;10:e003529.
69. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease, *NEJM* 2018;379:1332-42.
70. Jankowska EA, Tkazyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficit patients with systolicheart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:786-95.