

## ■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: interrogantes comunes en la práctica médica


#### Heart failure with reduced ejection fraction: common questions in medical practice

Johao Emanuel Escobar Hernández<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Diseases. Harlem Cardiology. New York City, United States.

**Editor responsable:** Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. 

#### Revisores:

Gabriel Nicolás Paredes. Instituto Nacional de Cardiología, Paraguay. 

Nelson Javier Aquino Martínez. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. 

## RESUMEN

**Introducción:** la insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico complejo con síntomas y signos que resultan de cualquier alteración estructural o funcional del llenado ventricular o la eyección de sangre. La prevalencia de insuficiencia cardíaca exhibe una variabilidad de 0,2% a 17,7% en naciones industrializadas.

**Materiales y métodos:** se realizó una revisión utilizando base de datos como: PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library, Scielo, incluyendo estudios de tipo observacionales, artículos de revisión, ensayos clínicos, y guías clínicas sobre el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

**Resultados y conclusiones:** la terapia en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida busca contrarrestar los mecanismos deletéreos contrarreguladores. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo implica una FEVI  $\leq 40\%$ , mientras que la insuficiencia cardíaca se diagnostica por síntomas y signos de congestión, no solo por la FEVI. Los péptidos natriuréticos ayudan en el diagnóstico, pero niveles elevados pueden tener causas no cardíacas. La hipotensión arterial no contraindica el inicio del tratamiento farmacológico. La lesión renal aguda en estos pacientes indica un mal pronóstico, pero los diuréticos de asa de Henle pueden mejorar la función renal. Durante exacerbaciones agudas por insuficiencia cardíaca, no se deben suspender los medicamentos recomendados, ya que su continuidad reduce la mortalidad y las readmisiones. Terapias como la ivabradina, digoxina, hidralazina e isosorbida dinitrato no han demostrado beneficios en insuficiencia cardíaca y FEVI reducida. Sin embargo, vericiguat y omecamtiv mecarbil obtuvieron resultados significativos en reducción de muertes y hospitalizaciones por IC. Además, se recomienda el desfibrilador automático implantable para prevenir muerte cardíaca súbita. El uso de soporte mecánico circulatorio y el trasplante cardíaco debe ser considerado en

**Artículo recibido:** 31 mayo 2023

**Artículo aceptado:** 19 setiembre 2023

#### Autor correspondiente:

Dr. Johao Emanuel Escobar Hernández

Correo electrónico: [escobarjohaomd@gmail.com](mailto:escobarjohaomd@gmail.com)

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

pacientes con IC avanzada que no responde adecuadamente al tratamiento farmacológico.

**Palabras claves:** insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca sistólica, fracción de eyección ventricular, volumen sistólico

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Heart failure is a complex clinical syndrome with symptoms and signs resulting from any structural or functional alteration of ventricular filling or blood ejection. The prevalence of heart failure varies from 0.2% to 17.7% in industrialized nations.

**Materials and methods:** A review was carried out using databases such as: PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library, Scielo, including observational studies, review articles, clinical trials, and clinical guidelines on the management of patients with heart failure with reduced ejection fraction.

**Results and conclusions:** Therapy in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) seeks to counteract deleterious counterregulatory mechanisms. Left ventricular systolic dysfunction implies an LVEF  $\leq 40\%$ , while heart failure is diagnosed by symptoms and signs of congestion, not LVEF alone. Natriuretic peptides aid in diagnosis, but elevated levels may have non-cardiac causes. Arterial hypotension does not contraindicate the start of pharmacological treatment. Acute kidney injury in these patients indicates a poor prognosis, but Henle loop diuretics may improve renal function. During acute exacerbations of heart failure, recommended medications should not be discontinued, because they reduce mortality and readmissions. Therapies such as ivabradine, digoxin, hydralazine, and isosorbide dinitrate have not demonstrated benefits in heart failure and reduced LVEF. However, vericiguat and omecamtiv mecarbil obtained significant results in reducing deaths and hospitalizations due to HF. Additionally, implantable cardioverter-defibrillator is recommended to prevent sudden cardiac death. The use of mechanical circulatory support and cardiac transplantation should be considered in patients with advanced HF that does not respond adequately to pharmacological treatment.

**Keywords:** heart failure, systolic heart failure, ventricular ejection fraction, stroke volume

## **INTRODUCCIÓN**

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo con síntomas y signos que resultan de cualquier alteración estructural o funcional del llenado ventricular o la eyección de sangre <sup>(1)</sup>. La prevalencia de IC exhibe una variabilidad de 0,2% a 17,7% en países desarrollados. Además, según diversos estudios publicados, la tasa de mortalidad relacionada con la IC puede oscilar entre un el 4% hasta 45% dependiendo de la experiencia institucional en el manejo de estos pacientes <sup>(2)</sup>. La fracción de eyección (FE) representa la capacidad de eyección ventricular, calculada como el volumen sistólico (VS) dividido por el volumen diastólico final (EDV) <sup>(3)</sup>. La Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC) clasifican a la IC basado en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en: IC con FEVI reducida (FEVI  $\leq 40\%$ ), IC con FEVI levemente reducida (FEVI 41%–49%), IC con FEVI preservada (FEVI  $\geq 50\%$ ) e IC con FEVI mejorada <sup>(1)</sup>.

En la última década, ha habido avances notables en nuestra comprensión de la fisiopatología de la IC, lo que ha allanado el camino para la aparición de estrategias terapéuticas novedosas. Estos avances, combinados con los progresos en tecnología, han abierto nuevas vías para intervenciones específicas y tratamientos personalizados. Desde medicamentos que regulan las vías neuro-

hormonales hasta dispositivos innovadores, el campo del manejo de la insuficiencia cardíaca está experimentando una emocionante época de descubrimientos.

Esta revisión tiene el objetivo de discutir los aspectos típicos más significativos de la IC y subraya la crucial necesidad de implementar terapias innovadoras. Al analizar los avances más recientes en este campo, nuestra meta es potenciar los resultados positivos para los pacientes y, en última instancia, transformar la forma en que se aborda y trata la IC, proporcionando así esperanza a millones de individuos que padecen esta condición incapacitante.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión utilizando bases de datos como: PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library, Scielo, incluyendo estudios de tipo observacionales, artículos de revisión, ensayos clínicos, y guías clínicas sobre el manejo de pacientes con IC con FE reducida.

## **RESULTADOS**

### **1. ¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CON RELACIÓN A LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA?**

El desarrollo de la insuficiencia cardíaca se inicia predominantemente como consecuencia de un evento inicial que induce lesiones en el tejido muscular cardíaco, ya sea de manera aguda o crónica, lo que resulta en una reducción de la capacidad del corazón para bombear sangre de manera eficaz. Este evento inicial puede manifestarse como un infarto agudo de miocardio o los cambios crónicos resultantes de la hipertensión mal controlada. Otras causas incluyen trastornos crónicos en la función cardíaca relacionados con enfermedades valvulares, enfermedades infiltrativas como la amiloidosis, la sarcoidosis y la hemocromatosis, además de las variaciones genéticas que afectan la estructura y función de las proteínas del músculo cardíaco <sup>(4)</sup>.

A medida que progresa la enfermedad, diversos mediadores neurohormonales e inflamatorios y los mecanismos compensatorios que previamente mantenían la homeostasis corporal inducen alteraciones perjudiciales en la arquitectura cardíaca. El aumento en la actividad del sistema nervioso simpático provoca un incremento en la frecuencia cardíaca, una mayor capacidad de contracción y un aumento en el gasto cardíaco, lo cual intensifica el metabolismo del tejido miocárdico y acelera la progresión de la enfermedad <sup>(5)</sup>. La estimulación de los receptores adrenérgicos alfa-1 causa una leve constricción de los vasos sanguíneos, mientras que la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, a través de los receptores adrenérgicos beta probablemente debido al flujo sanguíneo reducido a los riñones y la estimulación simpática aumentada, conduce a vasoconstricción <sup>(4)</sup>. La unión de la angiotensina II al receptor angiotensina 1 promueve la vasoconstricción, desencadena una respuesta inflamatoria y estimula el estrés oxidativo. Esto resulta en la hipertrofia de las células musculares cardíacas, así como en la muerte celular, apoptosis y formación de tejido fibroso tanto en el corazón como en los riñones a través de la acción de la aldosterona. Los péptidos natriuréticos (PNs) se liberan como respuesta a un aumento de la presión en las cavidades cardíacas. No obstante, es importante tener en consideración que la concentración de los PNs en la circulación está sujeta a influencias de la edad y la función renal <sup>(6)</sup>. La activación de los PNs conduce a vasodilatación, inhibición de la producción de renina y aldosterona, supresión de la fibrosis, aumento de la excreción de sodio y mejora de la relajación del músculo cardíaco. Los PNs son degradados por la neprilisina y su aclaramiento está mediado por los receptores de PNs <sup>(7)</sup>.

En lugar de enfocarse en el evento principal, el objetivo de la terapia médica estándar es mejorar la enfermedad y la tasa de mortalidad al abordar diferentes mecanismos que contrarrestan sus efectos. Por ejemplo, los inhibidores de SGLT2 (SGLT2i) han demostrado beneficios cardiovasculares, posiblemente asociado al mejoramiento de la natriuresis sin causar lesiones en los túbulos, mejoran el metabolismo cardíaco y la utilización de sustratos, reduciendo la inflamación y el estrés oxidativo<sup>(8)</sup>. En el estudio PROVE-HF, el uso de sacubitril/valsartán (SV) se correlacionó con un incremento de la FEVI de 28,2% a 37,8% (diferencia, 9,4 [95% IC, 8,8% a 9,9%];  $P < 0,001$ ), el Índice de Volumen Diastólico del Ventrículo Izquierdo (LVEDVI) disminuyó de 86,93 a 74,15 mL/m<sup>2</sup> (diferencia, -12,25 mL/m<sup>2</sup> [RIQ, -12,92 a -11,58];  $p < 0,001$ ) y Índice de Volumen Sistólico del Ventrículo Izquierdo (LVESVI) disminuyó de 61,68 a 45,46 mL/m<sup>2</sup> (diferencia, -15,29 mL/m<sup>2</sup> [IC 95%, -16,03 a -14,55];  $p < 0,001$ )<sup>(9)</sup>. Estos beneficios pueden explicarse por el mecanismo de remodelación miocárdica inversa, caracterizada por una reducción en el tamaño del ventrículo izquierdo y una mejora en su función y está relacionada con un mejor pronóstico<sup>(9)</sup>.

El tratamiento con inotrópicos positivos no han demostrado ser beneficiosos en casos de IC con FE reducida. En cambio, han aumentado los riesgos de enfermedad y mortalidad. Esto subraya la importancia de abordar la patobiología subyacente de la IC mediante una terapia médica basada en pautas que se centre en los mecanismos contrarreguladores perjudiciales<sup>(10)</sup>.

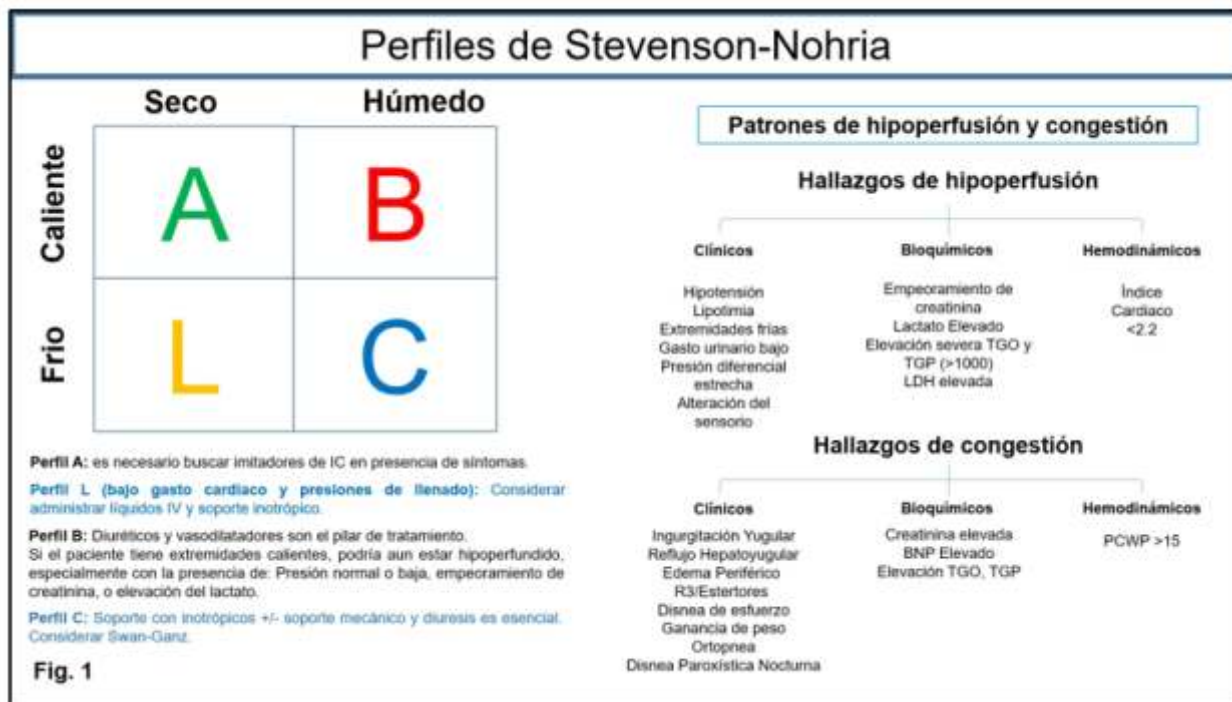
## **2. ¿LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FEVI REDUCIDA Y DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO SON SINÓNIMOS Y SE PUEDEN USAR DE MANERA INTERCAMBIABLE?**

Los profesionales de la salud a veces pueden confundir el término IC con FEVI reducida con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se refiere específicamente a pacientes con una FEVI menor al 40%, sin importar si muestran signos o síntomas de IC. Si la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo está presente sin hallazgos clínicos de IC, se clasifica como etapa B de acuerdo con las guías de la AHA/(ACC)<sup>(11)</sup>. Aunque se prescriben tratamientos médicos similares tanto para la IC con FE reducida como para la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, existen terapias específicas como diuréticos, inhibidores de la neprilisina del receptor de angiotensina, antagonistas del receptor mineralocorticoide e inhibidores de SGLT2 que no se han investigado extensamente en pacientes sin síntomas o sin diabetes. No obstante, el estudio SAVE evidenció que la administración de captopril condujo a una reducción del 19% en el riesgo de mortalidad por todas las causas (IC del 95%, 3 a 35%;  $p = 0,019$ ); una disminución del 21% en la mortalidad de origen cardiovascular (IC del 95%, 5 a 35%;  $p = 0,014$ ); y una disminución del 25% en la incidencia de infarto de miocardio (IC del 95%, 5 a 40%;  $p = 0,012$ ) en individuos con historial previo de infarto de miocardio y disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo<sup>(12)</sup>. Notablemente, en pacientes con IC etapa B, se pueden indicar tratamientos funcionales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA-II) (si hay intolerancia a los IECA), betabloqueantes (BB), inhibidores de la neprilisina del receptor de angiotensina (ARNI) y antagonistas del receptor mineralocorticoide (MRA) ya que han demostrado tener beneficios similares en la de reducción de la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, IC aguda o ambos en el escenario de infarto agudo de miocardio<sup>(13)</sup>. Es importante reconocer que la disfunción ventricular persiste luego de 3 meses del infarto agudo de miocardio y se debería tratar a los pacientes con IC y FEVI reducida con un ARNI si presenta una clase funcional (NYHA) II-IV, una FEVI  $\leq 35\%$ , BNP  $\geq 150$  pg/mL o NT proBNP  $\geq 600$  pg/mL en caso de no hospitalizaciones previas en 1 año, BNP  $\geq 100$  pg/mL o NT proBNP  $\geq 400$  pg/mL en pacientes con historia de hospitalización en el pasado<sup>(14)</sup>.

Además, en determinados casos se puede considerar la incorporación de terapia mediante un desfibrilador automático implantable. El empleo de inhibidores de la SGLT2 resulta beneficioso en pacientes con IC que presentan FEVI reducida, en individuos con y sin diabetes. En casos de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, es factible emplear una combinación de enfoques para la identificación de síntomas de IC, que abarca un exhaustivo historial médico, un examen físico, pruebas de péptidos natriuréticos, así como la evaluación de la capacidad funcional y la tolerancia al ejercicio. Estos métodos posibilitan la ampliación de las opciones de terapias recomendadas, las cuales pueden abarcar la utilización de ARNI, inhibidores de la SGLT2 y MRA <sup>(15)</sup>.

### **3. ¿LA AUSENCIA DE CONGESTIÓN DESCARTA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA?**

El diagnóstico de IC se establece mediante la identificación de síntomas y/o signos relacionados con la acumulación de líquido o la disminución del flujo sanguíneo. No es suficiente simplemente medir la FE del ventrículo izquierdo para confirmar el diagnóstico. Aunque los parámetros hemodinámicos pueden ser útiles en el diagnóstico de la IC, la historia clínica y el examen físico siguen siendo los métodos principales para diagnosticar este síndrome clínico. Forrester y sus colegas categorizaron la IC en cuatro perfiles hemodinámicos basados en la cateterización del corazón derecho, que evalúa la acumulación de líquido (presión capilar pulmonar elevada) y la disminución del flujo sanguíneo (índice cardíaco bajo). Estos perfiles varían desde una perfusión normal sin acumulación de líquido hasta una disminución del flujo sanguíneo con acumulación de líquido, siendo la mayoría de los pacientes congestivos y con una buena perfusión debido a los mecanismos contrarreguladores. Un grupo más pequeño de pacientes experimenta hipoperfusión sin congestión <sup>(16)</sup>. Tanto los perfiles clínicos como los hemodinámicos invasivos han demostrado predecir la supervivencia a corto plazo, con una mayor mortalidad asociada a la congestión sola y resultados aún peores cuando hay congestión e hipoperfusión. Nohria *et al* <sup>(17)</sup> ampliaron los perfiles de Forrester al crear una clasificación clínica que se puede evaluar junto a la cama del paciente. Identificaron cuatro perfiles: Perfil A (seco y cálido), Perfil B (cálido y húmedo), Perfil C (frío y húmedo) y Perfil L (seco y frío) (figura 1). Los Perfiles B y C se asociaron con tasas de mortalidad significativamente más altas. El examen físico se correlacionó con la hemodinámica invasiva y resultó útil para ajustar la terapia médica. El examen clínico es crucial para determinar la necesidad de diuresis, identificar la hipoperfusión y decidir si reducir la poscarga o iniciar fármacos inotrópicos. Sin embargo, el examen físico puede ser desafiante y ciertos factores, como la enfermedad pulmonar, pueden complicar el diagnóstico de la IC <sup>(18)</sup>. En estos casos, otros métodos diagnósticos no invasivos pueden ser útiles para determinar la presencia de congestión debido a su costo accesible y portabilidad. Por ejemplo, la ecografía point-of-care (POCUS) puede identificar con mayor precisión la presencia de congestión pulmonar en pacientes con IC aguda en comparación con la radiografía de tórax <sup>(19,20)</sup>. La ecografía venous excess (VEXUS) es una herramienta útil en la documentación de la congestión venosa en los pacientes críticamente enfermos, como aquellos con IC <sup>(21)</sup>. No obstante, se requiere realizar una evaluación más exhaustiva de la efectividad de VEXUS, dada la complejidad que introduce en la evaluación de la IC y la escasa evidencia relación con la modificación del pronóstico en pacientes con IC <sup>(22)</sup>.



**Figura 1.** Correlación de los perfiles clínicos de Stevenson-Nohria, parámetros bioquímicos y hemodinámicos observados en los patrones de hipoperfusión y congestión en insuficiencia cardiaca <sup>(17)</sup>

Los PNs son especialmente valiosos en pacientes que presentan signos o síntomas sutiles durante el examen clínico, ya que pueden ayudar en el diagnóstico de IC. Los niveles de PNs sirven como un método confiable y objetivo para evaluar el riesgo de IC en personas con FE reducida. Estos péptidos se han investigado ampliamente en diversas aplicaciones diagnósticas, como la identificación de IC en pacientes de servicios de emergencia que experimentan disnea. Valores de BNP <100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL, o MR-proBNP < 120 pg/mL descartan la presencia de IC aguda. En pacientes con IC crónica, los valores de NT-proBNP > 125 pg/mL o BNP > 35 pg/mL se consideran diagnósticos en este contexto <sup>(23)</sup>. Las pruebas de PNs se han utilizado para la detección de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y la predicción del pronóstico <sup>(15)</sup>.

Es importante resaltar que la terapia basada en PNs no mostró mejoría significativa en comparación con las estrategias de atención convencionales en pacientes con alto riesgo de IC y una disminución en la FE <sup>(24)</sup>. Sin embargo, los pacientes que experimentaron mejoras en los niveles de PNs después de seguir la terapia médica dirigida por pautas mostraron mejores resultados clínicos en comparación con aquellos que no lo hicieron. Es importante reconocer que los niveles elevados de PNs pueden atribuirse a causas cardíacas y no cardíacas, incluyendo euvolemia asociada con el envejecimiento, enfermedad renal aguda o crónica, accidente cerebrovascular, cirrosis, infecciones graves y anemia. Curiosamente, a pesar de las presiones de llenado elevadas, los niveles de NP pueden ser bajos en pacientes obesos <sup>(15)</sup>.

#### 4. ¿ES LA HIPOTENSIÓN ARTERIAL UNA CONTRAINDICACIÓN PARA INICIAR LA TERAPIA FARMACOLOGICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y FEVI REDUCIDA?

Luego del diagnóstico de IC de novo, el riesgo de mortalidad es significativo y puede alcanzar hasta 50% en los primeros 5 años <sup>(25)</sup>. A pesar de esta preocupante estadística, existe una falta de acción en la implementación de los tratamientos médicos recomendados, y muchos pacientes

elegibles con IC y FEVI reducida no están recibiendo las terapias que han demostrado reducir la mortalidad<sup>(26,27)</sup>. En los casos en los que se realizan ajustes en el tratamiento, a menudo se requiere un período considerable de tiempo, que varía desde meses hasta años, para alcanzar las dosis objetivo o máximas recomendadas de la terapia médica conforme a las guías de manejo. Un estudio de alcance multinacional examinó el inicio y ajuste de la terapia médica según las pautas clínicas. Después de 12 meses de iniciar el tratamiento, solo el 10-30% de los pacientes lograron la dosis objetivo, mientras que las tasas de interrupción oscilaron entre el 24% y el 55%<sup>(28)</sup>. Además, un porcentaje significativo (68-80%) de los pacientes que comenzaron con dosis bajas de inhibidores de la ECA/ARA II y BB continuaron recibiendo la misma dosis baja o interrumpieron el tratamiento dentro de los 12 meses<sup>(28,29)</sup>. Considerando el alto riesgo de mortalidad asociado con la IC y los beneficios comprobados de la terapia médica dirigida según las guías clínicas, es crucial iniciar rápidamente dichas terapias para asegurar que los pacientes reciban los beneficios deseados. Las organizaciones profesionales han desarrollado documentos de consenso para brindar orientación práctica sobre cómo adaptar la titulación de la terapia médica dirigida según las pautas a las características individuales de cada paciente<sup>(30)</sup>.

Las recomendaciones anteriores sugerían un enfoque paso a paso para comenzar y ajustar los medicamentos individuales, aumentando gradualmente la dosis hasta alcanzar el nivel máximo tolerable<sup>(1,31)</sup>. Aunque existe un debate sobre este enfoque, se ha planteado la duda debido a que incluso pequeñas dosis de la terapia médica basada en pautas pueden tener efectos significativos en la reducción de enfermedades y mortalidad. Es relevante considerar que no todos los pacientes en los estudios clínicos de referencia lograron alcanzar las dosis recomendadas de terapia médica, y lograr esas dosis solo podría ofrecer beneficios modestos adicionales, al tiempo que se retrasa el inicio de otros medicamentos necesarios<sup>(32)</sup>. Las pautas recientes enfatizan el inicio temprano de toda la terapia médica dirigida por las guías clínicas de manejo porque se ha demostrado que reduce el riesgo de mortalidad y hospitalización en un período de tiempo relativamente corto de 2 a 4 semanas para medicamentos como inhibidores de la ECA/ARA, ARNI, inhibidores de SGLT2, BB y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides<sup>(15)</sup>.

En pacientes con IC con FEVI reducida se considera a la presión arterial como baja (hipotensión) a una presión arterial sistólica (PAS) por debajo de 85-90 mmHg. Además de los medicamentos, es importante investigar y abordar otras posibles causas de una PAS baja, como infección, deshidratación, sangrado, insuficiencia suprarrenal o disautonomía. En muchos casos, la terapia médica dirigida por pautas a dosis bajas puede tener un impacto mínimo en la presión arterial. Por ejemplo, en el estudio COPERNICUS, los pacientes con una PAS promedio de 85-95 mmHg no experimentaron una disminución en la PAS después de recibir tratamiento con BB en comparación con placebo<sup>(33)</sup>. Sin embargo, si los pacientes con IC y FE reducida experimentan hipotensión sintomática, se debe determinar si es posible realizar ajustes en su terapia médica tomando en consideración el grado de volemia como primera instancia para disminuir o retirar los diuréticos en pacientes que se encuentren euvolémicos y sin signos de sobrecarga de volumen<sup>(30)</sup>. En el ensayo CARVIVA, el uso combinado de un BB con ivabradina permitió a los pacientes alcanzar dosis más altas de ambos medicamentos en comparación con aumentar la dosis de cualquiera de los medicamentos por separado<sup>(34)</sup>. En pacientes que experimentan hipotensión sintomática, y después de evaluar la suspensión de medicamentos innecesarios que reducen la presión arterial, puede ser necesario reducir e incluso interrumpir el uso de los BB. En tales casos, ivabradina, que solo afecta la frecuencia cardíaca sin afectar la presión arterial, se convierte en una opción terapéutica importante. Los MRA y los inhibidores de SGLT2 tienen un efecto modesto en la PAS y se pueden iniciar incluso cuando la presión arterial se encuentra dentro del rango bajo-normal y no hay otras contraindicaciones. Por otro lado, el inicio de los ARNI, IECA, y ARA II pueden provocar una disminución significativa en la presión arterial y requiere ajustar otros medicamentos<sup>(30)</sup>.

Como estrategia principal, todos los fármacos recomendados en las directrices clínicas para el tratamiento médico, tales como los ARNI o IECA, los BB, los inhibidores de SGLT2 y los MRA, pueden ser iniciados al mismo tiempo en dosis bajas o de manera secuencial, sin necesidad de esperar a alcanzar las dosis objetivo antes de comenzar el siguiente fármaco. Las dosis de los medicamentos pueden aumentarse gradualmente hasta alcanzar las dosis objetivo, según la tolerancia del paciente, asegurando un adecuado seguimiento de los niveles de potasio y la función renal.

## **5. ¿ES LA LESIÓN RENAL AGUDA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FEVI REDUCIDA UN SIGNO DE MAL PRONÓSTICO?**

La relación entre el corazón y los riñones se caracteriza por su interdependencia mutua en cuanto al flujo sanguíneo y la regulación hormonal. Los riñones requieren un funcionamiento adecuado del corazón para asegurar una adecuada perfusión sanguínea, al mismo tiempo que el corazón depende de los riñones para mantener un volumen sanguíneo óptimo. Estas interacciones se intensifican en pacientes con IC y FEVI reducida. En algunos casos, los pacientes pueden experimentar un deterioro en la función renal, manifestado por un aumento en los niveles de creatinina sérica durante un episodio agudo de IC, lo cual se asocia con un pronóstico menos favorable<sup>(35)</sup>.

Los pacientes que sufren de IC aguda muestran un incremento en los niveles de creatinina en aproximadamente un 20-40% de los casos. Este aumento repentino en los niveles de creatinina se ha identificado como un indicador significativo de la mortalidad<sup>(36-38)</sup>. Factores como enfermedad renal crónica, diabetes, hipertensión, edad avanzada y el uso de diuréticos de asa están vinculados a un mayor riesgo de que los niveles de creatinina se deterioren durante la hospitalización por IC aguda<sup>(36,39)</sup>. Inicialmente, se creía que la reducción de la perfusión renal en pacientes con IC y FE reducida era la causa principal del deterioro de la función renal. Sin embargo, investigaciones recientes han revelado una sólida correlación entre la presión elevada en la aurícula derecha del corazón y el aumento en los niveles de creatinina. Además, se ha constatado que la presión elevada en la aurícula derecha es un predictor aún más certero de la mortalidad en comparación con la presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCWP) o el gasto cardíaco<sup>(40-42)</sup>.

Los pacientes con IC pueden desarrollar síndrome cardiorenal (SCR). El SCR se define ampliamente como una condición patológica que involucra al corazón y los riñones, donde la disfunción aguda o crónica de un órgano puede llevar a una disfunción correspondiente en el otro<sup>(43)</sup>. El SCR se desarrolla por la disminución del gasto cardíaco combinada con la reducción del flujo sanguíneo renal y la presencia de congestión venosa central que provoca una presión elevada en los riñones<sup>(44,45)</sup>. El síndrome cardiorenal se clasifica oficialmente en 5 subtipos. El SCR tipo 1 implica un deterioro repentino en la función cardíaca, como shock cardiogénico agudo o IC congestiva descompensada, lo que conduce a una lesión renal aguda. El SCR tipo 2 abarca irregularidades a largo plazo en la función cardíaca, como la IC congestiva crónica, lo que resulta en el desarrollo progresivo de enfermedad renal crónica. El SCR tipo 3 implica un declive súbito en la función renal, por ejemplo, isquemia renal aguda o glomerulonefritis, desencadenando disfunción cardíaca aguda, que incluye IC, arritmia o isquemia. El SCR tipo 4 se caracteriza por un estado de enfermedad renal crónica, como enfermedad glomerular crónica, que contribuye a una disminución en la función cardíaca, hipertrofia cardíaca y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos. El SCR tipo 5 surge de una condición sistémica, como la sepsis, causando disfunción simultánea en ambos sistemas, el cardíaco y el renal<sup>(43)</sup>.

Es importante señalar que un incremento en los niveles de creatinina después de una exitosa eliminación de líquidos no indica un deterioro de los resultados observados. Cuando los pacientes logran eliminar eficazmente el exceso de volumen, su tasa de supervivencia se asemeja a la de



aquellos pacientes cuyos niveles de creatinina no aumentan. Por el contrario, si la eliminación de líquidos no es efectiva, las tasas de mortalidad pueden aumentar <sup>(46)</sup>. El aumento en los niveles de creatinina resultado del uso agresivo de diuréticos durante la IC aguda no indica lesión tubular. La ligera disminución en la función renal observada en pacientes con diuresis agresiva difiere de las causas típicas de lesión renal aguda (AKI) <sup>(47)</sup>. En pacientes con IC aguda y FEVI reducida que experimentan un aumento en los niveles de creatinina en su suero, se recomienda el uso de diuréticos de asa, especialmente si muestran una buena respuesta al tratamiento. La descompresión incluso puede llevar a una mejora en la función renal, ya que la eliminación de fluidos venosos reduce la carga posterior renal.

El análisis de la concentración de sodio en la orina (UNa) puede proporcionar información valiosa. En casos de IC, se espera que la UNa esté por debajo de 25 meq/L. Hay evidencia creciente que sugiere que el perfil de UNa puede predecir la respuesta a corto plazo a los diuréticos de asa intravenosos en pacientes con IC aguda <sup>(48,49)</sup>. Una baja concentración de UNa en muestras de orina está asociada con una respuesta diurética disminuida, así como un mayor riesgo de readmisión por IC y mortalidad cardiovascular <sup>(50,51)</sup>. La respuesta natriurética a una dosis única de diurético de asa se puede predecir rápidamente a partir de una muestra de orina espontánea recogida una o dos horas después de administrar el diurético de asa <sup>(49)</sup>. Por lo tanto, el UNa puede permitir a los médicos interpretar la respuesta diurética de manera más rápida, brindando la oportunidad de intervenir si el contenido de sodio es bajo, lo que puede llevar a una titulación más agresiva del diurético <sup>(48,52)</sup>.

## **6. ¿QUÉ ABORDAJE FARMACOLÓGICO DEBO TOMAR CON LOS PACIENTES QUE TIENEN UN EPISODIO AGUDO DE INSUFICIENCIA CARDIACA CON FEVI REDUCIDA?**

Cada año, se registran más de 1 millón de hospitalizaciones en Estados Unidos debido a IC aguda <sup>(25)</sup>. A pesar de los esfuerzos por mejorar los resultados, las tasas de reingreso y mortalidad siguen siendo alarmantemente altas. En un plazo de 6 meses después del alta, más de 50% de los pacientes son readmitidos y en 30 días la tasa de mortalidad alcanza 10%, aumentando a 30% en 1 año y casi 50% en 5 años <sup>(25,53)</sup>.

Para abordar este problema, las guías clínicas recomiendan el inicio de medicamentos específicos para pacientes con IC y FE reducida, como IECA, ARA II, ARNI, MRA, y, más recientemente, inhibidores de la SGLT-2. Estos medicamentos han demostrado disminuir la mortalidad y reducir la necesidad de hospitalizaciones en pacientes con IC <sup>(15)</sup>. Sin embargo, a pesar de los claros beneficios de la terapia médica dirigida por las guías clínicas, los datos del mundo real indican que las tasas de inicio de estos medicamentos siguen siendo bajas. Un análisis retrospectivo, que involucró a 266.589 pacientes de bases de datos multinacionales, mostró que el tiempo promedio desde la hospitalización por IC hasta el inicio de la terapia médica dirigida por pautas fue más largo para terapias novedosas como dapagliflozina o sacubitril/valsartán <sup>(54)</sup>. Estos hallazgos destacan la brecha entre las recomendaciones basadas en evidencia y la práctica en el mundo real, lo que indica la necesidad de una mejor adherencia a la terapia médica dirigida por pautas en pacientes con IC y FE reducida.

Un estudio que involucró a 16.502 pacientes con IC y FEVI reducida que fueron admitidos por IC aguda descubrió que suspender los IECA o ARA II se relacionaba con tasas de mortalidad más altas a los 30 días, 90 días y 1 año, así como una mayor probabilidad de readmisión <sup>(55)</sup>. Según el estudio OPTIMIZE-HF, continuar con la medicación de los BB después del alta reduce el riesgo de mortalidad y mejora las tasas de tratamiento <sup>(56)</sup>.

A menudo se interrumpe la terapia médica estándar sin mucha consideración cuando hay pequeñas fluctuaciones en los signos vitales o los resultados de laboratorio, que suelen ser temporales o pueden estabilizarse. Las tasas de interrupción siguen siendo altas incluso después de 12 meses de inicio: 23,5% para dapagliflozina, 26,4% para sacubitril/valsartán, 38,4% para IECA, 33,4% para ARA II, 25,2% para BB y 42,2% MRA<sup>(54)</sup>. Los IECA, ARA II y MRA deben suspenderse si el paciente experimenta hipotensión sintomática persistente, hiperpotasemia no resuelta o lesión renal aguda oligúrica persistente a pesar de los ajustes en el uso de diuréticos. Los BB deben suspenderse si existen preocupaciones por hipoperfusión/choque cardiogénico, bloqueo auriculoventricular de segundo grado o superior, o una exacerbación grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>(15)</sup>.

Se sugiere comenzar el tratamiento convencional estándar de acuerdo con las pautas clínicas en pacientes que sufren de IC aguda y una FEVI reducida, una vez que su condición esté estabilizada durante su hospitalización. La introducción del ARNI durante la hospitalización por IC aguda con una FEVI reducida ha demostrado tasas similares de deterioro de la función renal, hiperpotasemia e hipotensión sintomática en comparación con el enalapril<sup>(57)</sup>. Este hallazgo elimina la necesidad de comenzar con un IECA primero y luego cambiar a ARNI si toleran enalapril. En pacientes que fueron hospitalizados recientemente por IC aguda, la iniciación de la terapia con sotagliflozina antes o poco después del alta resultó en tasas significativamente más bajas de muertes cardiovasculares, hospitalizaciones y visitas urgentes por IC en comparación con placebo<sup>(58)</sup>. De manera similar, la iniciación de empagliflozina intrahospitalaria una vez que el paciente esté clínicamente estable se asoció con beneficios clínicos, incluyendo la disminución del objetivo primario de muerte, eventos de IC, tiempo hasta el evento de IC o cambio en el estado funcional<sup>(59)</sup>. Los resultados del estudio EMPULSE sugieren que iniciar empagliflozina en pacientes ingresados por IC aguda es bien tolerado y conduce a una notable mejoría clínica en los primeros 90 días desde el inicio del tratamiento<sup>(59)</sup>. En el estudio STRONG-HF, un ensayo clínico aleatorizado, se reclutaron pacientes de entre 18 y 85 años ingresados en hospitales con IC aguda y que no recibieron dosis completas de tratamiento farmacológico dirigido por pautas, procedentes de 87 hospitales en 14 países. Antes del alta, los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente (1:1), estratificados por FEVI ( $\leq 40\%$  vs.  $> 40\%$ ) y país a recibir atención habitual o atención de alta intensidad. La atención habitual se ajustaba a la práctica local normal, y la atención de alta intensidad implicaba el ajuste de los tratamientos hasta alcanzar el 100% de las dosis recomendadas en un plazo de 2 semanas después del alta, además de cuatro visitas programadas al ambulatorio durante los 2 meses siguientes al alta, que supervisaban de cerca el estado clínico, los valores de laboratorio y las concentraciones de péptido natriurético de tipo B pro-N-terminal (NT-proBNP). El objetivo principal fue el reingreso al hospital por IC o muerte por cualquier causa a los 180 días. El estudio fue interrumpido prematuramente por recomendación del comité de supervisión de datos y seguridad debido a diferencias entre los grupos mayores de lo esperado. Hasta la fecha de corte de los datos, a los 90 días, una proporción mayor de pacientes en el grupo de atención de alta intensidad habían aumentado la dosis de los medicamentos recetados a la dosis completa (bloqueadores de renina-angiotensina 278 [55%] de 505 vs 11 [2%] de 497; beta bloqueadores 249 [49%] vs 20 [4%]; y antagonistas del receptor de mineralocorticoides 423 [84%] vs 231 [46%]). A los 90 días, la presión arterial, el pulso, la clase de la NYHA, el peso corporal y la concentración de NT-proBNP habían disminuido más en el grupo de atención de alta intensidad que en el grupo de atención habitual. Hasta el día 180, se produjeron readmisiones por IC o muerte por cualquier causa en 74 (estimación de Kaplan-Meier ajustada ponderada 15,2%) de los 506 pacientes del grupo de atención de alta intensidad y en 109 (23,3%) de los 502 pacientes del grupo de atención habitual (diferencia de riesgo ajustada 8,1% [IC del 95%: 2,9-13,2];  $p=0,0021$ ; razón de riesgo 0,66 [IC del 95%: 0,50-0,86]). Se reportaron más eventos adversos a los 90 días en el grupo de atención de alta intensidad (223 [41%] de 542) que en el grupo de atención habitual (158 [29%] de 536), pero

se informaron incidencias similares de eventos adversos graves (88 [16%] vs 92 [17%]) y eventos adversos fatales (25 [5%] vs 32 [6%]) en cada grupo <sup>(60)</sup>. Con lo anterior, se puede concluir que una estrategia de tratamiento intensivo que incluye el rápido aumento de la dosis de medicamentos dirigidos por pautas y un seguimiento cercano después de una hospitalización por IC aguda fue ampliamente aceptada por los pacientes debido a que redujo los síntomas, mejoró la calidad de vida y disminuyó el riesgo de muerte por cualquier causa o reingreso por IC a los 180 días en comparación con la atención habitual. Con respecto a la duración de la terapia en pacientes con IC, el TRED-HF trial demostró que hasta que se definan predictores sólidos de recaída por IC, el tratamiento debe continuar indefinidamente para muchos pacientes ya que es probable que sufran una recaída después de suspender el tratamiento <sup>(61)</sup>.

## **7. ADEMÁS DE LOS IECA, ARA-II, ARNI, BB, MRA, E INHIBIDORES DE LA SGLT-2, ¿QUÉ OTRAS TERAPIAS OFRECEN BENEFICIOS EN MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FEVI REDUCIDA?**

En los últimos años, se han desarrollado tratamientos farmacológicos y dispositivos para pacientes que sufren de IC con FEVI reducida. En el estudio SHIFT, ivabradina mostró una reducción en el criterio de valoración combinado de hospitalización y mortalidad cardiovascular en pacientes sintomáticos con IC con FEVI igual o menor a 35% y una frecuencia cardíaca superior a 70 latidos por minuto, que ya estaban tomando la dosis máxima tolerada de BB <sup>(1)</sup>. El análisis de subgrupos indicó que los pacientes con una frecuencia cardíaca superior a 75 latidos por minuto obtuvieron un beneficio en términos de supervivencia <sup>(62)</sup>. Por otra parte, la digoxina puede considerarse para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular e IC con FEVI reducida, o bien, para la reducción de hospitalizaciones en pacientes con IC con FEVI reducida sin FA (Recomendación IIa) <sup>(1,15)</sup>. En un pequeño ensayo clínico aleatorizado que incluyó a pacientes auto identificados como raza negra, la combinación fija de hidralazina e isosorbida dinitrato, junto con la terapia médica estándar dirigida por pautas, demostró una reducción en la mortalidad y las hospitalizaciones por IC en pacientes con FEVI y clasificación III-IV de la Asociación de Corazón de Nueva York (NYHA). Estos hallazgos no se han reproducido en otros grupos raciales o étnicos, pero pueden tenerse en cuenta para pacientes que no toleren los IECA/ARA-II/ARNI o requieran una reducción adicional de la poscarga <sup>(15)</sup>.

El estudio ADVOR comparó acetazolamida en dosis de 500 mg diarios con placebo en pacientes con datos clínicos de IC aguda y PNs elevados. El resultado primario a considerar fue la resolución de la congestión, definida como la ausencia de datos de sobrecarga de volumen en los primeros 3 días de iniciada la terapia después de la aleatorización, sin la necesidad de aumentar la terapia descongestiva. El resultado secundario estaba compuesto por muerte de cualquier causa o readmisión por IC en los próximos 3 meses. En el grupo tratado con acetazolamida, se logró una resolución de la congestión en un total de 108 pacientes de 256 (42,2%), mientras que en el grupo placebo este resultado se observó en 79 de 259 pacientes (30,5%). Esto se traduce en un riesgo relativo de 1,46 (IC 95% 1,17 a 1,82;  $p < 0,001$ ). Se registró una tasa de eventos combinados de fallecimiento por cualquier causa o readmisión debido a insuficiencia cardíaca en 76 de 256 pacientes (29,7%) en el grupo de acetazolamida y en 72 de 259 pacientes (27,8%) en el grupo de placebo. Esto resultó en un riesgo relativo de 1,07 (IC 95% 0,78 a 1,48) <sup>(63)</sup>. Por lo tanto, esto demuestra que la utilización de acetazolamida en pacientes con IC avanzada es exitosa para resolver la congestión asociada con esta condición.

Vericiguat, un estimulador del guanilato ciclasa soluble, fue evaluado en el ensayo clínico VICTORIA que involucró a pacientes con IC caracterizada por FE reducida y descompensación

reciente. El estudio reveló una disminución en el resultado primario de muerte cardiovascular y hospitalización por IC en comparación con placebo <sup>(64)</sup>. Por lo tanto, considerar vericiguat como tratamiento de segunda línea en pacientes que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo puede ser beneficioso para reducir la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones en pacientes con IC y FE reducida (nivel de evidencia: 2b) <sup>(1)</sup>.

En el ensayo GALACTIC-HF se examinó omecamtiv mecarbil, un activador de la miosina cardíaca, y demostró una reducción de 8% en la aparición de eventos de IC y muerte cardiovascular en comparación con placebo. Además, un análisis posterior reveló una reducción de 20% en el riesgo del objetivo primario para los pacientes con síntomas de clase 3-4 de la NYHA, FE del ventrículo izquierdo  $\leq 30\%$  y antecedentes de hospitalización por IC aguda en los últimos 6 meses, cuando se trataron con omecamtiv mecarbil en comparación con un placebo <sup>(65)</sup>. Sin embargo, es importante tener en cuenta que omecamtiv mecarbil aún no está aprobado por la FDA y, por lo tanto, no se incluye en las pautas más recientes de IC en Estados Unidos.

El desfibrilador automático implantable es una terapia con dispositivo recomendada para la prevención secundaria, con el objetivo de reducir el riesgo de muerte cardíaca súbita y la mortalidad general en pacientes sin causas reversibles y que se espera que sobrevivan más de un año con buen estado funcional <sup>(15)</sup>. En los casos de prevención primaria de IC con FEVI reducida, se recomienda el desfibrilador automático implantable para pacientes con una FEVI igual o menor a 35% después de tres meses de terapia médica máxima tolerada de acuerdo con las guías de práctica clínica, especialmente en los casos con una etiología isquémica. En pacientes con una etiología no isquémica, la recomendación es ligeramente más débil <sup>(1,15)</sup>. Para pacientes sintomáticos con IC con FEVI reducida, que tienen una FEVI igual o menor a 35%, una duración de QRS mayor a 150 ms y una morfología de bloqueo de rama izquierda a pesar de la terapia médica óptima, se recomienda la terapia de resincronización cardíaca para mejorar los síntomas y reducir la mortalidad general <sup>(5)</sup>.

El dilema de la corrección de la deficiencia de hierro en pacientes con IC era poco claro ya que no existían criterios para establecer su diagnóstico. En pacientes con IC, la deficiencia de hierro se define como una concentración de ferritina  $< 100 \mu\text{g/L}$  o una combinación de concentraciones de ferritina entre 100 y 299  $\mu\text{g/L}$  junto a una saturación de transferrina de  $< 20\%$  (66). La guía del 2021 de la ESC/HFA y la guía del 2022 de la AHA/ACC recomienda hierro intravenoso con carboximaltosa férrica para mejorar los síntomas, mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con deficiencia de hierro e IC con FEVI  $< 45\%$ . Por tal razón, es recomendable basado en estas guías que todos los pacientes con IC sean evaluados para detectar anemia utilizando biometría hemática completa, concentraciones séricas de ferritina y saturación de transferrina <sup>(1,23)</sup>.

A pesar de que otras intervenciones como la reparación transcutánea de la válvula mitral para la regurgitación mitral severa funcional y el aislamiento de las venas pulmonares para la fibrilación auricular han demostrado excelentes resultados, solo se recomiendan para pacientes específicos con IC y FE reducida donde los posibles beneficios superen los riesgos asociados <sup>(67,68)</sup>. En el caso de la reparación transcutánea de la válvula mitral para la regurgitación mitral severa funcional, este procedimiento ha demostrado ser beneficioso en pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento farmacológico óptimo y que no son candidatos a resincronización, anatomía apropiada en ecocardiograma transesofágico y FEVI entre 20-50%, LVESD  $\leq 70 \text{ mm}$  y presión sistólica de arteria pulmonar  $\leq 70 \text{ mm Hg}$  <sup>(1)</sup>.

La IC avanzada se manifiesta cuando los individuos afectados experimentan síntomas severos y continuos que afectan la rutina diaria, a pesar de recibir el tratamiento médico basado en evidencia en la dosis máxima toleradas <sup>(1,69)</sup>. Se debe sospechar de IC avanzada en individuos con clase funcional

III o IV de la NYHA, evidencia de congestión refractaria a terapia con diuréticos, el requerimiento de inotrópicos o agentes vasoactivos para mantener una adecuada perfusión y el desarrollo de arritmias ventriculares recurrentes <sup>(69)</sup>. Otros hallazgos que pueden sugerir IC avanzada son una FEVI  $\leq 30\%$ , disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con dilatación auricular izquierda y/o hipertensión pulmonar, disfunción ventricular derecha, bajo índice cardiaco ( $\leq 2,2$  L/min/m<sup>2</sup>) y presiones de llenado cardiaco elevado <sup>(69)</sup>. Además del uso de diuréticos, agentes vasoactivos e inotrópicos, estos pacientes se pueden beneficiar de trasplante cardiaco y del uso de terapias de soporte circulatorio mecánico (TSCM) de corta duración como la bomba de balón intraaórtico, dispositivos de asistencia circulatoria (Tandem Heart, Impella) y oxigenación a través de membrana extracorpórea (ECMO) <sup>(1,69)</sup>. Para pacientes que serán sometidos a trasplante cardiaco o aquellos que requieren asistencia mecánica permanente, el uso de TSCM de larga duración, incluidos los dispositivos de asistencia ventricular izquierda y el soporte biventricular, son una excelente opción y deben ser considerados en estos casos <sup>(69)</sup>.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, el enfoque del tratamiento farmacológico para la IC con FEVI reducida radica en contrarrestar los procesos que promueven la progresión de la enfermedad y mejorar la morbilidad y mortalidad. Es crucial distinguir entre la disfunción sistólica y la IC con FEVI reducida, y realizar el diagnóstico basándose en los síntomas y signos de congestión, no limitándose únicamente a la medición de la FEVI. Se ha comprobado que dosis bajas de medicamentos puede ser beneficioso y mantener la continuidad en la toma de estos reduce tanto la mortalidad como las hospitalizaciones. Terapias como la ivabradina, digoxina, hidralazina e isosorbida dinitrato no han demostrado beneficios en IC y FEVI reducida. Sin embargo, vericiguat y omecamtiv mecarbil obtuvieron resultados significativos en reducción de muertes y hospitalizaciones por IC. En casos de exacerbación aguda de la IC crónica, se recomienda no suspender la terapia médica recomendada. Por último, el desfibrilador cardioversor implantable es recomendado para la prevención de la muerte cardíaca súbita. El uso de soporte mecánico circulatorio y el trasplante cardiaco debe ser considera en pacientes con IC avanzada que no responde adecuadamente al tratamiento farmacológico.

### Conflictos de interés

Ninguno.

### Contribuciones de los autores

JE: concepción y diseño, adquisición de datos, interpretación de datos, redacción del manuscrito y revisión crítica.

### Fuente de financiamiento

Ninguno.

### Agradecimientos

Agradezco a cada uno de mis maestros de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras en el Valle de Sula, en especial al Dr. Luis Enamorado y al Dr. Marco Quiñonez por contribuir a mi desarrollo profesional y personal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*

- [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 10];145(18): e876–94. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000001062>. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001062>
2. Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 10];108(17):1351–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35042750>. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320131
  3. Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 10];135(8):717–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223323>. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025795
  4. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 10]; 14(1):30–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27708278>. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163
  5. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 10];11(1):263–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708498>. doi: 10.21037/cdt-20-302
  6. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: A review. *JAMA*. 2020;324(5):488–504. doi: 10.1001/jama.2020.10262
  7. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):698–717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0
  8. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 10];5(6):632–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32613148>. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.004
  9. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of change in N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 10];322(11):1085–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475295>. doi: 10.1001/jama.2019.12821
  10. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psocka M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 10];21(9):1064–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31407860>. doi: 10.1002/ejhf.1557
  11. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 10]; S1071-9164(21):00050-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33663906>. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
  12. Pfeffer MA. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. *Herz*. 1993; 18 (Suppl 1):430–5
  13. McMurray JJV, Docherty KF. Insights into foundational therapies for heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Cardiol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 10];45 (Suppl 1): S26–S30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35789017>. doi: 10.1002/clc.23847
  14. 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* [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 10];371(11):993–1004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176015>. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
  15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of

- Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 12]; 24(1):4-131. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35083827>. doi: 10.1002/ejhf.2333
16. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med*. 1976; 295(25):1404-13. doi: 10.1056/NEJM197612162952505
17. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 [cited 2023 Feb 12]; 41(10):1797-804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767667>. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00309-7
18. Thibodeau JT, Drazner MH. The role of the clinical examination in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 12]; 6(7):543-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885957>. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.005
19. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasonography and chest radiography in adults with symptoms suggestive of acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 12]; 2(3): e190703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874784>. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0703
20. Chiu L, Jairam MP, Chow R, Chiu N, Shen M, Alhassan A, et al. Meta-analysis of point-of-care lung ultrasonography versus chest radiography in adults with symptoms of acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2022; 174:89-95. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.022
21. Rola P, Miralles-Aguiar F, Argaiz E, Beaubien-Souligny W, Haycock K, Karimov T, et al. Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score: conceptual review and case series. *Ultrasound J* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 12]; 13(1):32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146184>. doi: 10.1186/s13089-021-00232-8
22. Torres-Arrese M, Mata-Martínez A, Luordo-Tedesco D, García-Casasola G, Alonso-González R, Montero-Hernández E, et al. Usefulness of systemic venous ultrasound protocols in the prognosis of heart failure patients: Results from a prospective multicentric study. *J Clin Med* [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 12]; 12(4):1281. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36835816>. doi: 10.3390/jcm12041281
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 12]; 42(36):3599-726. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992>. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
24. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 12]; 318(8):713-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28829876>. doi: 10.1001/jama.2017.10565
25. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics--2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 12]; 133(4):447-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811276>. doi: 10.1161/CIR.0000000000000366
26. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 12]; 73(19):2365-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844480>. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.015
27. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: The CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018

28. Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, Sartipy P, Thuresson M, Cowie MR, et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 12];23(9):1499–511. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34132001>. doi: 10.1002/ejhf.2271
29. Khan MS, Butler J, Greene SJ. Simultaneous or rapid sequence initiation of medical therapies for heart failure: seeking to avoid the case of 'too little, too late'. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 12];23(9):1514–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.2311>. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2311>
30. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 12];23(6):872–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33932268>. doi: 10.1002/ejhf.2206
31. Maddox TM, Januzzi Jr 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 Committee. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 12];77(6):772–810. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446410>. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022
32. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 12];23(6):882–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704874>. doi: 10.1002/ejhf.2149
33. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 [cited 2023 Mar 12];344(22):1651–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11386263>. doi: 10.1056/NEJM200105313442201
34. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P, et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol*. 2011; 151(2):218–24. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.098
35. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller Ch, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 12];22(4):584–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908120>. doi: 10.1002/ejhf.1697
36. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 [cited 2023 Mar 12];43(1):61–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14715185>. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.031
37. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 12];19(12):1606–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28371075>. doi: 10.1002/ejhf.821
38. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007;13(6):422–30. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011
39. Rastogi A, Fonarow GC. The cardiorenal connection in heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2008;10(3):190–7. doi: 10.1007/s11886-008-0033-1
40. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll*



- Cardiol [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 12];53(7):589–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19215833>. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.068
41. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 12];53(7):582–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19215832>. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.080
42. Bozkurt B, Kamat IS. Worsening renal function in acute decompensated heart failure: A bad sign, or maybe not? *Trans Am Clin Climatol Assoc* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 12]; 130:41–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31516163>
43. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Mar 12];52(19):1527–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007588>. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
44. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet*. 1988;1(8593):1033–5. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91851-x
45. Richards AM. Biomarkers in acute heart failure - cardiac and kidney. *Card Fail Rev* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 12];1(2):107–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785442>. doi: 10.15420/cfr.2015.1.2.107
46. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards Ch, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 12];5(1):54–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22167320>. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413
47. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, et al. Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 12];137(19):2016–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352071>. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112
48. Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, et al. Outcomes associated with a strategy of adjuvant metolazone or high-dose loop diuretics in acute decompensated heart failure: A propensity analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 12];7(18): e009149. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371181>. doi: 10.1161/JAHA.118.009149
49. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E, et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 15]; 20(11):1591-600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238574>. doi: 10.1002/ejhf.1307
50. Strobeck JE, Feldschuh J, Miller WL. Heart failure outcomes with volume-guided management. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 15]; 6(11):940-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316941>. doi: 10.1016/j.jchf.2018.06.017
51. Colin-Ramirez E, Ezekowitz JA. Salt in the diet in patients with heart failure: what to recommend. *Curr Opin Cardiol*. 2016; 31(2):196-203. doi: 10.1097/HCO.0000000000000253
52. 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* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 15];21(2):137–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600580>. doi: 10.1002/ejhf.1369
53. Gilstrap LG, Fonarow GC, Desai AS, Liang L, Matsouaka R, DeVore AD, et al. Initiation, continuation, or withdrawal of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 15];6(2): e004675. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28189999>. doi: 10.1161/JAHA.116.004675

54. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, Adamsson Eryd S, Bodegård J, Lund LH, et al. Heart failure drug treatment-inertia, titration, and discontinuation: A multinational observational study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 15];11(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36202739>. doi: 10.1016/j.jchf.2022.08.009
55. Baggish AL, Siebert U, Lainchbury JG, Cameron R, Anwaruddin S, Chen A, et al. A validated clinical and biochemical score for the diagnosis of acute heart failure: the ProBNP investigation of dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) acute heart failure score. *Am Heart J*. 2006;151(1):48–54. doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.031
56. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiuade M, Greenberg BH, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 15];52(3):190–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18617067>. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.048
57. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Nepriylisin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 15];380(6):539–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415601>. doi: 10.1056/NEJMoa1812851
58. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 15];384(2):117–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200892>. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
59. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 15];28(3):568–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35228754>. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1
60. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1938–52. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1
61. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 15];393(10166):61–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429050>. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X
62. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(1):11–22. doi: 10.1007/s00392-012-0467-8
63. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 15];387(13):1185–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36027559>. doi: 10.1056/NEJMoa2203094
64. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 15];382(20):1883–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222134>. doi: 10.1056/NEJMoa1915928
65. Felker GM, Solomon SD, Claggett B, Diaz R, McMurray JJV, Metra M, et al. Assessment of omecamtiv mecarbil for the treatment of patients with severe heart failure: A post hoc analysis of data from the GALACTIC-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 15];7(1):26–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34643642>. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4027

66. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: An overview. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 15]; 7(1):36–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553903>. doi: 10.1016/j.jchf.2018.07.015
67. 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* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 12]; 379(24):2307-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280640>. doi: 10.1056/NEJMoa1806640
68. 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* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 12]; 378(5):417-27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385358>. doi: 10.1056/NEJMoa1707855
69. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 12]; 20(11):1505–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806100>. doi: 10.1002/ejhf.1236