

Visión actual del tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida

María Ortega-Armas¹, Luis Moreno-Rondón¹, Juan Díaz Heredia¹, Alex Castro-Mejía¹

¹Hospital General del norte de Guayaquil "Los Ceibos". Ecuador

Correspondencia:

María Ortega Armas

Email:

elizabethortegaarmas@gmail.com

Fecha de publicación: 15 de agosto de 2021

Membrete bibliográfico:

Ortega Armas M.

Visión actual del tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida. Rev. Med. Sociedad Ecuatoriana de Cardiología.

Resumen

La insuficiencia cardíaca es causa frecuente de hospitalización y su morbimortalidad no ha podido ser reducida a pesar del tratamiento actualmente instaurado, de ahí la importancia de analizar todo lo referente a su manejo clínico. En este artículo se revisará el tratamiento, con especial atención a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Para una mayor comprensión del tema, se examinan diferentes tratamientos para la insuficiencia cardíaca, desde lo convencional hasta lo actual y los nuevos horizontes. Se propone un enfoque basado en objetivos según la evidencia actual que ayude a estandarizar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Palabras Clave

Insuficiencia cardíaca, fracción de eyección reducida

Abstract

Heart failure is a common cause of admission in emergency room and its morbidity and mortality have not been reduced despite of current treatment options, so, the importance of analyzing its clinical management. This review focuses on guideline directed treatment of heart failure with reduced ejection fraction. In order to make a logical approach to this issue, several aspects of management are progressively shown, from traditional therapies to new options, with special attention to frontiers on this field. A goal-based approach based on current evidence is proposed to help standardize the treatment of heart failure with reduced ejection fraction.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad con alta prevalencia en el mundo, constituye el estadio avanzado de la mayoría de enfermedades cardiovasculares.¹ Actualmente su clasificación se basa principalmente en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) medida por ecocardiograma o por resonancia magnética, de esta forma según las guías de práctica clínica, se clasifica en insuficiencia cardíaca con FE reducida (IC-FER) cuando la FE es <40%, insuficiencia cardíaca en rango intermedio (FE 40-49%) y en insuficiencia cardíaca con FE preservada (FE ≥50%).²

El auge investigativo creciente ha hecho que actualmente dispongamos que varias alternativas para el tratamiento principalmente de la IC-FER. Esta revisión tiene como objetivo brindar una noción clara y detallada del tratamiento de la IC-FER, debido a que en los últimos años se han publicado varios estudios randomizados que han modificado la práctica clínica y que han demostrado mejorar el pronóstico de este tipo de pacientes.

Nos limitaremos al tratamiento farmacológico, pero cabe resaltar que las terapias no farmacológicas como el control de los factores de riesgo y las comorbilidades, así como la rehabilitación cardíaca juegan un papel esencial en el manejo del paciente con IC-FEr.

Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca

Dos siglos han transcurrido desde que Withering describió por primera vez el uso de digitálicos en pacientes con IC.³ Desde entonces han ocurrido avances sustanciales en el tratamiento de la IC.⁴

En la actualidad, el tratamiento farmacológico efectivo de la IC tiene un enfoque neurohormonal, y se centra en contrarrestar las diferentes vías causantes de la fisiopatología de la IC. Dentro de los principales mecanismos se encuentran el bloqueo de la hiperactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), del sistema nervioso simpático (SNS), y favorecer la actuación fisiológica de los péptidos natriuréticos.⁵ Nuevos mecanismos de acción, como la inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), la estimulación de la guanilato-ciclasa soluble, y la activación selectiva de la miosina cardíaca han demostrado su eficacia últimamente.^{4,6}

Inhibidores duales de la neprilisina y el receptor de la angiotensina (ARNI).

La neprilisina es una endopeptidasa que contribuye con la degradación de los péptidos natriuréticos, por lo que su inhibición produce un incremento de estos péptidos, favoreciendo la natriuresis y la vasodilatación.⁷

En el estudio PARADIGM-HF, el sacubitrilo-valsartán (un inhibidor dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina), fue superior al enalapril en cuanto a reducción de mortalidad cardiovascular (13.3% vs 16.5%; HR, 0.80 [95% CI, 0.71-0.89]) y hospitalización por falla cardíaca (12.8% vs 15.6%; HR, 0.79 [95% CI, 0.71-0.89]) en pacientes con IC-FEr.⁸ Estos hallazgos también se extrapolaron posteriormente a pacientes con falla cardíaca aguda en el ensayo PIONEER-HF, donde sacubitrilo-valsartán, comparado con enalapril, redujo en mayor proporción el NT-proBNP (-46.7% vs -25.3%; ratio of change, 0.71 [95% CI, 0.63-0.81]) y el porcentaje de hospitalizaciones por falla cardíaca (8.0% vs 13.8%; HR, 0.56 [95% CI, 0.37-0.84]).⁹ Este fármaco además demostró reducir los requerimientos de diuréticos de asa en comparación con enalapril (2.0% [$P=0.02$], 4.1% [$P<0.001$], y 6.1% [$P<0.001$] a los 6, 12, y 24 meses de seguimiento respectivamente.¹⁰ Adicionalmente el estudio TRANSITION reclutó pacientes que requirieron hospitalización por falla cardíaca, y demostró, que es factible y segura la administración precoz de sacubitrilo-valsartán bien sea en el entorno intrahospitalario o poco después de egresado el paciente.¹¹

Por tanto, las guías actuales favorecen el uso de ARNI como el antagonista renina angiotensina de preferencia. En aquellos casos en los que no sea posible la administración de un ARNI, debe procederse con la indicación de IECA/ARA-II con el fin de reducir la morbimortalidad en los pacientes con IC-FEr.¹²

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)

Desde finales de la década de los ochenta del siglo pasado, los IECA han demostrado beneficio en pacientes con IC-FEr. Los IECA han demostrado, en estudios controlados de gran tamaño, reducción de mortalidad y morbilidad en pacientes con IC-FEr, la cual es independiente de la existencia o no de síntomas y de la coexistencia o no de enfermedad coronaria.¹³⁻¹⁹ El ensayo CONSENSUS, fue pionero en el estudio de este grupo farmacológico, incluyó 253 pacientes con IC-FEr y clase funcional IV/IV NYHA los cuales fueron aleatorizados para recibir enalapril (n: 127), o placebo (n: 126), además de la terapia estándar para la época. Se encontró una reducción de mortalidad en el grupo que recibió enalapril de 40% (26% vs 44% RR, 0.60; $P=0.002$; NNT = 6) a los 6 meses de seguimiento y de 31% (36% vs 52% RR, 0.69; $P=0.001$) a los 12 meses. Hubo una reducción de mortalidad total de 27% (39% vs 54% RR, 0.73; $P=0.003$).¹³ Los efectos benéficos

María Ortega-Armas, Luis Moreno-Rondón, Juan Díaz Heredia, Alex Castro-Mejía

fueron confirmados posteriormente en el ensayo SOLVD, que incluyó pacientes con FE \leq 35% con clase funcional II-IV de NYHA. Se aleatorizaron 2569 pacientes para recibir enalapril (n: 1285) o placebo (n: 1284). Se observó en el grupo de enalapril una reducción de la mortalidad por todas las causas de 16% (35.2% vs. 39.7% RR 0.84; [95% CI 0.74-0.95]; P=0.0036), reducción de mortalidad cardiovascular de 18% (31.1% vs. 35.9% (RR 0.82; [95% CI 0.72-0.94]; P<0.002), y disminución del compuesto muerte u hospitalización por falla cardíaca de 26% (47.7% vs. 57.3%, RR, 0.74; [95% CI 0.66-0.82]; P<0.0001).¹⁴ En el estudio SAVE se observó una reducción de mortalidad de 19% en el grupo aleatorizado a captopril (20% vs. 25% (RR 0.81, [95% CI 0.68-0.97], P=0.019) en pacientes con infarto de miocardio y FE \leq 40%, sin signos manifiestos de IC.¹⁵ El estudio AIRE, demostró el efecto benéfico de ramipril en pacientes con infarto agudo de miocárdico y falla cardíaca sintomática. En este ensayo hubo reducción del 27% en mortalidad por todas las causas en el grupo de ramipril (17% vs. 23%, [95% CI 11-40%], P=0.002).¹⁶

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)

Este grupo farmacológico ha demostrado ser una terapia alternativa eficiente a los IECA. Múltiples son los estudios que han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con IC. Los fármacos más estudiados el losartán, candesartán y valsartán.

El ensayo CHARM-Added, estudió el uso de candesartán contra placebo en pacientes con IC-FEr, FE \leq 40%, clase funcional II-IV NYHA, y que además recibían IECA. La adición de candesartán demostró una reducción significativa del punto primario combinado muerte cardiovascular u hospitalización por IC (38% vs 42%; HR, 0.85 [95% CI, 0.75-0.96], p=0.011).²⁰ El estudio CHARM-Alternative aleatorizó pacientes con IC-FEr sintomática, con FE \leq 40% y sin tratamiento con IECA (por intolerancia a los mismos), para recibir candesartán o placebo. El candesartán demostró una reducción significativa del punto primario combinado muerte cardiovascular u hospitalización por IC (33% vs 40%; HR, 0.70 [95% CI, 0.60-0.81], p<0.0001), también hubo reducción de los componentes del primario.²¹ Val-HeFT comparó valsartán con placebo en pacientes con falla cardíaca II-IV NYHA. La mortalidad general fue similar en ambos grupos (19.7 % vs 19.4 %; HR, 1.02 [95% CI, 0.88-1.18], p=0.8). Hubo una menor ocurrencia del punto combinado de morbilidad y mortalidad en los tratados con valsartán (28.8 % vs 32.1%; HR, 0.87 [95% CI, 0.77-0.97], p=0.009).²²

En el estudio ELITE II, que incluyó pacientes con IC sintomática y FE \leq 40%, hubo una tendencia no significativa al incremento de mortalidad en el grupo de losartán (50 mg una vez al día), frente a captopril (50 mg tres veces al día), (HR: 1.13 [95%CI: 0.95-1.35]). No hubo diferencias en cuanto a hospitalizaciones y la tasa de discontinuación por efectos adversos fue significativamente menor en el grupo de losartán.²³

Bloqueadores beta (BB)

El efecto cronotrópico negativo hace que sea contra intuitivo que los bloqueadores beta puedan presentar efectos beneficiosos en IC,²⁴ por ello, a este grupo de fármacos se les consideró absolutamente contraindicados en pacientes con falla ventricular en la antigüedad. Fue en 1975 cuando se publicaron los resultados de una serie de 7 pacientes con IC congestiva tratados con agentes bloqueadores beta. Uno de los enfermos recibió alprenolol, el resto recibió practolol. Hubo mejoría de la clase funcional, lo que sugería que los bloqueadores beta podrían mejorar la función cardíaca y que la activación simpática tendría un papel determinante en el desarrollo de la falla cardíaca.^{25,26} Se requirieron más de 20 años de evidencia científica convincente que avalara su uso, teniendo ahora indicación plena como terapia de primera línea en pacientes con IC y fracción de eyección reducida (IC-FEr).^{12,26,27} Entre los ensayos de gran tamaño que afianzaron el uso de bloqueadores beta en IC, destacan: US Carvedilol HF en el cual se reclutaron pacientes con FE \leq 35%, clase funcional II-IV NYHA, recibiendo tratamiento médico óptimo que incluía IECA (95%). El carvedilol, cuando fue añadido a la terapia estándar de la época, demostró una reducción significativa de la mortalidad total (3.2% vs 7.8% HR, 0.35; [95% CI 0.21-0.61]; P <0.001) y hospitalización de causa cardiovascular (14.1%

María Ortega-Armas, Luis Moreno-Rondón, Juan Díaz Heredia, Alex Castro-Mejía

vs 19.6% HR, 0.73; [95% CI 0.55-0.94]; $P = 0.04$).²⁸ Posteriormente se publicó el CIBIS-II que estudió pacientes con FE $\leq 35\%$, clase funcional III-IV, recibiendo tratamiento estándar a los que se les aleatorizó para recibir bisoprolol o placebo. Hubo reducción estadísticamente significativa de la mortalidad total (11.8% vs 17.3% HR, 0.66; [95% CI 0.54-0.80]; $P < 0.001$) y muerte súbita de origen cardíaco (3.6% vs 6.3% RR, 0.56; [95% CI 0.39-0.8]; $P = 0.001$) en pacientes a los que se añadió bisoprolol.²⁹ El ensayo MERIT-HF estudió el efecto de metoprolol succinato en pacientes con FE $\leq 40\%$ clase funcional II-IV NYHA que tenían tratamiento médico óptimo. El metoprolol succinato demostró reducción de mortalidad total (7.2% vs 11.0% HR, 0.66; [95% CI 0.53-0.81]; $P < 0.001$) y muerte por IC (30% vs 58% HR, 0.51; [95% CI 0.33-0.79]; $P = 0.002$).³⁰ El COPERNICUS incluyó a pacientes con falla cardíaca sintomática severa (clase IV NYHA), de etiología isquémica o no isquémica, euvolémicos y con FE $\leq 25\%$, recibiendo además tratamiento médico óptimo para la fecha. El carvedilol redujo la mortalidad total en 35% (NNT =15; 12.8% vs 19.7% RR, 0.65; [95% CI 0.52-0.81]; $P = 0.001$), el compuesto muerte u hospitalización también mejoró significativamente (36.7% vs 44.7% HR, 0.76; [95% CI 0.67-0.87]; $P < 0.001$).³¹

Los cuatro estudios previamente mencionados fueron aleatorizados, y se interrumpieron prematuramente por la evidencia contundente a favor del bloqueador beta.

Vale la pena mencionar el COMET, conocido por ser el ensayo clínico de mayor tamaño entre los que han comparado distintos bloqueadores beta. En él, la administración de carvedilol, comparado con metoprolol, demostró reducir el riesgo de muerte. Sin embargo, debe destacarse, que se utilizó metoprolol de acción corta (tartrato), y no succinato de metoprolol de acción prolongada, el cual había demostrado efectividad para reducir mortalidad en el estudio MERIT-HF. Además, la dosis tope de metoprolol fue la mitad de la usada en el MERIT-HF. Por lo tanto, existe la posibilidad de que estas diferencias significativas en el desempeño de ambos fármacos pudieran deberse a una comparación inadecuada, y no a la superioridad de uno sobre otro.

³²

Por todo lo mencionado anteriormente, y a menos que esté contraindicado, todo paciente con IC-Fer debe recibir algún bloqueador beta aprobado para tal uso (succinato metoprolol, carvedilol o bisoprolol),⁶ ya que han demostrado reducción de la mortalidad (cardiovascular y por todas las causas), reducción de muerte súbita y de hospitalizaciones en este grupo de pacientes.^{29,30,33,34}

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM)

El antagonismo del receptor mineralocorticoide contribuye a contrarrestar la activación del SRAA en pacientes con IC. Espironolactona y eplerenona han demostrado en 3 ensayos clínicos reducción de mortalidad (15-30%), y de hospitalizaciones por falla cardíaca (15-40%).³⁵⁻³⁷ El estudio RALES de 1999, evaluó el efecto de espironolactona en pacientes con IC severa y FE $\leq 35\%$, tratados con IECA, diuréticos de asa y digoxina. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir espironolactona 25 mg (n: 822) o placebo (841). El ensayo se detuvo prematuramente después de un seguimiento promedio de 24 meses al determinarse la eficacia de la espironolactona en cuanto a mortalidad (35% vs 45%; RR, 0.7 [95%CI, 0.6-0.82]; $p < 0.001$).³⁵ Posteriormente EPHEBUS comparó eplerenone (25 mg, tituable hasta 50mg), con placebo, en pacientes recibiendo terapia médica óptima, con enfermedad isquémica del corazón y FE $\leq 40\%$. Este fármaco demostró ser superior al placebo en reducción de mortalidad (RR 0.85 [95% CI, 0.72-0.96]; $p = 0.008$) y mortalidad de causa cardiovascular (RR 0.83 [95%CI, 0.72-0.94]; $p = 0.005$).³⁶ En EMPHASIS-HF, eplerenone se le comparó con placebo en pacientes con clase funcional II NYHA y FE $\leq 35\%$. El fármaco demostró una reducción del punto primario compuesto (18.3% vs 25.9%; HR, 0.63 [95% CI, 0.54-0.74]; $p < 0.001$) y mortalidad total (12.5% vs 15.5%; HR 0.76 [95% CI, 0.62-0.93]; $p = 0.008$).³⁷

Los ARM se recomiendan, para reducir la morbimortalidad, en dos escenarios clínicos principalmente: 1. Pacientes con IC-Fer, FE $\leq 35\%$, clase funcional II-IV (IA), o 2. Después de un infarto de miocardio, en

María Ortega-Armas, Luis Moreno-Rondón, Juan Díaz Heredia, Alex Castro-Mejía

pacientes con FE \leq 40% que desarrollaron síntomas de IC o tengan antecedentes de diabetes mellitus (IB). Sin embargo, las guías también predicen que, en ausencia de contraindicación, el médico tratante debe considerar seriamente la indicación de un ARM (junto con ARNI /IECA/ARA-II y bloqueadores beta), a todo lo paciente con IC-FEr, con el fin de reducir mortalidad y hospitalización.^{2,27,38}

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Dos ensayos de gran tamaño, y un metaanálisis han demostrado beneficio de los iSGLT2 en pacientes con falla cardíaca establecida, independientemente de la coexistencia de diabetes.³⁹⁻⁴¹ El ensayo DAPA-HF evaluó el efecto de dapagliflozina en pacientes con IC-FEr con o sin diagnóstico de diabetes tipo 2. Se encontró una reducción del punto primario combinado (empeoramiento de falla cardíaca o muerte de origen cardiovascular) (HR, 0.74 [95% CI, 0.65-0.85]; $P < .001$), además hubo reducción de la mortalidad cardiovascular (HR, 0.82 [95%CI, 0.69-0.98]), y mortalidad por todas las causas (HR, 0.83 [95% CI, 0.71-0.97]) cuando se les comparó con placebo.³⁹ Posteriormente en el ensayo EMPEROR-Reduced, empagliflozina (10 mg/día), se comparó con placebo en pacientes sintomáticos con IC-FEr. En el seguimiento, el punto primario combinado (muerte cv u hospitalización por falla cardíaca), ocurrió en 19.4% de los pacientes recibiendo empagliflozina y 24.7% en el grupo placebo (HR, 0.75 [95% CI 0.65-0.86]; $P < 0.001$). Tal beneficio era equiparable en pacientes con o sin diabetes mellitus. El número de hospitalizaciones por falla cardíaca también fue menor con empagliflozina (HR, 0.70 [95% CI 0.58-0.85]; $P < 0.001$).⁴² Cuando se analizaron los eventos ocurridos entre los 8474 pacientes de ambos estudios, la administración de un iSGLT2 se relacionó con una reducción del 13% de mortalidad por cualquier causa (pooled HR 0.87, [95% CI 0.77-0.98]; $p=0.018$), reducción del 14% en muerte de origen cardiovascular (HR 0.86, 0.76-0.98; $p=0.027$), y reducción relativa de 26% en el combinado muerte cardiovascular y primera hospitalización por falla cardíaca (HR 0.74, 0.68-0.82; $p<0.0001$).⁴¹

Si bien la hipótesis inicial de estos fármacos explicaba la protección cardiovascular en el paciente diabético por medio del mejoramiento del control glicémico, los iSGLT2 han demostrado beneficio independientemente de la existencia de diabetes y han excedido por mucho el beneficio cardiovascular esperado de la optimización del control glicémico.⁴

Esta evidencia contundente hace que este grupo de fármacos sean considerados como uno de los cuatro pilares del tratamiento actual de la IC-FEr,^{27,43} y se recomienda el uso tanto de dapagliflozina o empagliflozina en pacientes con IC-FEr (con o sin diabetes mellitus), con el fin de mejorar la sintomatología, calidad de vida, reducir el número de hospitalizaciones y la mortalidad.²⁷

Ivabradina

Es bien conocida la relación existente entre el incremento de la frecuencia cardíaca en reposo y el incremento de eventos cardiovasculares en pacientes con IC-FEr, independientemente de la coexistencia de cardiopatía isquémica.⁴⁴⁻⁴⁶ Los bloqueadores beta, son la piedra angular del manejo de la frecuencia cardíaca en pacientes con IC-FEr. Sin embargo, no son infrecuentes los casos de intolerabilidad, o aquellos en los que a pesar de la administración de dosis máxima de bloqueador beta, no es posible lograr la frecuencia cardíaca objetivo.^{47,48}

La ivabradina es un inhibidor selectivo del canal I_f en el nodo sinusal, reduce la frecuencia cardíaca sin disminución de la presión arterial o afectar la contractilidad.⁴⁹

En el ensayo SHIFT, pacientes con IC-FEr, sintomáticos, con FE \leq 35%, en ritmo sinusal y con frecuencia cardíaca \geq 70 lpm, fueron aleatorizados para recibir ivabradina o placebo añadidos a tratamiento médico óptimo. La ivabradina demostró reducción del punto primario combinado muerte o ingreso por

María Ortega-Armas, Luis Moreno-Rondón, Juan Díaz Heredia, Alex Castro-Mejía

empeoramiento de IC (24% vs 29%; HR, 0.82 [95% CI, 0.75-0.90], $p < 0.0001$). El efecto se fundamentó principalmente en la reducción de hospitalizaciones por empeoramiento de falla cardíaca (16% vs 21%; HR, 0.74 [95% CI, 0.66-0.83], $p < 0.0001$) y de la mortalidad por IC (3% vs 5%; HR, 0.74 [95% CI, 0.58-0.94], $p = 0.014$).⁵⁰ Los beneficios fueron mayores en pacientes con contraindicación para los bloqueadores beta o con dosis subóptima.⁵¹ También se observó beneficio significativo en aquellos con frecuencia cardíaca en reposo ≥ 75 lpm al momento de la aleatorización (HR 0.76, 95 % CI 0.68–0.85, $P < 0.0001$).⁵²

Se recomienda ivabradina (IIa), para la reducción el riesgo de hospitalización por IC en pacientes sintomáticos (II-III NYHA), con IC-FEr ($\leq 35\%$), con tratamiento médico óptimo (incluyendo bloqueador beta a dosis máxima tolerada), y que se encuentran en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca en reposo ≥ 70 lpm.⁵³

Estimulador de la guanilato ciclasa soluble (eGCS)

Vericiguat es un estimulador oral de la guanilato ciclasa soluble, aprobado por la FDA desde enero de 2021 para disminuir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

El ensayo VICTORIA enroló pacientes de riesgo cardiovascular muy alto (hospitalización reciente por IC más incremento de NT-proBNP/BNP), con clase funcional II-IV NYHA y FE $\leq 45\%$. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir vericiguat o placebo. El fármaco, a los 11 meses de seguimiento, redujo el punto primario compuesto muerte cardiovascular o primera hospitalización por IC (35.5% vs 38.5%; HR, 0.90 [95% CI, 0.82-0.98] $p = 0.02$), esto favorecido por una reducción en la hospitalización por IC (HR, 0.91 [95% CI, 0.84-0.99] $p = 0.02$), pues no hubo una reducción significativa en muerte de origen cardiovascular (16.4% vs 17.5%; HR, 0.93 [95% CI, 0.81-1.06]). Si bien los resultados del estudio son modestos, debe tomarse en cuenta que el tiempo de seguimiento fue relativamente corto, se desconoce si una exposición más prolongada al fármaco se hubiera relacionado con mayor reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares.⁵⁴

En la actualidad, no está bien definido el papel que jugará este fármaco en las guías de práctica clínica (aun en espera de actualizaciones). Por el momento, la sociedad cardiovascular canadiense y la sociedad canadiense de falla cardíaca, en documento conjunto publicado este año, emitieron una recomendación condicional (puesto que el fármaco aún no está aprobado para su uso en Canadá), y sugieren que se debe considerar la adición de vericiguat a la terapia médica óptima, en pacientes con IC-FEr, empeoramiento de los síntomas y hospitalización por falla cardíaca en los 6 meses previos con el fin de reducir el riesgo de hospitalización por falla cardíaca.²⁷

Activadores selectivos de la miosina cardíaca

El omecamtiv mecarbíl es un activador selectivo de miosina cardíaca que incrementa la contractilidad de manera independiente al flujo de calcio. En condiciones normales, solo 10 a 30% de las cabezas de miosina interactúan con filamentos de actina. El omecamtiv mecarbíl aumenta el número de cabezas de miosina que pueden conectarse con los filamentos de actina durante la sístole, incrementando el tiempo de eyección sistólico y la contractilidad, sin un incremento del consumo miocárdico de oxígeno, ni del calcio intracelular.^{55,56} El ensayo GALACTIC-HF enlistó pacientes con falla cardíaca sintomática y FE $\leq 35\%$ para recibir, según aleatorización omecamtiv mecarbíl o placebo añadidos a tratamiento médico estándar para IC-FEr. Posterior a 22 meses de seguimiento, el fármaco en estudio redujo la ocurrencia del punto primario compuesto (primer evento de falla cardíaca o muerte de causa cardiovascular) de manera significativa (omecmtiv 37.0% vs placebo 39.1% HR 0.92; [95% CI, 0.86-0.99]; $P = 0.03$). Este resultado fue impulsado por la reducción de hospitalizaciones por IC. No hubo reducción en la mortalidad CV (19.6% vs 19.4% HR,

1.01; [95% CI, 0.92-1.11] P = 0.86). No hubo reducción en la mortalidad total (25.9% vs 25.9% HR, 1.00; [95% CI, 0.92-1.09]).⁵⁷

Si bien el beneficio clínico es limitado, también es esperanzador ya que demostró que la activación de miosina puede mejorar la función contráctil, y con ello, también los resultados clínicos en pacientes con IC-FEr.⁴

Digoxina

En algún momento, el uso de la digoxina se generalizó en pacientes con IC-FEr, afianzado por múltiples estudios que sugerían que el uso del fármaco mejoraba la capacidad funcional y calidad de vida. Cohn y cols, compararon captopril, digoxina y placebo en pacientes con IC que recibían diuréticos. La digoxina, mejoró la FE respecto al placebo ($p < 0.01$) y al captopril ($p < 0.05$). Fue igual al captopril en cuanto al incremento del tiempo de ejercicio.⁵⁸

El estudio PROVED, reclutó pacientes en ritmo sinusal, IC-FEr, con clase funcional II-IV, recibiendo digoxina y diuréticos, sin IECA, los cuales fueron aleatorizados a dos estrategias, la primera, mantenimiento del digitálico, y la segunda suspensión de la digoxina (e indicación de un placebo). La suspensión resultó en un empeoramiento de la capacidad de ejercicio ($p = 0.003$), e incremento de la incidencia de descompensación de IC ($p = 0.039$). El mantenimiento del fármaco se relacionó con mayor FE ($p = 0.016$).⁵⁹

El estudio DIG, comparó digoxina con placebo en pacientes recibiendo IECA y diuréticos. En el seguimiento promedio de 37 meses, la digoxina fue incapaz de reducir la mortalidad total, (digoxina 34.8% vs placebo 35.1% RR 0.99; 95 CI, 0.91-1.07; P = 0.80)) sin embargo, redujo hospitalización total y por IC (26.8% vs. 34.7% (RR 0.72; [95% CI 0.66-0.79]; $P < 0.001$)), así como los combinados mortalidad total y hospitalización por IC RR 0.85; [95% CI 0.79-0.91]; $P < 0.001$), y mortalidad u hospitalización por falla cardíaca (RR 0.75; [95% CI 0.69-0.82]; $P < 0.001$).⁶⁰

Por tanto, en las guías actuales, en pacientes con IC-FEr, se recomienda el uso de la digoxina principalmente en dos situaciones. La primera, para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y para lograr mejoría clínica en pacientes con IC-FEr, en ritmo sinusal, y que presentan síntomas moderados a severos a pesar tratamiento médico óptimo; la segunda, en pacientes con IC-FEr, con fibrilación auricular, con respuesta ventricular rápida y/o síntomas persistentes a pesar dosis máxima tolerada de bloqueadores beta, o cuando los bloqueadores beta no pueden ser indicados por intolerancia al fármaco.^{2,27}

Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide (H-I)

Las bases sobre la que se sustenta el uso de esta combinación, provienen inicialmente de estudios que fueron realizados antes de la generalización del tratamiento con bloqueadores del RAS y de los bloqueadores beta. El estudio V-HeFT I seleccionó a 642 pacientes de sexo masculino, que recibían digoxina y diuréticos y los aleatorizó para recibir prazosina, la combinación H-I o placebo. En el seguimiento promedio de 2.3 años, el uso de la combinación H-I, redujo la mortalidad a los 2 años en 25% (25.6% vs. 34.3% (RR 0.75, $P < 0.028$). Sin embargo, la reducción de la mortalidad al final del seguimiento en el grupo de la combinación H-I fue de significancia limítrofe ($p \sim 0.05$).⁶¹

Un análisis posterior de ambos estudios encontró que en V-HeFT I, se redujo la mortalidad individuos de raza negra que recibieron la combinación H-I ($p = 0.04$), por otro lado, en los individuos de raza blanca no hubo diferencia respecto al placebo. En V-HeFT II, el análisis concluyó, que solo se redujo la mortalidad total en individuos de raza blanca que fueron tratados con enalapril cuando fueron comparados con la combinación H-I ($p = 0.02$)⁶² Esto hace que surja el estudio A-HeFT, publicado en 2004, el cual evaluó la utilidad de la combinación H-I en pacientes de raza negra con IC. Incluyó más de mil pacientes de raza negra,

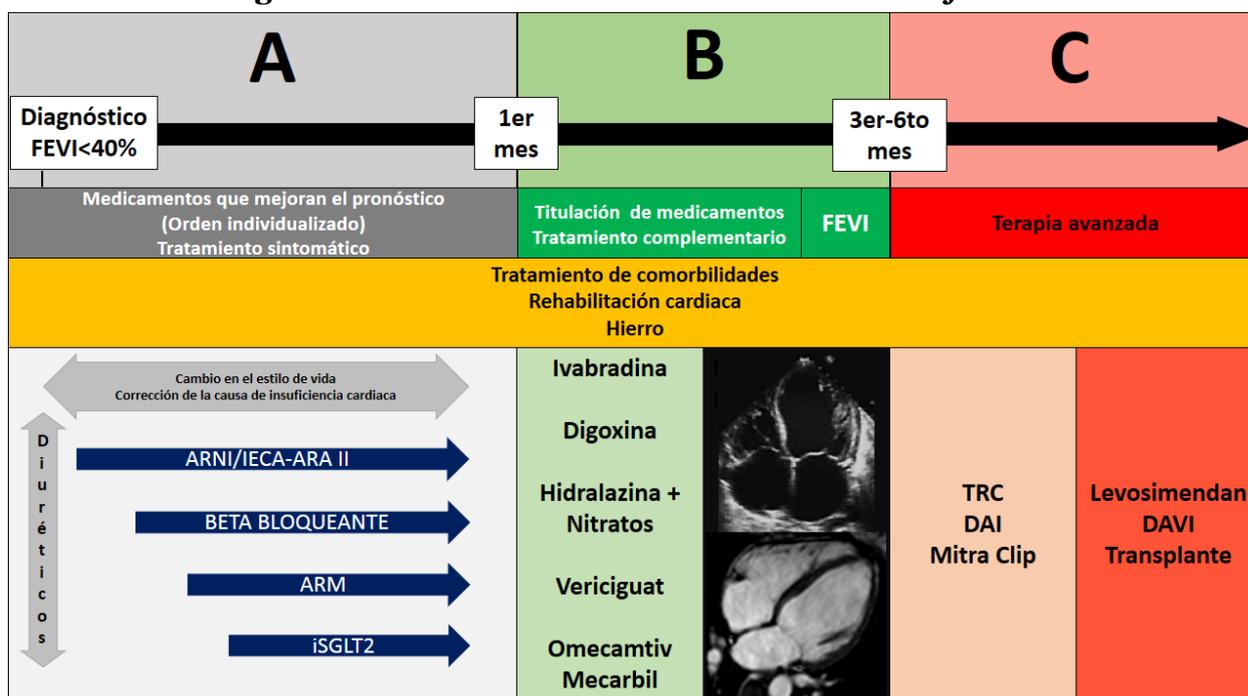
María Ortega-Armas, Luis Moreno-Rondón, Juan Díaz Heredia, Alex Castro-Mejía

con IC clase funcional III-IV NYHA, y con tratamiento médico estándar, los cuales fueron aleatorizados para recibir dosis fija de la combinación H-I o placebo. El estudio se suspendió prematuramente debido a una mortalidad significativamente menor en el grupo que recibía H-I (6.2% vs. 10.2% (RR 0.61; P=0.02; NNT=25).⁶³

Las guías recomiendan su uso, adjunto a la terapia convencional, en pacientes de raza negra con IC-Fer que persistan en clase funcional III-IV. También se recomienda que sea considerada el uso de esta combinación de vasodilatadores en aquellos pacientes con IC-Fer con contraindicación o intolerancia a ARNI/IECA/ARA-II.^{2,27}

Tratamiento basado en objetivos (figura 1)

Figura 1. Tratamiento de la IC-Fer basada en objetivos



Objetivo A: Medicamentos que mejoran el pronóstico

Actualmente existe amplia evidencia que favorece el uso de los medicamentos que mejoran el pronóstico a corto y largo plazo en pacientes con IC-Fer, basados en diferentes mecanismos de acción. (Figura 2). Los ARNI/IECA-ARA-II, los betabloqueantes, los ARM y los iSGLT2 son grupos farmacológicos que han demostrado su efecto aditivo en el pronóstico desde fases tempranas del tratamiento.^{64,65} Este constituye el objetivo principal a corto y largo plazo siempre y cuando no existan contraindicaciones para este tipo de terapia.

Desde el momento del diagnóstico además del tratamiento sintomático donde los principales actores son los diuréticos, se recomienda corregir la causa de la IC basados en guías de práctica clínica de revascularización, valvulopatías, arritmias, etc.

Después de la publicación del estudio CONFIRM-HF, el tratamiento con hierro endovenoso ha ganado su posición en la práctica clínica y actualmente se debe considerar este tratamiento en pacientes sintomáticos (NYHA II-III) con valores de hemoglobina <15 g/dl y valores de ferritina bajos (Ferritina <100 µg/L o

ferritina 100-299 µg/L con saturación de transferrina <20%), desde el momento del diagnóstico ya que ha demostrado mejorar la clase funcional en el test de caminata de 6 min.⁶⁶

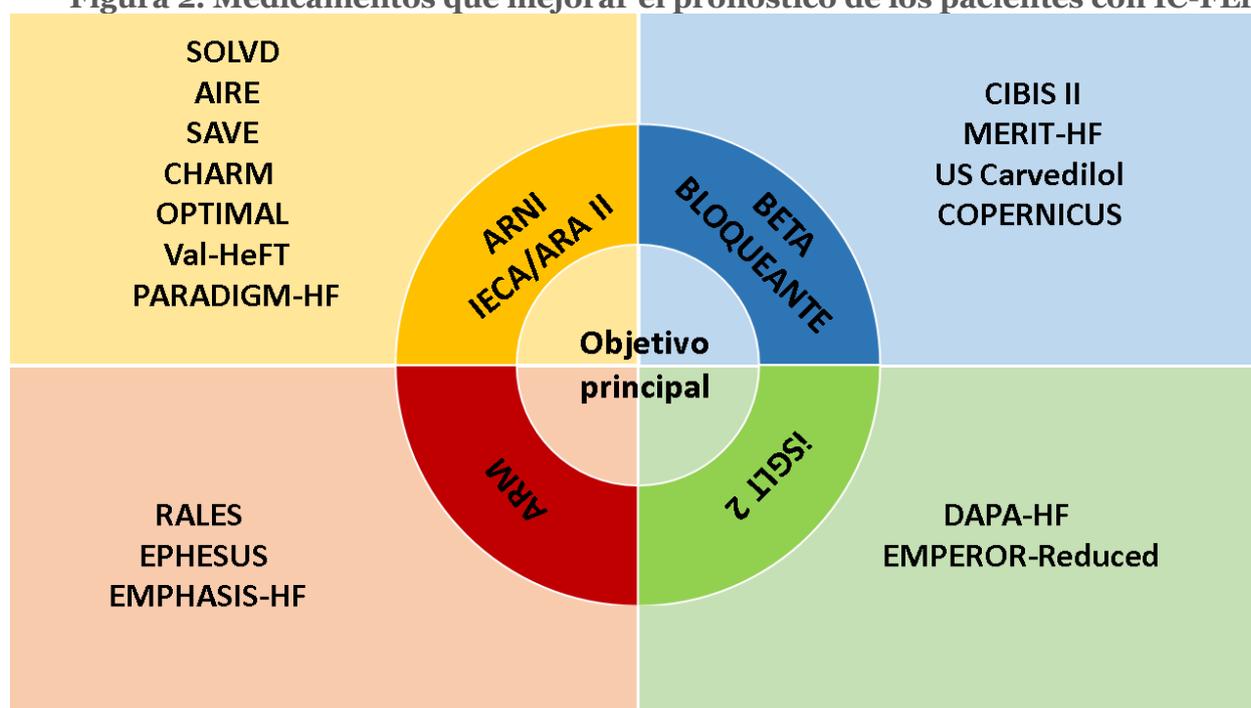
Objetivo B: Titulación de medicamentos pronósticos y tratamiento complementario

Una vez alcanzado el principal objetivo (ARNI-IECA/ARA-II, BB, ARM, iSGLT2) se recomienda alcanzar la titulación máxima de los fármacos de forma individualizada y escalonada, evitando los efectos adversos individuales y/o aditivos de estos fármacos, valorando en todo momento el nivel de congestión, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la función renal y los electrolitos.¹² La titulación de estos fármacos debe realizarse en un tiempo menor de 6 meses según las nuevas recomendaciones.²⁷

En pacientes que se mantienen sintomáticos a pesar de la terapia previamente descrita hay que valorar las distintas opciones en base a las características clínicas del paciente:

- La ivabradina constituye una opción terapéutica en pacientes que tengan ritmo sinusal y FC>70 lpm según los resultados del estudio SHIFT.⁵⁰
- La digoxina debe valorarse como terapia complementaria en pacientes con FA y en pacientes que se mantengan sintomáticos a pesar de los medicamentos descritos en el objetivo A.³⁸
- La combinación H-I debe plantearse en pacientes de raza negra con IC-FEr que persistan en clase funcional III-IV.³⁸
- En aquellos pacientes con descompensaciones y hospitalizaciones recurrentes el vericiguat y el omecamtiv mecarbíl constituyen una alternativa según los recientes estudios.^{54,57}

Figura 2. Medicamentos que mejorar el pronóstico de los pacientes con IC-FEr



Objetivo C: Terapia avanzada

La terapia médica para la IC ha evolucionado a pasos agigantados, sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta y existe un grupo de pacientes que no logran compensar sus síntomas a pesar del tratamiento farmacológico óptimo. Este grupo de pacientes deben ser valorados por centros que cuenten con equipos multidisciplinarios dentro de una unidad de insuficiencia cardíaca avanzada que cuenten con intervencionismo estructural, electrofisiología y cirugía cardíaca. Dentro de la terapia avanzada para la insuficiencia cardíaca podemos destacar lo siguiente:

1. Dispositivos electrónicos

- **Desfibrilador automático implantable (DAI):** EL DAI ha demostrado mejorar la supervivencia del paciente al prevenir la muerte súbita por arritmias en pacientes con IC-FER, como prevención secundaria,^{2,67-69} y como prevención primaria.² Las indicaciones actuales tratan de seleccionar bien al candidato de esta terapia por lo que se recomienda como prevención secundaria a los pacientes que tengan FE $\leq 35\%$, IC sintomática (NYHA II-III) a pesar de tratamiento médico óptimo durante 3 meses y una esperanza mayor a un año.²
- **Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC):** Constituye el dispositivo electrónica que mayor evidencia científica posee en el tratamiento de la IC; consiste en la estimulación del ventrículo izquierdo, mediante un impulso eléctrico del tipo marcapasos, proporcionado generalmente por un electrodo colocado en la superficie epicárdica ventricular a partir de una vena tributaria del seno coronario, de forma tal que, en cada ciclo cardíaco, el miocardio ventricular izquierdo *adelante* su despolarización en relación con lo que se esperaría para un paciente con bloqueo completo de rama izquierda.⁷⁰

El sustrato fisiopatológico que sustenta el beneficio de la CRT está dado por la existencia de un fenómeno electromecánico presente en los pacientes con bloqueo completo de rama izquierda, que se conoce como asincronía cardíaca, la cual es el resultado hemodinámico de la alteración de la secuencia normal excitación-contracción por retraso en la activación ventricular izquierda, fenómeno que ha sido demostrado mediante múltiples técnicas de imagen, aunque sin que se consiga hasta el momento un *gold standar* para su determinación, con los niveles apropiados de sensibilidad/especificidad como para ser incluidos en las guías clínicas.^{38,71}

El candidato ideal para CRT sería aquel paciente con insuficiencia cardíaca que se encuentre en tratamiento médico óptimo por no menos de 6 meses, electrocardiograma con presencia de bloqueo de rama izquierda con QRS-d ≥ 150 ms, fracción de eyección $< 35\%$, en clase funcional II-IV ambulatoria, que tenga una expectativa de vida superior a 1 año.³⁸

Estudios como el COMPANION, MADIT-CRT. CARE-HF, MADIT-CRT han demostrado su beneficio en mejorar la tasa de hospitalización y mortalidad a largo plazo.³⁸

- **Modulación de la contractilidad Cardíaca** Esta terapia consiste en la liberación de un impulso de energía bifásico de alto voltaje sobre el miocardio en el período refractario absoluto para potenciar la fuerza de contracción muscular,⁷² lo cual es una alternativa para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen QRS estrecho y por tanto, no son candidatos para TRC. Esta estimulación se obtiene mediante un dispositivo similar a un marcapasos, que

cuenta de un generador y dos cables de estimulación convencionales con punta de fijación activa, que se colocan en la cara derecha del septo interventricular.

El paciente ideal para CCM sería aquel con IC clase II-III, que tiene persistencia de sintomatología a pesar de tratamiento médico óptimo, con fracción de eyección $\leq 35\%$, que no sean candidatos a TRC y que se encuentren en ritmo sinusal.⁷³

- **Terapia de Activación Barorrefleja (TAB):** Esta terapia funciona mediante la estimulación del barorreceptor carotideo derecho mediante un electrodo conectado a un dispositivo similar a un marcapasos, para promover la actividad parasimpática que se encuentra disminuida, como es conocido de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Su uso se sustenta en el estudio HOPE-4-HF, el cual evaluó el beneficio de TAB en 146 pacientes con fracción de eyección $< 35\%$, clase funcional III NYHA y que se encontraban ya en tratamiento médico optimizado, obteniendo que a los 6 meses hubo mejoría en el test de marcha de 6 min, valores de NT-proBNP, clase funcional y calidad de vida.⁷⁴

2. Reparación percutánea de la insuficiencia mitral funcional

La reparación de la válvula mitral borde a borde con Mitra clip ha mejorado su indicación clínica en las guías de práctica actuales, siendo la principal opción terapéutica para la insuficiencia mitral funcional que cumplan criterios anatómicos para esta terapia, con indicación IIa. Esto se debe a los resultados del ensayo COAPT, en el cual se observó una mejoría en la tasa de hospitalizaciones (HR 0.53; [95% CI, 0.40 – 0.70]; $P < 0.001$) y reducción de la mortalidad por todas las causas fue del 29.1% contra 46,1% a favor del grupo intervenido (HR 0.62; [95% CI, 0.46 – 0.82]; $P < 0.001$).⁷⁵ Recientemente se han publicado los resultados del seguimiento a 3 años que confirman que esta terapia es segura al largo plazo y contribuye a la mejoría pronóstica del paciente.⁷⁶

3. Levosimendan

El Levosimendan es un inodilatador que aumenta la contractilidad cardíaca por medio de la sensibilización de los canales de calcio y produce una vasodilatación arterial y venosa mediante la activación de los canales del potasio sensibles al adenosintrifosfato de la fibra muscular lisa. Su evidencia se remonta a más de 20 años. Su campo de aplicación actualmente se expande a las siguientes indicaciones: shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca derecha con hipertensión pulmonar, miocardiopatía de Takotsubo, IC avanzada, puente al trasplante, cuidados post cirugía cardíaca, entre otros.^{38,77}

4. Dispositivos de asistencia ventricular (DAV)

El uso de las asistencias ventriculares comenzó en la década de 1950 con el desarrollo de los sistemas de circulación extracorpórea para cirugía cardíaca. Estos dispositivos se definen como sistemas mecánicos para apoyar o sustituir la función cardíaca, en situaciones agudas o crónicas de forma temporal o permanente y pueden ser implantables o extracorpóreos capaces de aportar soporte hemodinámico generando un flujo adicional al corazón.⁷⁸ Estos dispositivos tienen diferentes objetivos:

- Como puente a la recuperación
- Como puente a la decisión o “puente al puente”
- Como puente al trasplante
- Como terapia definitiva

Desde el punto de vista académico las asistencias ventriculares se clasifican en:

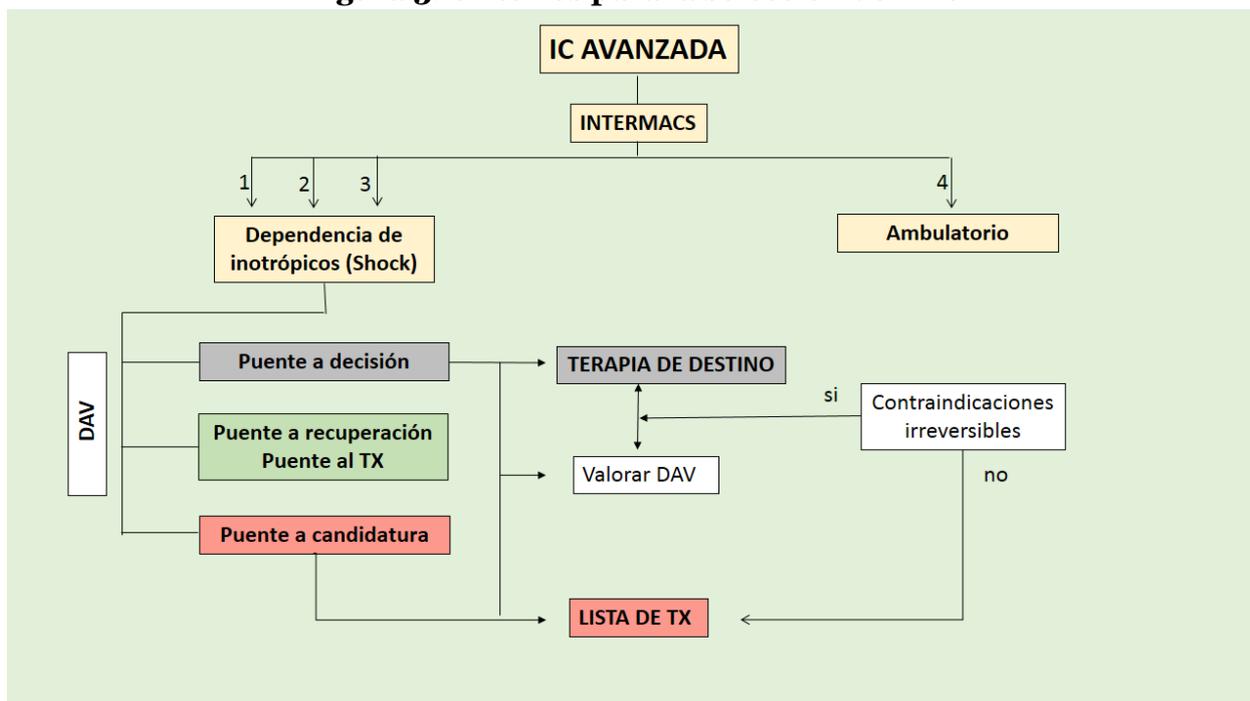
- a. DAV de corta duración:
 - Balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA)
 - Dispositivos de asistencia ventricular percutáneos (DAVP)
 - Oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO)
 - Bombas centrífugas no percutáneas (Levitronix Centrimag®)
- b. DAV de larga duración (DAVLD): es la asistencia ventricular de flujo continuo intracorpórea para aquellos pacientes que se encuentran en situación terminal de su cardiopatía y que presentan alguna contraindicación para TX cardíaco, o aquellos con alguna contraindicación actual, pero con potencial reversibilidad con este tratamiento, para su posterior inclusión en lista de TX cardíaco. Entre los más conocidos tenemos: HEARTMATE II, HEARTMATE III Y HEARTWARE-HVAD.⁷⁹

Por otra parte, es importante mencionar que la clásica definición de sistema de la NYHA ha dejado de ser adecuada para estos pacientes ya que no discrimina entre los diferentes niveles de shock cardiogénico y actualmente la más idónea es la del registro INTERMACS publicado en el 2006, todo ello con el fin de establecer un lenguaje común y descubrir que población se beneficiaría más de este tratamiento.⁸⁰

Tan importante como conocer las indicaciones para la implantación de un DAV es elegir el momento idóneo, ya que un factor fundamental en el éxito es la precocidad del implante cuando aún no se han producido alteraciones sistémicas graves, tampoco es conveniente cuando todo falla, esto casi siempre está asociado al fracaso y al descredito de la técnica.⁸¹ Así los DAV tienen sus propias indicaciones y es un arte el elegir el momento y el tipo de dispositivo. **(Figura 3)**

El verdadero papel de los DAV y su evolución es imparable. La creación de los programas de asistencia ventricular y su implantación se han desarrollado de forma exitosa por todo el mundo, es invaluable el permitir conservar la estabilidad hemodinámica del paciente, mejorar el gasto cardíaco, presión arterial media y la perfusión coronaria, reduciendo la presión capilar pulmonar. Esto permite al médico tomar decisiones acertadas, la única limitación seguirá siendo económica.

Figura 3. Criterios para la selección de DAV



DAV: Dispositivo de asistencia ventricular
TX: trasplante

5. Trasplante cardíaco

El trasplante cardíaco constituye una alternativa para los pacientes que se encuentran en estadios muy avanzados, no es un objetivo de esta revisión abordar este tema, solo cabe mencionar que los programas de trasplante lo conforman equipos multidisciplinares que se encargan de la coordinación y ejecución desde la selección del candidato, la cirugía de trasplante, los cuidados post quirúrgicos hasta el alta y seguimiento a largo plazo.

Conclusiones

El tratamiento actual de la IC se basa en el bloqueo simultáneo de varias vías fisiopatológicas que han demostrado ser seguras y que mejoran el pronóstico de los pacientes con IC-FEr. Sin embargo, el llegar a los objetivos planteados suele ser difícil, por lo que la individualización terapéutica debe primar sobre secuencias terapéuticas establecidas. Los dispositivos y los otros elementos que constituyen la terapia avanzada, son una alternativa viable y deben realizarse en centros verticalizados al tratamiento de la IC avanzada.

Referencias

1. McMurray, J. J. & Stewart, S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart Br. Card. Soc.* **83**, 596–602 (2000).
2. Yancy, C. W. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, e147–e239 (2013).

3. Withering, W. *An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses: With Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases*. (Good Press, 2019).
4. Weldy, C. S. & Ashley, E. A. Towards precision medicine in heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 1–18 (2021) doi:10.1038/s41569-021-00566-9.
5. Choi, H.-M. & Shin, M.-S. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor for the treatment of heart failure: a review of recent evidence. *Korean J. Intern. Med.* **35**, 498–513 (2020).
6. Murphy, S. P., Ibrahim, N. E. & Januzzi, J. L. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA* **324**, 488 (2020).
7. Campbell, D. J. Long-term neprilysin inhibition — implications for ARNIs. *Nat. Rev. Cardiol.* **14**, 171–186 (2017).
8. McMurray, J. J. V. *et al.* Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **371**, 993–1004 (2014).
9. Velazquez, E. J. *et al.* Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **380**, 539–548 (2019).
10. Vardeny, O. *et al.* Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur. J. Heart Fail.* **21**, 337–341 (2019).
11. Wachter, R. *et al.* Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur. J. Heart Fail.* **21**, 998–1007 (2019).
12. Maddox, T. M. *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. *J. Am. Coll. Cardiol.* **77**, 772–810 (2021).
13. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* **316**, 1429–1435 (1987).
14. SOLVD Investigators *et al.* Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* **325**, 293–302 (1991).
15. Pfeffer, M. A. *et al.* Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* **327**, 669–677 (1992).
16. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet Lond. Engl.* **342**, 821–828 (1993).
17. Garg, R. *et al.* Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure. *JAMA* **273**, 1450–1456 (1995).

18. Packer, M. *et al.* Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation* **100**, 2312–2318 (1999).
19. Køber, L. *et al.* A Clinical Trial of the Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor Trandolapril in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* **333**, 1670–1676 (1995).
20. McMurray, J. J. *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. *The Lancet* **362**, 767–771 (2003).
21. Granger, C. B. *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet* **362**, 772–776 (2003).
22. Cohn, J. N. & Tognoni, G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1667–1675 (2001).
23. Pitt, B. *et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *The Lancet* **355**, 1582–1587 (2000).
24. Teerlink, J. R., Sliwa, K. & Opie, L. Heart Failure. in *Drugs for the heart 8th edition* (Elsevier Saunders, 2013).
25. Waagstein, F., Hjalmarson, A., Varnauskas, E. & Wallentin, I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* **37**, 1022–1036 (1975).
26. Bristow, M. R. Treatment of Chronic Heart Failure With β -Adrenergic Receptor Antagonists: A Convergence of Receptor Pharmacology and Clinical Cardiology. *Circ. Res.* **109**, 1176–1194 (2011).
27. McDonald, M. *et al.* CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can. J. Cardiol.* **37**, 531–546 (2021).
28. Packer, M. *et al.* The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **334**, 1349–1355 (1996).
29. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* **353**, 9–13 (1999).
30. Hjalmarson, Å. *et al.* Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* **283**, 1295 (2000).
31. Packer, M. *et al.* Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **344**, 1651–1658 (2001).

32. Poole-Wilson, P. A. *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *The Lancet* **362**, 7–13 (2003).
33. Packer, M., Krum, H. & Castaigne, A. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **8** (2001).
34. Packer, M. & Fowler, M. B. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **334**, 7 (1996).
35. Pitt, B. *et al.* The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **341**, 709–717 (1999).
36. Pitt, B. *et al.* Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1309–1321 (2003).
37. Zannad, F. *et al.* Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N. Engl. J. Med.* **364**, 11–21 (2011).
38. Ponikowski, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **37**, 2129–2200 (2016).
39. McMurray, J. J. V. *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* **381**, 1995–2008 (2019).
40. Packer, M. *et al.* Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Circulation* **143**, 326–336 (2021).
41. Zannad, F. *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet* **396**, 819–829 (2020).
42. Packer, M. *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1413–1424 (2020).
43. Straw, S., McGinlay, M. & Witte, K. K. Four pillars of heart failure: contemporary pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Open Heart* **8**, e001585 (2021).
44. Diaz, A., Bourassa, M. G., Guertin, M.-C. & Tardif, J.-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.* **26**, 967–974 (2005).
45. Fox, K. *et al.* Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* **372**, 817–821 (2008).
46. Docherty, K. F. *et al.* Relationship between heart rate and outcomes in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* **22**, 528–538 (2020).

47. Erdmann, E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. *Eur. Heart J. Suppl.* **11**, A21–A25 (2009).
48. Kiel, R. G. & Deedwania, P. The safety and tolerability of beta blockers in heart failure with reduced ejection fraction: is the current underutilization of this evidence-based therapy justified? *Expert Opin. Drug Saf.* **14**, 1855–1863 (2015).
49. DiFrancesco, D. & Borer, J. S. The Funny Current. *Drugs* **67**, 15–24 (2007).
50. Swedberg, K. *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* **376**, 875–885 (2010).
51. Swedberg, K. *et al.* Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose?: Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 1938–1945 (2012).
52. Böhm, M. *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.* **102**, 11–22 (2013).
53. Yancy, C. W. *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* **136**, (2017).
54. Armstrong, P. W. *et al.* Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1883–1893 (2020).
55. Kaplinsky, E. & Mallarkey, G. Cardiac myosin activators for heart failure therapy: focus on omecamtiv mecarbil. *Drugs Context* **7**, 212518 (2018).
56. Liu, L. C., Dorhout, B., van der Meer, P., Teerlink, J. R. & Voors, A. A. Omecamtiv mecarbil: a new cardiac myosin activator for the treatment of heart failure. *Expert Opin. Investig. Drugs* **25**, 117–127 (2016).
57. Teerlink, J. R. *et al.* Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **384**, 105–116 (2021).
58. Cohn, J. *et al.* Comparative Effects of Therapy With Captopril and Digoxin in Patients With Mild to Moderate Heart Failure. *JAMA* **259**, 539–544 (1988).
59. Uretsky, B. F. *et al.* Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the PROVED trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **22**, 955–962 (1993).
60. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **336**, 525–533 (1997).
61. Cohn, J. N. *et al.* Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **314**, 1547–1552 (1986).

62. Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G. & Cohn, J. N. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J. Card. Fail.* **5**, 178–187 (1999).
63. Taylor, A. L. *et al.* Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N. Engl. J. Med.* **351**, 2049–2057 (2004).
64. Komajda, M. *et al.* Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* **20**, 1315–1322 (2018).
65. Docherty, K. F. *et al.* Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur. Heart J.* **41**, 2379–2392 (2020).
66. von Haehling, S., Ebner, N., Evertz, R., Ponikowski, P. & Anker, S. D. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail.* **7**, 36–46 (2019).
67. Steinberg, J. S. *et al.* Antiarrhythmic drug use in the implantable defibrillator arm of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Study. *Am. Heart J.* **142**, 520–529 (2001).
68. Kuck, K. H., Cappato, R., Siebels, J. & Rüppel, R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* **102**, 748–754 (2000).
69. Connolly, S. J. *et al.* Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* **101**, 1297–1302 (2000).
70. García-Moran, E. & Bustamante-Munguira, J. Terapia de resincronización en la insuficiencia cardíaca. *Cir. Cardiovasc.* **18**, 133–143 (2011).
71. Normand, C., Linde, C., Singh, J. & Dickstein, K. Indications for Cardiac Resynchronization Therapy: A Comparison of the Major International Guidelines. *JACC Heart Fail.* **6**, 308–316 (2018).
72. Abi-Samra, F. & Gutterman, D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail. Rev.* **21**, 645–660 (2016).
73. Borggreffe, M. M. *et al.* Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur. Heart J.* **29**, 1019–1028 (2008).
74. Abraham, W. T. *et al.* Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* **3**, 487–496 (2015).
75. Stone, G. W. *et al.* Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **379**, 2307–2318 (2018).
76. Mack, M. J. *et al.* 3-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **77**, 1029–1040 (2021).
77. Papp, Z. *et al.* Levosimendan Efficacy and Safety: 20 years of SIMDAX in Clinical Use. *Card. Fail. Rev.* **6**, e19 (2020).

78. Metra, M. *et al.* Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* **9**, 684–694 (2007).

79. Zimpfer, D. *et al.* Long-Term Survival of Patients With Advanced Heart Failure Receiving an Left Ventricular Assist Device Intended as a Bridge to Transplantation: The Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System. *Circ. Heart Fail.* **13**, e006252 (2020).

80. Harjola, V.-P. *et al.* Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* **17**, 501–509 (2015).

81. Osaki, S. *et al.* Improved survival in patients with ventricular assist device therapy: the University of Wisconsin experience. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **34**, 281–288 (2008).