

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Insuficiencia cardíaca en el adulto mayor

Prof. Dr. Julio Alberto Berreta

¹ Profesor Regular Adjunto del Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Unidad Académica

Correo electrónico: julioberreta@googlemail.com

Conflictos de interés: el autor no refiere conflictos de interés.

Recibido el 15 de enero de 2018 – Aceptado el 19 de febrero de 2018

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca como causal de muerte en adultos mayores supera al cáncer de cualquier origen y al accidente cerebrovascular (ACV). La causa mecánica del fallo ventricular puede ser un déficit en la contracción sistólica o en el llenado diastólico. Las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca son la cardiopatía coronaria y la hipertensiva. El mayor progreso logrado en las últimas tres décadas ha sido conocer el deletéreo efecto de la activación neurohumoral en esta enfermedad y oponérsele mediante β bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora (IECA), antialdosterónicos, inhibición de la degradación de péptidos natriuréticos, y dispositivos mecánicos que mejoran la contracción ventricular y revierten arritmias graves en casos seleccionados. Los resultados de esta terapéutica no fueron iguales en ambos tipos de disfunción ventricular, aquellos con disfunción sistólica tuvieron mejor respuesta a las drogas mencionadas. Los únicos fármacos que tienen similar efecto favorable en ambas disfunciones son los diuréticos. Con todo, los pacientes con disfunción de la contracción sistólica no tienen mejor pronóstico que los que los que tienen disfunción diastólica. Se efectúa una amplia y actual revisión del tema.

Palabras clave: Adulto mayor. Insuficiencia cardíaca. Disfunción sistólica. Disfunción diastólica. Activación neurohumoral

Heart failure in the elderly

ABSTRACT

Heart failure, as a cause of death in older adults, outweighs cancer of any origin and stroke. The ventricular mechanical claudication may be due to deficiency in systolic contraction or in diastolic filling. The two more frequent etiologies of heart failure are coronary and hypertensive heart disease. The most important progress achieved in the last three decades was to know the deleterious effect of neurohumoral activation in this disease and to oppose it by the use of beta-blockers, ACE inhibitors, aldosterone-blockers, inhibition of the degradation of natriuretic peptides, and mechanical devices that improve ventricular contraction and reverse serious arrhythmias in selected cases. The outcomes of this therapy were not the same in both dysfunctions, those with systolic dysfunction had better response to these drugs. Just the diuretics have similar favorable effect in both, systolic and diastolic dysfunction. However, patients with cardiac failure because of systolic dysfunction have no better prognosis than those with diastolic dysfunction. A broad and current review of the subject is made.

Keywords: Physical Restraints. Quality of life. Nursing homes.

Insuficiência cardíaca no adulto idoso

RESUMO

A insuficiência cardíaca como causa de morte em adultos idosos supera o câncer de qualquer origem e o acidente vascular cerebral (AVC). A causa mecânica da falha ventricular pode ser um déficit na contração sistólica ou no enchimento diastólico. As causas mais frequentes da insuficiência cardíaca são a cardiopatia coronária e a hipertensiva. O maior avanço atingido nas últimas três décadas foi conhecer o efeito deletéreo da ativação neuro-humoral nessa doença e se opor a ele mediante β bloqueadores,

inibidores da enzima de conversão (IECA), antagonistas da aldosterona, inibição da degradação de péptidos natriuréticos, e dispositivos mecânicos que melhoram a contração ventricular e revertem arritmias graves em casos selecionados. Os resultados desta terapêutica não foram iguais em ambos tipos de disfunção ventricular: aqueles com disfunção sistólica tiveram melhor resposta às drogas mencionadas. Os únicos fármacos que têm efeito favorável similar em ambas disfunções são os diuréticos. Contudo, os pacientes com disfunção de contração sistólica não têm melhor prognóstico do que aqueles que têm disfunção diastólica. Efetua-se uma ampla e atual revisão do assunto.

Palavras-chave: *Contenções. Qualidade de vida. Residências.*

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad de alta prevalencia en geriatría y, como causa de muerte en adultos mayores, supera al ACV y al cáncer de cualquier origen. Diagnosticarla en fase temprana no es frecuente porque el geronte desarrolla menor actividad física y la disnea puede adscribirse inicialmente al envejecimiento. En ocasiones, la consulta se efectúa muy tardíamente por síntomas próximos a la ortopnea. Un signo tardío, el edema en miembros inferiores, puede atribuirse erróneamente a que el paciente pasa mucho tiempo sentado.

La prevalencia de IC en adultos mayores es cercana al 4% en la población de 65 a 75 años de edad, y al 6% en los mayores de 75 años. La incidencia es cercana a 10 cada 1000 personas por año en el grupo etario de 65 a 69 años, incrementándose 4 veces en mayores de 80 años y no hay tendencia a que esto cambie en los años venideros. La mortalidad es cercana al 50% a 5 años del diagnóstico, poco mayor en la disfuncción sistólica que en la disfuncción diastólica¹⁻⁸, hecho atribuido a la mayor prevalencia de cardiopatía isquémico-necrótica como causa de insuficiencia cardíaca por disfuncción sistólica¹.

Clasificación de la insuficiencia cardíaca según la función contráctil. Insuficiencia con contractilidad ventricular deteriorada y conservada

El término "insuficiencia cardíaca", salvo que se especifique el origen, corresponde al fracaso del ventrículo izquierdo (VI). Aún afectado inicialmente, el VI se sobrecarga luego al ventrículo derecho (VD). Si comienza ini-

cialmente como disfuncción del VD, el bajo volumen minuto cardíaco (VMC) de éste afectará por igual al del VI.

La disfuncción es sistólica si la fracción de eyección (Fey) del VI está disminuida y hay cardiomegalia. En la disfuncción diastólica la Fey está preservada y no hay cardiomegalia. Aunque con diferente mecánica ventricular, ambas tienen en común lo que se deriva de la presión de fin de diástole ventricular elevada y de la claudicación para elevar el VMC; por eso ambas se manifiestan por disnea y signos congestivos. En cuanto al enfoque terapéutico, a excepción de los diuréticos, muchas drogas útiles en la disfuncción sistólica no tienen igual resultado en la disfuncción diastólica. No obstante, la sobrevida de los pacientes con disfuncción sistólica no es mejor⁹. En ambos tipos de insuficiencia suele aumentar la masa sarcomérica, disponiéndose los sarcómeros incrementados en número en paralelo en la hipertrofia (hipertrofia concéntrica) con dificultad de llenado diastólico, y en serie en la hipertrofia excéntrica (dilatación) con depresión contráctil.

Insuficiencia cardíaca por disfuncción sistólica

- Alteración en la función contráctil ventricular con Fey del VI disminuida (< 40%) y VI dilatado, evidenciable por clínica e imágenes (radiología, ecocardiografía, etc). Las etiologías convergen en la pérdida de cardiomiocitos funcionantes y miocardiopatía dilatada (hipertrofia ventricular excéntrica). En la miocardiopatía isquémico-necrótica se observa, miocarditis, sobrecarga crónica de tensión de precarga (insuficiencias valvulares), elevaciones de postcarga de muy larga data (miocardiopatía hipertensiva y obstrucciones mecánicas a la eyección del VI) en estadios avanzados que evolucionan de la hipertrofia a la

dilatación ventricular, y en miocardiopatías hipertróficas primarias que cursan hacia la dilatación. Todas evolucionan con marcada apoptosis y necrosis de cardiomiocitos hacia una creciente depresión de la función contráctil y dilatación ventricular.

Insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica

- Alteración primaria en el llenado diastólico ventricular por depresión de la función de relajación diastólica del VI y distensibilidad disminuida de su pared, sin alteración primaria de la contractilidad, con $Fey > 40\%$ y sin signos clínicos de cardiomegalia ni evidencia de dilatación cardíaca en imágenes (radiografía, ecocardiograma, etc). La máxima prevalencia de disfunción diastólica ocurre en adultos mayores y mujeres. Es frecuente el antecedente de diabetes e hipertensión arterial con hipertrofia concéntrica, sin déficit de contractilidad ni dilatación de la cavidad ventricular. La masa de miocitos está conservada o aumentada por su mayor diámetro; a esto se asocia incremento de tejido conectivo. La prevalencia de IC por disfunción diastólica es alta en pacientes geriátricos; la forma más sencilla de evaluar la Fey es el ecocardiograma. La mitad de los pacientes adultos mayores que presentan IC, lo son por disfunción diastólica^{1, 10-12}.

La fracción de eyección ventricular disminuye en ambas disfunciones cuando se pierde el ritmo sinusal por fibrilación auricular. Esto puede desenmascarar una insuficiencia hasta entonces asintomática o agravar la ya sintomática.

La IC progresa a mayor deterioro funcional no sólo por progresión de la enfermedad causal sino también por una activación neurohumoral que conduce a incrementos mayores de la pre y postcarga ventricular, necrosis y apoptosis de los cardiomiocitos, incremento del tejido conectivo de la pared ventricular y mayor depresión de la función sistólica contráctil y de la relajación diastólica. El diagnóstico temprano permite inhibir farmacológicamente esta deletérea activación y ha sido el mayor avance terapéutico en esta enfermedad. El retardo en el diagnóstico condiciona retardo en el inicio de la terapéutica, menor calidad de vida y menor sobrevida.

Es destacable la deficiente prevención en ambas formas de insuficiencia cardíaca por retraso diagnóstico y/o falta de control de enfermedades que terminan en IC. Tal es el caso de la falta de control de factores de riesgo de aterosclerosis que evoluciona a cardiopatía isquémico-necrótica y el de permitir presiones elevadas durante el tratamiento de la hipertensión arterial y evolución hacia la miocardiopatía hipertensiva.

El 75% de las internaciones y el 85% de las muertes por insuficiencia cardíaca ocurren en los adultos mayores^{1, 13-14}.

En la disfunción sistólica la alteración primaria es un defecto en la contractilidad que eleva la presión de fin de diástole del VI con bajo VMC y congestión sanguínea retrógrada pulmonar, ulteriormente la claudicación del VD lleva a la congestión sistémica. En la disfunción diastólica la alteración primaria es la elevada rigidez de las paredes del VI durante el llenado diastólico, sea por alteración en la propiedad lusitropa (relajación) o por disminución de la distensibilidad de las paredes ventriculares y, frecuentemente, por la combinación de ambas. Esto también conduce a elevación de la presión de fin de diástole del VI, caída del VMC, congestión pulmonar, y cuando ulteriormente claudica el VD a congestión sistémica.

En Argentina y en EE.UU. las causas más frecuentes de IC, tanto por disfunción sistólica como diastólica, son la cardiopatía isquémico-necrótica y la hipertensiva, más frecuente la primera que la segunda.¹⁴⁻¹⁵

Activación neurohumoral en la insuficiencia cardíaca

Se activa una regulación neurohumoral que tiende a compensar el bajo gasto cardíaco y mantener la presión de perfusión tisular. Pero esta activación eleva las tensiones de pre y postcarga del VI, el consumo de O_2 del miocardio (MVO_2), favorece el remodelado ventricular (hipertrofia y dilatación) y acelera la evolución hacia la muerte de cardiomiocitos con agravamiento de la función cardíaca.

Gran parte del tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca se centra en inhibir esta activación y evitar sus efectos deletéreos en el mediano y largo plazo. El primero en activarse es el aumento del tono sim-

pático. Este tiende a mantener un volumen minuto adecuado pero eleva el consumo de O_2 del miocardio (MVO_2). El estímulo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y arginina-vasopresina ocurren posteriormente elevando la volemia y produciendo vasoconstricción con incremento de la pre y postcarga. Se activa también la mayor síntesis de péptidos natriuréticos, cuyos efectos quedan enmascarados por la potencia de los otros. Ocurre vasoconstricción, remodelado ventricular izquierdo con hipertrofia y alteraciones en la biología del cardiomiocito que llevan a su necrosis y apoptosis.

Es posible trabajar en prevención de la insuficiencia cardíaca abordando tempranamente sus factores de riesgo.

Instalada ya la IC debe prevenirse la activación neurohumoral que deteriora la calidad de vida y acelera la muerte.

Activación simpática. Noradrenalina. Vasopresina

La reducción del gasto cardíaco activa mecanismos que inicialmente tienden a mantenerlo. Uno de ellos es el aumento de la actividad simpática y de la concentración de noradrenalina (NA) circulante por mayor liberación de esta desde las terminales simpáticas al plasma. El aumento de la actividad simpática y concentración de noradrenalina aumenta la contractilidad y tiende a mantener el VMC, pero eleva la excitabilidad del miocardio con mayor tendencia a arritmias y muerte súbita y eleva el consumo de O_2 del miocardio (MVO_2) que, sumado al remodelado ventricular, genera una isquemia miocárdica relativa y progresiva. El aumento del tono simpático estimula la secreción de vasopresina y la secreción de renina elevando la angiotensina y la aldosterona. El neuropéptido Y se libera en las terminales simpáticas con la NA, es vasoconstrictor, potencia el efecto de la Angiotensina II y de los agonistas α adrenérgicos, e inhibe la liberación de acetilcolina¹⁷⁻¹⁸.

Activación del sistema renina – angiotensina – aldosterona (SRAA)

La producción de renina esta aumentada en la insuficiencia cardíaca por disminución del volumen minuto sanguíneo renal, por descenso de la concentración de Na^+ en la mácula densa, y por el tono simpático au-

mentado. El descenso de Na^+ en la mácula densa es secundario a disminución del filtrado glomerular por bajo VMC.

La angiotensina II (AII) actuando sobre receptores AT1 ejerce un efecto vasoconstrictor, media la liberación de catecolaminas, induce crecimiento celular e hipertrofia y estimula la secreción de aldosterona. El estímulo sostenido de angiotensina II conduce a fibrosis cardíaca y renal y empeora la activación neurohumoral al aumentar la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas y disminuir su recaptación, aumentando su concentración extracelular y plasmática. Estimula además la producción y liberación de aldosterona aumentando la volemia y precarga¹⁹.

La expresión sostenida de angiotensina II conduce a hipertrofia y fibrosis vascular y miocárdica, con mayor rigidez de las paredes vasculares y ventriculares.

Hormonas y moléculas contra-reguladoras

Existe también aumento de hormonas y moléculas contra-reguladoras con efecto opuesto a las previas: los péptidos natriuréticos. Inhibir al simpático y al SRAA libera el efecto favorable de estos. Los péptidos natriuréticos atrial (ANP) como cerebral (BNP) producen natriuresis, vasodilatación, inhibición de la renina y aldosterona, y de la proliferación del tejido conectivo. El ANP se secreta ante una distensión de las paredes auriculares y el BNP ante aumentos sostenidos de la presión auricular y ventricular. El uso de nesiritide, análogo del BNP, en infusión es más seguro que la dobutamina para el tratamiento de la IC descompensada²⁰, y recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de la IC en este estado.

Los péptidos natriuréticos son degradados por una metaloproteasa, la neprilisina (NEP), cuya inhibición potencia sus efectos, disminuye la noradrenalina plasmática, y reduce la vasopresina²¹.

El mayor tono simpático, la AII, la aldosterona, la vasopresina, y la menor respuesta renal a los péptidos natriuréticos elevan la volemia y agravan la congestión pulmonar y sistémica por retención de Na y H_2O .

Disfunción endotelial en la insuficiencia cardíaca

En la IC se reduce la función vasodilatadora y anti-trombótica mediada por el endotelio, la secreción de

endotelina domina sobre la de ON y PGI₂. De todos modos, los efectos del antagonismo continuo de la ET no dieron buenos resultados en la IC²².

Hipertrofia y remodelado ventricular

La hipertrofia ventricular secundaria a elevaciones crónicas de la tensión parietal ventricular es disarmónica dado que el aumento del número de sarcómeros en cada cardiomiocito no se acompaña de un incremento proporcional en la vasculatura, generándose una isquemia relativa ante demandas de O₂ aumentadas²³⁻²⁴. La hipertrofia del atleta no presenta esta disarmonía entre masa contráctil y vasculatura.

Según sea la sobrecarga hemodinámica será el tipo de hipertrofia. Cuando la sobrecarga se debe a un aumento de presión o postcarga, se produce adición de sarcómeros en paralelo y ensanchamiento de los cardiomiocitos (ejemplo: hipertensión arterial, estenosis aórtica). Cuando la sobrecarga es de volumen (elevación de precarga), el aumento de sarcómeros en el cardiomiocito se produce en serie y da lugar a dilatación ventricular o hipertrofia excéntrica. Los mecanismos patológicos que estimulan la hipertrofia de los cardiomiocitos por aumento de sarcómeros también estimulan la proliferación de tejido conectivo, de menor distensibilidad que el tejido muscular²⁴⁻²⁵. La noradrenalina, la angiotensina II y la endotelina inducen remodelado e hipertrofia concéntrica.

Los pacientes con disfunción sistólica presentan un ventrículo izquierdo dilatado, con masa miocárdica ventricular aumentada y paredes de grosor habitualmente normal, raramente adelgazadas a pesar de la hipertrofia, o aún engrosadas.

El cambio fenotípico puede evolucionar a través de ambos tipos de hipertrofia en forma sucesiva, a partir de una hipertrofia concéntrica hacia una hipertrofia excéntrica o dilatación; en este caso el cardiomiocito sufre una modificación en la disposición de sus incrementados sarcómeros dispuestos en paralelo hacia la disposición en serie²⁶.

La remodelación ventricular en la IC es precedida por una remodelación génica del cardiomiocito²⁷⁻²⁸.

La hipertrofia o remodelado conduce a necrosis y a apoptosis acelerada de cardiomiocitos, dado que la masa sarcomérica aumenta en mayor proporción que

la masa vascular con déficit crónico relativo del aporte sanguíneo en relación a la masa de sarcómeros, y al permanente aumento del tono simpático y demás resultantes de la activación neurohumoral que incrementan sostenidamente la demanda de O₂ del miocardio en actividades habituales con pérdida progresiva de masa miocárdica. En la necrosis se produce disrupción de la membrana sarcolémica e ingreso masivo de Ca⁺⁺ a la célula que media la muerte celular con destrucción de sus componentes ante aumentos del MVO₂ en actividades habituales. En la apoptosis se mantiene la membrana plasmática, lo que da origen a una reducción del tamaño celular y no al balonamiento que lleva a la necrosis. Al permanecer intacta la membrana celular los restos de miocitos que mueren por apoptosis no son fagocitados por los macrófagos del intersticio miocárdico²⁹⁻³⁰.

La necrosis y la acelerada apoptosis del cardiomiocito en la IC se mantienen por el remodelado ventricular llevando a un progresivo deterioro de la función cardíaca.

El tejido colágeno cicatriza necrosis producidas por el remodelado y ocupa el lugar de los cardiomiocitos muertos por necrosis y apoptosis. De hecho, la proliferación colágena forma parte del remodelado ventricular.

Un aumento del tejido colágeno en la pared ventricular, con pérdida de entrecruzamiento y conectividad con los cardiomiocitos, implica cambios desfavorables en la función del VI. El cúmulo de colágeno puede rodear a las coronarias intramurales y disponerse en el intersticio de la pared del VI.

Esta fibrosis reemplaza a la pérdida de miocardio y disminuye el llenado diastólico ventricular con menor acortamiento sistólico por ley de Starling, sumando a la menor masa miocárdica viva, con deterioro contráctil y rigidez de la pared ventricular.

La actividad de las hormonas AII, aldosterona y NA, el aumento de tono simpático, y el incremento de AII estimulan la formación de tejido conectivo per se que reemplaza miocitos muertos. De hecho, el uso de inhibidores de la ECA, β bloqueantes y antagonistas de receptores de aldosterona, al bloquear la activación neurohumoral y reducir el remodelado ventricular, mejoran la evolución y retrasan la muerte³¹.

En la miocardiopatía con clase funcional muy pobre la espirolactona logró cambios en el remodelado colágeno.

En la reversión parcial de la remodelación ventricular con β bloqueantes se demostró mediación génica³² y también revertieron parcialmente la remodelación el uso de bloqueantes de la ECA, y otros dispositivos de apoyo clínico.

El progreso más grande que se ha logrado en las últimas tres décadas en el tratamiento farmacológico de la IC fue inhibir la activación neurohumoral, causal de la aceleración de su gravedad y muerte.

Tratamiento no farmacológico de la insuficiencia cardíaca

Restricción salina en la dieta

Toda modificación del peso corporal que supere los 700 g en 24 hs, se debe a retención o descarga hidrosalina corporal, de allí la recomendación de pesar diariamente al paciente con IC antes del desayuno³³⁻³⁵.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la ingesta de agua no debe exceder 2 litros diarios. Respecto del alcohol, a excepción de su eliminación en la miocardiopatía dilatada de etiología alcohólica, no hay consenso respecto a una ingesta moderada. La falta de adherencia a la dieta hiposódica es causa de pseudo-resistencia al tratamiento con diuréticos; restringir la ingesta de Na a 3 o 4 gr/día puede lograrse eliminando los alimentos salados (fiambres, embutidos, quesos salados), evitando agregar sal durante la preparación de los alimentos y evitando comidas conservadas en sal o enlatadas³⁶.

Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica

La presente revisión hace referencia a diferentes drogas utilizadas en el tratamiento. Las drogas analizadas lo fueron bajo un tratamiento conjunto, donde se combinan varias de ellas. Esto es: cuando se estudió cada nueva droga en el tratamiento de la IC los pacientes ya estaban recibiendo otras drogas, y esta nueva se agrega a aquellas evaluando sus efectos, generalmente, contra placebo.

En algún caso se hará referencia a alguna asociación de drogas en particular, caso de la asociación de β bloqueantes con IECA, por la existencia de alguna connotación particular al combinarlos.

Diuréticos natriuréticos

De los dos grupos de natriuréticos de uso habitual, diuréticos de asa y tiazidas, los más utilizados por su mayor poder natriurético son los de asa. A peor capacidad funcional (CF) mayor el beneficio al utilizarlos. No existen estudios clínicos aleatorizados que demuestren su utilidad y, dado el peso de la prolongada experiencia con su uso, la sobrevida y calidad de vida de los pacientes con IC antes y después de haberse introducido éstos al tratamiento y de las vidas que salvaron en cuadros de extrema gravedad y edema agudo de pulmón, no parece posible que se programe un estudio clínico de diurético versus placebo en la IC de gravedad moderada a severa.

Además, todos los fármacos que demostraron mejorar la sobrevida o la calidad de vida en la IC se usaron en pacientes que ya habían mejorado o aún resuelto su cuadro congestivo utilizando diuréticos. Nadie podría pensar en iniciar una terapéutica con β bloqueantes, IECA, o bloqueantes de aldosterona si los pacientes estuviesen descompensados con congestión pulmonar o sistémica, sin utilizar previa o simultáneamente diuréticos natriuréticos.

Diuréticos de asa

El más utilizado es la furosemida. El beneficio en mejorar la disnea, la retención hidrosalina, y el alivio sintomático es más impactante a mayor gravedad, siendo el descenso de las presiones de llenado del VI y de la resistencia periférica los efectos más rápidamente logrados³⁷⁻³⁸. Cuando se los utilizó combinados con IECA su uso fue más útil por tiempos más prolongados³⁹.

El efecto natriurético de los diuréticos de asa disminuye cuando se ingieren antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que reducen el filtrado glomerular al inhibir la síntesis de prostaglandinas. La falta de adherencia a la dieta hiposódica y la ingesta de AINE son la causa más frecuente de resistencia a los diuréticos (referida como tal cuando el paciente requiere 80 mg diarios o más de furosemida).

Tiazidas

El uso prolongado de diuréticos de asa puede ocasionar cambios en la zona distal de la nefrona con reabsorción de Na y H₂O en ella y resistencia a los diuréticos de asa. En este caso, y siempre que no se trate de falta de cumplimiento en la restricción dietética de Na⁴⁰, la asociación de tiazidas a los diuréticos de asa puede superar esta resistencia⁴¹.

Entre los efectos indeseables de los diuréticos la hipotensión arterial puede ser causa de resistencia a los mismos diuréticos y debe evitarse con controles seguros, teniendo presente que los pacientes también suelen estar tratados con IECA o inhibidores de receptores de Angiotensina II y con β bloqueantes⁴². La hipokalemia, cuando no se aportan suplementos de potasio, puede ser más grave si el paciente toma digitálicos.

Evitar siempre la deshidratación. La mejor dosis de diuréticos es la menor con la que se mantiene al paciente libre de síntomas de congestión pulmonar y sistémica, sin efectos indeseables.

Los diuréticos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca con retención hidrosalina tienen recomendación clase 1 y evidencia A.

Hidruuréticos

El bloqueante de los receptores V₂ de hormona anti-diurética Tolvaptan no mostró beneficio en morbilidad ni mortalidad⁴³.

Antagonistas de la aldosterona

La espironolactona 25 mg/día en el estudio RALES efectuado en pacientes con IC severa CF III y IV y Fey del VI \leq 35%, redujo la mortalidad por progresión de la IC y por disminución de muerte súbita y además disminuyó las internaciones⁴⁴.

El congénere de la espironolactona, eplerenona 25 a 50 mg/día: redujo la mortalidad y también las internaciones en pacientes con IC luego de haber presentado IAM⁴⁵⁻⁴⁸, y también lo hizo en pacientes con IC por disfunción sistólica y QRS ensanchado internados en los 6 meses previos⁴⁹⁻⁵².

Los efectos colaterales observados con el uso de espironolactona fueron la ginecomastia y, con menos frecuencia, la hiperkalemia grave al asociarse con IECA. De todos modos, en el estudio RALES se excluyeron a

los pacientes con creatininemia $>$ 2.5 mg/dl. En los estudios donde se usó Eplerenona también se observó hiperkalemia severa pero no ginecomastia.

Los antagonistas de la aldosterona en la IC por disfunción sistólica tienen recomendación clase I con nivel de evidencia B.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos atrial y cerebral son segregados ante un aumento sostenido de la tensión auricular y ventricular, respectivamente^{21, 53}, y, siendo parte de la activación neurohumoral, ejercen efectos opuestos a la activación simpática, a la NA, a la A II, a la aldosterona, a la vasopresina, y al neuropéptido Y, asumiendo por esto un rol contra-regulador en esta activación. De todos modos, su acción en la IC está muy superada por los agentes a los que se opone (simpático, NA, A II, Aldosterona).

Su síntesis, liberación y concentración plasmática están elevados en portadores de IC. Aumentan la eliminación de sodio a través de la orina y son vasodilatadores, y por ello contra-reguladores en la activación neurohumoral.

La degradación de los péptidos natriuréticos se produce por el receptor donde actúa y por una proteasa conocida como NEPRILISINA (NEP). La inhibición de esta última es una atractiva opción en el tratamiento de la IC⁵⁴⁻⁵⁵.

No obstante, la inhibición de la NEP con omaprilat no fue superior al enalapril para reducir el punto final combinado de muerte e internaciones en portadores de IC por disfunción sistólica del VI⁵⁶, agregándose angioedema como efecto indeseable. Pero la inhibición de la NEP con sacubitrilo asociado al inhibidor del receptor de A II valsartán, sí fue superior al enalapril (PARADIGM-HF) para disminuir ese punto final combinado en pacientes con IC por disfunción sistólica⁵⁷.

Los adultos mayores con esta enfermedad evaluados en el PARADIGM-HF también se beneficiaron con uso de sacubitrilo combinado con valsartan. La hipotensión como efecto colateral fue más frecuente entre los tratados con esta combinación, y la hiperkalemia y empeoramiento de la función renal se observó más entre los que recibieron enalapril⁵⁸. La introducción del valsartán asociado al inhibidor de la NEP también evitó el angioedema observado en el OVERTURE.

Esta combinación puede ser un avance relevante en el tratamiento de la IC por disfunción sistólica.

En pacientes con IC por disfunción sistólica en clase funcional II y III tratados con un IECA o bloqueante del receptor de A II, el reemplazo del IECA por la asociación sacubitrilo/valsartán tiene recomendación clase I con nivel de evidencia B para reducir el punto final combinado muerte e internaciones. No deber hacerse este cambio antes de las 36 horas de la última dosis del IECA, (recomendación clase III evidencia C). Si se hace el cambio de IECA por sacubitril/valsartán a un paciente que recibe diuréticos, se debe titular la reducción de las dosis de estos según tolerancia.

Es más sencillo iniciar el tratamiento con esta combinación que reemplazarla en casos ya tratados con diuréticos, β bloqueantes y/o IECA. Se debe tener mucha precaución en clases funcionales más pobres por el riesgo de titular la reducción de diuréticos para incorporar sacubitril/valsartan.

Agentes inotrópicos

A excepción de la digoxina, se desaconseja el uso de otro agente inotrópico. Respecto a ésta, un estudio que incluyó adultos mayores y menores con IC por disfunción sistólica encontró utilidad para disminuir las internaciones, pero no la mortalidad. No se disponen estudios que hayan sido efectuados sólo en adultos mayores, pero el análisis en este grupo etario en aquel estudio no mostró diferencias en este beneficio entre adultos jóvenes y adultos mayores. La dosis en el anciano debe disminuirse de acuerdo a la menor masa sarcómera global y a la disminución fisiológica o patológica del filtrado glomerular⁵⁹.

Un meta-análisis encontró que los digitálicos son útiles en pacientes con IC y ritmo sinusal; de hecho, en este meta-análisis se excluyeron aquellos estudios en los que la prevalencia de fibrilación auricular fue 2% o mayor⁶⁰.

Hoy en día, con la utilización de drogas de probada eficacia como los β bloqueantes, IECA y antialdosterónicos, su uso podría restringirse a los pacientes más graves que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento completo con estos fármacos⁶¹.

La recomendación para el uso de digoxina en pacientes con IC por disfunción sistólica con el fin de dismi-

nuir las internaciones es corresponde a clase IIa con nivel de evidencia B.

El meta análisis referido al subgrupo con ritmo sinusal plantea un campo a dilucidar.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Desde la aparición de los trabajos fundacionales, que demostraron que su uso reducía la mortalidad y morbilidad en pacientes portadores de IC por disfunción sistólica⁶²⁻⁶³, numerosos trabajos han confirmado su utilidad, y dos meta-análisis efectuados en pacientes con IC por disfunción sistólica de variada etiología incluyendo adultos mayores y ambos sexos, mostraron una significativa reducción del riesgo de muerte y también de internaciones, con más beneficio en pacientes más graves. El descenso en la mortalidad se debió a menor progresión de la disfunción. El beneficio es atribuible a la familia de drogas y no a alguna en particular⁶⁴⁻⁶⁵.

Se señaló que los resultados con IECA son menos efectivos a mayor edad en los pacientes que presentan IC con disfunción sistólica por miocardiopatía isquémico-necrótica⁶⁶.

En pacientes que reciben IECA no deben disminuirse y menos aún suspender los diuréticos sin titular previamente la dosis que deba sostenerse^{39,67}.

Los IECA son también útiles para reducir el punto combinado mortalidad e internaciones en pacientes con IC por disfunción sistólica y enfermedad renal crónica, adultos en todo rango etario hasta 80 años con valores de creatinina menores que 2.5 mg/dL⁶⁸, y aún, en adultos mayores con insuficiencia renal crónica severa e IC por disfunción sistólica, reducen la mortalidad significativamente⁶⁹.

El uso de IECA en la IC por disfunción sistólica es recomendación clase I con nivel de evidencia A.

Bloqueantes de los receptores de A II

Dos estudios de gran dimensión compararon captopril con losartán en portadores de IC por disfunción sistólica. El estudio ELITE I, realizado en adultos mayores de 65 años, no mostró cambios en el punto final combinado de muerte e internaciones ni en la función renal⁷⁰, y el estudio ELITE II realizado

en un rango etario donde la mayoría fueron adultos mayores no encontró diferencias en mortalidad⁷¹. En ambos estudios el diseño no autoriza a decir que las dos drogas tengan igual resultado.

En el estudio con candesartán, la rama "*Charm alternative*" del "*Charm*" refirió pacientes tratados con candesartán por intolerancia a los IECA mostrando una reducción del punto final combinado mortalidad e internaciones con tendencia a menor mortalidad, lo que no debe interpretarse como si los bloqueantes de receptores de A II fueran tan buenos como los IECA; sí pueden ser usados cuando los IECA no son tolerados. Esto mismo aplica a los grupos etarios de adultos mayores⁷².

En adultos mayores, los bloqueantes de receptores de A II no son superiores a los IECA para tratar la IC por disfunción sistólica.

IECA asociados a bloqueantes de receptores de A II

En otra de las ramas del estudio recientemente referido, cuando se asociaron IECA y candesartán (bloqueantes de receptores de A II), el efecto que se adicionó fue una menor tasa de internaciones por IC aunque la mortalidad total no se modificó⁷².

β bloqueantes

El agregado de bisoprolol a pacientes con IC por disfunción sistólica bajo tratamiento habitual (CIBIS II) redujo la mortalidad y obligó a suspender el estudio prematuramente luego de 1.3 años⁷³. Este estudio comprendió un amplio rango etario, pero un análisis *post hoc* mostró que el beneficio de reducción de muerte era extensivo a adultos de 70 años o mayores⁷⁴.

El Nebivolol, que tiene además efecto vasodilatador, suministrado a adultos mayores con IC por disfunción sistólica, disminuyó el punto final combinado mortalidad e internaciones, disminuyendo la mortalidad en aquellos de hasta 75 años. La dosis ideal prevista en este caso fue de 10 mg/día, que pudo alcanzarse en el 68% de los pacientes; la dosis inicial fue de 1.25 mg/día e incrementada según tolerancia⁷⁵.

El carvedilol versus placebo en pacientes con IC severa por disfunción sistólica con Fey < 25%, mostró un descenso en la mortalidad en pacientes de menos de 65 años y también en el rango etario de 65 años o más.

También disminuyó el punto final combinado de mortalidad e internaciones en ambos grupos etarios⁷⁶⁻⁷⁷.

Los adultos mayores toleran el bisoprolol y el carvedilol, aunque se observó mayor incidencia de bradicardia que limitó la posibilidad de progresar la dosificación con bisoprolol y más efectos secundarios pulmonares con carvedilol. Estos últimos incluyeron variaciones \geq 20% en el valor de FEV₁, disnea, y trastornos obstructivos. En pacientes con bajas frecuencias cardíacas en reposo es recomendable el uso de carvedilol, y en aquellos con enfermedad pulmonar no sintomática lo es el bisoprolol⁷⁸. En adultos mayores, el tratamiento con β bloqueantes en pacientes previamente hospitalizados por insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, todos bajo tratamiento habitual con combinación de fármacos, fue efectivo y se asoció con menor riesgo de muerte y hospitalización⁷⁹.

Combinación de β bloqueante e IECA

De hecho, es una combinación muy frecuentemente utilizada cuando el paciente la tolera. Esto ocurre también con los diuréticos y con los antagonistas de la aldosterona.

Respecto del hecho puntual de la combinación de bisoprolol y enalapril en adultos mayores con IC por disfunción sistólica existe una experiencia destacable, y resultó útil para reducir la mortalidad y hospitalizaciones. Un subanálisis del CIBIS III en pacientes con IC por disfunción sistólica, edad > 65 años y con Fey < 35 %, tratados inicialmente con bisoprolol (dosis inicial 1.25 mg e intención de alcanzar 10 mg/día) o con enalapril (dosis inicial 2.5 mg e intención de alcanzar 10 mg 2 veces al día) por 6 meses, y cuando la tolerancia lo permitió combinando ambas drogas por 6 a 24 meses, evidenció mejor evolución (menor mortalidad, o mortalidad e internaciones) en aquellos en los que se pudo alcanzar mayor dosis en monoterapia, y más aún en aquellos en que se pudo alcanzar tratamiento combinado. Los que no lograron la dosis \geq 50% con una sola droga no pudieron acceder a terapia combinada. El tipo de droga que recibían inicialmente no fue predictor de resultados. En caso de poder arribar al tratamiento con ambas drogas combinadas, una significativa proporción de pacientes alcanzó la dosis final \geq 50% de la óptima prevista para una de ambas cuando

ésta fue la primera utilizada. A mayor dosis posible de alcanzar respecto de la prevista como ideal para ambas drogas mejores resultados, aunque todos se beneficiaron de la asociación aún a menores dosis⁸⁰.

Ivabradina

La ivabradina reduce la frecuencia cardíaca sin ser un β bloqueante. En pacientes con IC, $Fey \leq 35\%$ y frecuencia cardíaca ≥ 70 /min reduce la mortalidad e internaciones a expensas de disminuir las internaciones⁸¹.

Otras drogas

Las **estatinas** no mejoran la sobrevida en la insuficiencia cardíaca de causa isquémica y no isquémica. **No deben usarse drogas antiarrítmicas de clase I** (procainamida, tocainida, encainida, flecainida, difelhidantoína). Tampoco mostró utilidad el inhibidor directo de la renina **aliskiren**⁸².

La ingesta de 1 gr/día de ácidos grasos poli-insaturados n-3 durante 3.9 años redujo el punto final combinado de muerte y hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, la muerte por toda causa, la muerte cardiovascular y las internaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca de causa isquémica y no isquémica⁸³.

El antagonista del receptor de endotelina bosentan⁸⁴, y los bloqueantes cálcicos⁸⁵ no modificaron favorablemente la evolución de la IC por disfunción sistólica.

Cirugía

- **Cirugía de reducción y reconstrucción ventricular:** en la insuficiencia cardíaca por miocardiopatía isquémica con miocardio viable están indicados los procedimientos de revascularización que correspondan según la anatomía coronaria y el riesgo global del paciente, pero aún si fuera a efectuarse una cirugía de revascularización miocárdica, no debe agregarse una cirugía de reducción ventricular ni resección de zonas disquinéticas. Los resultados de esta no fueron favorables en rangos etarios amplios y se infiere que no lo serán tampoco en adultos mayores⁸⁶.
- **Procedimientos de revascularización:** indicados en toda miocardiopatía isquémica con signos de via-

bilidad miocárdica en la zona de influencia de una coronaria severamente obstruida u ocluida, sea por intervencionismo o cirugía de revascularización.

Trasplante cardíaco

Los escasos pacientes de más de 65 años trasplantados, rigurosamente seleccionados, tuvieron relativamente menos rechazo, sobrevida ponderada similar a los menores y más morbimortalidad postoperatoria⁸⁷.

Asistencia mecánica ventricular

Puede tenerse en cuenta como puente al trasplante o en enfermedades que puedan revertir, aunque la experiencia en mayores de 65 años no está establecida; los trabajos publicados hacen referencia a pacientes con edades de 65 años o más⁸⁸⁻⁸⁹.

Tratamiento con cardio-desfibrilador implantable (CDI)

Fue utilizado en pacientes con Fey del VI $< 30\%$ que habían padecido un infarto de miocardio. Se objetivó una reducción en la mortalidad en un seguimiento de 20 meses. La edad media de la población fue de 64 años, pero este beneficio también se objetivó en aquellos de 70 o más años de edad⁹⁰.

En cardiopatía dilatada no isquémica no tenemos datos en adultos de más de 65 años.

Tratamiento de resincronización y cardiodesfibrilador implantable

La presencia de un QRS ancho > 120 msec con retraso en la activación del VI genera una contracción de esta cámara, con tal desincronía que reduce la eficiencia al contraer su volumen durante la sístole.

El tratamiento con marcapaseo auriculo-biventricular (resincronizador de la contracción del VI) en pacientes con IC por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, en CF III y IV, con $Fey \leq 35\%$ y QRS de 120 a 149 msec con 2 de 3 criterios ecocardiográficos preseleccionados de desincronización, redujo el punto final combinado de mortalidad y hospitalización, y la mortalidad en un seguimiento de 29 meses. La edad media de estos pacientes fue de 67 años. Más de la mitad de los pacientes eran adultos mayores de 65 años⁹¹.

En otro estudio en pacientes con IC y $Fey < 30\%$, con $QRS \geq 120$ mseg espontáneo o marcapaseados con QRS del ritmo de marcapasos ≥ 200 mseg, el agregado del implante de un resincronizador a un cardiodesfibrilador implantable (CDI) disminuyó el punto final combinado de mortalidad y hospitalizaciones. Esto reforzó la utilidad de agregar un resincronizador al CDI. La edad media de estos pacientes fue de 66,1 años. El agregado del resincronizador al CDI redujo las muertes y las rehospitalizaciones combinadas, y las muertes cuando se comparó con el CDI como única intervención. Todos los pacientes estaban bajo tratamiento médico óptimo⁹².

Todo esto apoya la indicación de dispositivos implantables de marcapaseo aurículo-biventricular y CDI en pacientes adultos mayores con IC y $Fey < 35\%$ en clase funcional II y III con QRS ensanchado y patente de bloqueo de rama izquierda.

Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada

Tratamiento farmacológico

- **Diuréticos:** son eficaces en reducir la severidad de los síntomas en especial la disnea, y los signos de congestión y sobrehidratación⁹³⁻⁹⁶.
- **IECA:** en insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada no hubo beneficio para los IECA en mortalidad ni en internaciones en un seguimiento de 26.2 meses. Solamente hubo disminución de las internaciones sólo en el primer año de seguimiento⁹⁷.
- **Antagonistas de receptores de angiotensina:** en la rama "preserved" del estudio CHARM, en pacientes con IC y función sistólica conservada se observó un descenso del punto final combinado mortalidad e internaciones cuando se los trató con candesartán⁹⁸. Estas evidencias deben usarse según criterio clínico en cada paciente, monitoreando dosis y resultados.
- **Beta bloqueantes:** en pacientes previamente internados por IC, portadores de IC con función sistólica conservada, no se observó beneficio con el tratamiento con β bloqueantes evaluados por mortalidad y reinternaciones¹³.

En el estudio seniors utilizando nebivolol, los pacientes adultos mayores con $Fey \leq 35\%$ se beneficiaron en

el punto final combinado internaciones y mortalidad; sin embargo, aquellos con $Fey > 35\%$ no tuvieron este beneficio⁹⁹.

En el registro OPTIMIZE-HF no hubo ventaja en relación a la sobrevida en pacientes con IC por disfunción diastólica que recibieron β bloqueantes; sí la hubo para los portadores de IC por disfunción sistólica¹³.

Los mismos β bloqueantes que resultaron útiles en adultos mayores con IC por disfunción sistólica, no fueron útiles en aquellos con IC y función sistólica preservada¹⁰⁰.

Un meta-análisis abarcó 12 estudios sobre el tema concluyendo que los pacientes con IC por disfunción diastólica se benefician en mortalidad con el uso de β bloqueantes, sin beneficio en cuanto a incidencia de internaciones¹⁰¹.

No parece haber aún una recomendación definitiva respecto al uso de β bloqueantes en la IC por disfunción diastólica.

- **Digoxina:** el estudio DIG, que había mejorado el punto final mortalidad e internaciones a expensas de disminuir las internaciones en pacientes con IC por disfunción sistólica, no observó tal beneficio en aquellos con disfunción diastólica⁵⁹. Otros grupos tampoco observaron beneficios para el uso de la digital en la disfunción diastólica¹⁰².
- **Antagonistas de la aldosterona:** no fueron útiles en pacientes ancianos con IC y fracción de eyección conservada¹⁰³.

Referencias

- 1) Lee DS, Gona P, Vasan RS et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009;119:3070-7.
- 2) Curtis LH, Greiner MA, Hammill BG et al. Representativeness of a national heart failure quality-of-care registry: comparison of OPTIMIZE-HF and non-OPTIMIZE-HF Medicare patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:377-84.
- 3) Lloyd-Jones D, Adams RJ, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948-54.
- 4) Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
- 5) Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012.;125:e2-e220.

- 6) Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:e29-322.
- 7) Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-360.
- 8) Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447-54.
- 9) Ahmed A. Association of diastolic dysfunction and outcomes in ambulatory older adults with chronic heart failure. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Oct;60(10):1339-44.
- 10) Mann DL. Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart fail Rev* 2005;10:95-100.
- 11) Maeder M, Kaye D. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:905-18.
- 12) Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966-73.
- 13) Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Life-saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:184-92.
- 14) Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. 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*. 2008;52:190-9.
- 15) Perna ER, Barbagelata A, Grinfeld L y colab. Overview of acute decompensated heart failure in Argentina: lessons learned from 5 registries during the last decade. *Am Heart J*. 2006;151:84-91.
- 16) Floras JS. Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand* 2003;177:391-8.
- 17) Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85.
- 18) Feng QP, Hedner T, Andersson B et al. Cardiac neuropeptide Y and noradrenaline balance in patients with congestive heart failure. *Br Heart J*. 1994;261-7.
- 19) Pérez-Díaz I, Hiriart M, Olivares-Reyes JA, Robles-Díaz G. Receptores para la angiotensina II diferentes a los clásicos receptores membranales AT1 y AT2: Características y su papel en el funcionamiento membranar. *REB* 2006;25: 55-60.
- 20) Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T et al. Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natrecor Therapy. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J*. 2002;144:1102-8.
- 21) Münzel T, Kurz S, Holtz J et al. Neurohormonal inhibition and hemodynamic unloading during prolonged inhibition of ANF degradation in patients With severe chronic heart failure. *Circulation* 1992;86:1089-98.
- 22) Teerlink JR. Recent heart failure trials of neurohormonal modulation (OVERTURE and ENABLE) Approach to the asymptote of efficacy? *J Card Fail* 2002;8:124-7.
- 23) Branwald E, Seidman CE, Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106:1312-6.
- 24) Dorn GW 2nd: the fuzzy logic of Physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2007;49:962-70.
- 25) Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999;341:1276-83.
- 26) Sawyer DB, Colucci WS: Molecular and cellular events in myocardial hypertrophy and failure. In Colucci WS. Atlas of Heart Failure. *Current Medicine* 2005. 4th Ed: Philadelphia, P:62.
- 27) Rosa-Garrido M, Chapski DJ, Schmitt AD et al. High-Resolution Mapping of Chromatin Conformation in Cardiac Myocytes Reveals Structural Remodeling of the Epigenome in Heart Failure. *Circulation*. 2017;136:1613-1625.
- 28) Franklin S, Kimball T, Rasmussen TL, et al. The chromatin-binding protein Smyd1 restricts adult mammalian heart growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311: H1234-H1247.
- 29) Garg S, Narula J, Chandrashekhkar. Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target. *Cardiol. J Mol Cell Cardiol*. 2005; 8; 38:73 – 9.
- 30) Rodriguez M, Schaper J. Apoptosis: measurements and technical issues. *J Mol Cell Cardiol*. 2005; 38:15-20.
- 31) Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and model and models in heart failure: the biomechanical model and beyond 2005; *Circulation* 2005; 111:2837-49.
- 32) Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med*. 2002; 346:1357-65.
- 33) Dracup K, Baker DW, Dunbar SB et al. Management of heart failure. II. Counseling, education, and lifestyle modifications. *JAMA*. 1994; 272:1442-47.
- 34) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J 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. *J Card Fail*. 2017; 23:628-651.
- 35) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B 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. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.
- 36) Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart*. 1998; 80:437-41.
- 37) Silke B. Diuretic induced changes in symptoms and quality of life. *Br Heart J* 1994; 72:557-72.
- 38) Rafferty E. Hemodynamic effects of diuretics in heart failure. *Br Heart J* 1994;72:544-47.
- 39) Odemuyiwa O, Gilmartin J, Kenny D, Hall RJ. . Captopril and the diuretic requirements in moderate and severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1989;10:586-590.
- 40) MacFadyen RJ, Gorski JC, Brater DC, Struthers AD. Furosemide responsiveness, non-adherence and resistance during the chronic treatment of heart failure: a longitudinal study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:622-31.
- 41) Bard RL, Bleske BE, Nicklas JM. Food: an unrecognized source of loop diuretic resistance. *Pharmacotherapy*. 2004;24:630-7.
- 42) De Pasquale CG, Dunne JS, Minson RB, Arnold LF. Hypotension is associated with diuretic resistance in severe chronic heart failure, independent of renal function. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:888-91.
- 43) Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effect of oral tolvaptan in hospitalized patients with worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297:1319-31.
- 44) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study investigators. *N Engl J med* 1999;341:709-717.
- 45) Pitt B, White H, Nicolau J et al. EPESUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:425-31.
- 46) Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
- 47) Keating GM, Plosker GL. Eplerenone: a review of its use in left ventricular systolic dysfunction and heart failure after acute myocardial infarction. *Drugs*. 2004;64:2689-707.
- 48) Rossignol P, Cleland JG, Bhandari S et al. Determinants and consequences of renal func-

- tion variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Circulation*. 2012;125:271-9.
- 49) Cannon JA, Collier TJ, Shen L et al. Clinical outcomes according to QRS duration and morphology in the Eplerenone in Mild Patients: Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail*. 2015;17:707-16.
 - 50) Volterrani M, Iellamo F. Eplerenone in chronic heart failure with depressed systolic function. *Int J Cardiol*. 2015;200:12-4.
 - 51) Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation*. 2012;126:2317-23.
 - 52) Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; 6;36:11-21.
 - 53) de Bold AJ, de Bold ML. Determinants of natriuretic peptide production by the heart: basic and clinical implications. *J Investig Med*. 2005;53:371:7.
 - 54) Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:663-70.
 - 55) Gu J, Noe A, Chandra P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010;50:401-14.
 - 56) Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) *Circulation*. 2002;106:920-92.
 - 57) McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
 - 58) Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36:2576-2584.
 - 59) Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:523-33.
 - 60) Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH et al. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;28:CD002901.
 - 61) Gheorghiadu M, Patel K, Filippatos G et al. *Eur J Heart Fail* 2013;15:551-9.
 - 62) 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*. 1987;316:1429-35.
 - 63) SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
 - 64) Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273:1450-6.
 - 65) Flather MD, Yusuf S, Køber L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575-81.
 - 66) White HD, Aylward PE, Huang Z et al. VALIANT Investigator. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation*. 2005;29;112:3391-9.
 - 67) Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ et al. Double blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet*. 1987;2:709-11.
 - 68) Bowling CB, Sanders PW, Allman RM et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol*. 2013;167:151-6.
 - 69) Ahmed A, Fonarow GC, Zhang Y et al. Renin-angiotensin inhibition in systolic heart failure and chronic kidney disease. *Am J Med* 2012;125: 399-410.
 - 70) Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;349:747-52.
 - 71) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R 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. *Lancet*. 2000;6;355:1582-7.
 - 72) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-66.
 - 73) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 - 74) Erdmann E, Lechat P, Verkenne P et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:469-79.
 - 75) Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
 - 76) Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
 - 77) Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Crvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;22;106(17):2194-9.
 - 78) Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S et al. CIBIS-ELD investigators and Project Multi-centre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:670-80.
 - 79) Hernández AF, Hammill BG, O'Connor CM et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE HF (Organized Program to Initiate Life-saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:184-92.
 - 80) Funck-Brentano C, van Veldhuisen DJ, van de Ven LL et al. CIBIS-III investigators. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:765-72.
 - 81) Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.
 - 82) Kristensen SL, Mogensen UM, Tarnesby G et al. Aliskiren alone or in combination with enalapril vs. enalapril among patients with chronic heart failure with and without diabetes: a subgroup analysis from the ATMOSPHERE trial. *Eur J Heart Fail*. 2017. [Epub ahead of print].
 - 83) Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-30.
 - 84) Packer M, McMurray JJV, Krum H et al. ENABLE Investigators and Committees. Long-Term Effect of Endothelin Receptor Antagonism with Bosentan on the Morbidity and Mortality of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Primary Results of the ENABLE Trials. *JACC Heart Fail*. 2017;5:317-326.
 - 85) Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail*. 2000;2:209-12.
 - 86) Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE et al. Coronary Bypass Surgery with or without surgical Reconstruction. *N Engl J Med*. 2009; 360:1705-1717.
 - 87) Braunwalds Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th edition. 2012. 80th Chapter. Ed: Elsevier.
 - 88) Pagani FD, Miller LW, Russell SD, et al. HeartMate II Investigators. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:312-21.
 - 89) Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA et al. ; HeartMate II Investigators. Heartmate II in-

- investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 2009;361:2241-51.
- 90) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
- 91) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
- 92) Tang AS, Wells GA, Talajic M et al. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-95.
- 93) Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College Of Cardiology foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:1977-2016.
- 94) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
- 95) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnoses and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- 96) Ahmed A. Chronic Heart Failure in Older Adults. *Med Clin North Am*. 2011;95:439-61
- 97) Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338-45.
- 98) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
- 99) van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M et al. SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2150-8.
- 100) Patel K, Fonarow GC, Ekundayo OJ et al. Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: class, dosage and outcomes. *Int J Cardiol*. 2014;173:393-401.
- 101) Liu F, Chen Y, Feng X et al. Effects of Beta-Blockers on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9: e90555.
- 102) Rich MW, Fleg JL, Zile MR et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114: 397-403.
- 103) Patel K, Fonarow GC, Kitzman DW et al. Aldosterone Antagonists and Outcomes in Real-World Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2013;1: 40-47.