

Puntos clave de insuficiencia cardiaca en algunas situaciones especiales

Key points of heart failure in some special situations

David Aristizabal ¹, Mauricio Valencia ², Danilo Weir Restrepo ³

¹ Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1). Especialización Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia

² Grupo de Investigación GICSO, Clínica SOMER. Rionegro, Colombia

³ Especialización Medicina interna, Universidad CES, Medellín, Colombia

Correspondencia: David Aristizabal. Correo: dvrstzbl@gmail.com

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, fibrilación atrial, deficiencia de hierro

Keywords: Heart failure, diabetes mellitus, renal insufficiency, atrial fibrillation, iron deficiencies

Citación: Aristizabal D, Valencia M, Weir RD. Puntos clave de insuficiencia cardiaca en algunas situaciones especiales. *ijepH*. 2022; 5(2): e-9883. Doi: 10.18041/2665-427X/ijepH.2.9883.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Resumen

Introducción: La insuficiencia cardiaca (IC) es una patología de alta prevalencia en todo el mundo, su tratamiento no solo va de la mano de la patología en sí, la optimización de algunas de las enfermedades que suelen rodear esta patología impacta de manera directa sobre el curso de la enfermedad.

Metodos: Se realizó una revisión narrativa de la literatura.

Resultados: En pacientes con IC con Fracción de eyección preservada los iSGLT-2 son los únicos medicamentos que han mostrado utilidad en esta subpoblación independiente de su estado comórbido con diabetes, además en paciente con IC con fracción reducida con o sin diabetes su inicio puede realizarse de forma temprana desde el alta generando impacto en los desenlaces de MACE, hospitalización y mortalidad. En cuanto a enfermedad renal crónica los medicamentos usados en IC ya no son considerados nefrotóxicos, ya que su uso si bien produce una reducción de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) a largo plazo retrasan su deterioro y mejoran pronóstico. Además el adecuado manejo de la deficiencia de Hierro y la fibrilación auricular disminuyen los desenlaces adversos y mejoran la calidad de vida.

Conclusiones: El manejo oportuno de la diabetes mellitus tipo 2 y la Enfermedad Renal crónica es fundamental para controlar la progresión de la insuficiencia Cardiaca, así mismo las terapéuticas como el uso de hierro carboximaltosa y el adecuado abordaje terapéutico de la fibrilación auricular son determinantes para disminuir desenlaces adversos y mejorar la calidad de vida.

Abstract

Introduction: Heart failure (HF) is a highly prevalent pathology worldwide, its proper diagnosis and management is essential to reduce and/or control its morbidity, however, its treatment not only goes hand in hand with the pathology itself, as the optimization of some of the diseases that usually surround this pathology directly impacts on the course of the disease.

Methods: A Narrative review of the literature was carried out.

Results: In patients with HF with preserved ejection fraction, iSGLT-2 are the only drugs that have shown to be useful in this subpopulation regardless of their comorbid state with diabetes; moreover, in patients with HF with reduced fraction with or without diabetes, their initiation can be performed early after discharge, generating an impact on the outcomes of major cardiovascular disease (MACE), hospitalization and mortality. As for chronic kidney disease, the drugs used in HF are no longer considered nephrotoxic, since their use, although it produces a reduction of the Glomerular Filtration Rate (GFR) in the long term, delays deterioration and improves prognosis. In addition, the adequate management of iron deficiency and atrial fibrillation reduces adverse outcomes and improves quality of life.

Conclusions: timely management of type 2 diabetes mellitus and chronic renal disease is essential to control the progression of heart failure, as well as therapeutics such as the use of iron carboxymaltose and the adequate therapeutic approach to atrial fibrillation are determinant to reduce adverse outcomes and improve quality of life.

Introducción

La Insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad altamente prevalente en la actualidad. Para Latinoamérica se ha establecido una incidencia de 199/100,000 personas-año, tasas de rehospitalización alrededor del 30% y una mortalidad anual del 24.5% (1).

En Colombia la prevalencia de Insuficiencia cardíaca estimada es del 2.3%, sin embargo, recientemente se publicó el Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA), estudio que tuvo como objetivo establecer las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con Insuficiencia cardíaca en nuestra población. En este, se incluyeron 2,528 pacientes con IC, siendo la etiología isquémica la más prevalente (43.9%), seguida de la hipertensiva (31.8%), valvular (13.1%), idiopática (8.9%), chagásica (3.5%) y el porcentaje restante por otras causas (2).

Con respecto a las comorbilidades frecuentes que impactan en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca, se debe destacar que en el RECOLFACA se estableció la prevalencia de algunas de ellos, siendo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la más alta (24.6%), seguida de la fibrilación auricular (FA) (22.3%) y la enfermedad renal crónica (ERC) (17.3%) (2). Lastimosamente, para la deficiencia de hierro en Insuficiencia cardíaca, no hay datos epidemiológicos para nuestra población, pese a esto, en diferentes estudios en países occidentales, de oriente medio y asiáticos, se ha establecido una incidencia del 27 al 43% (3,4).

Actualmente se recomienda como terapia estándar en el manejo de la insuficiencia cardíaca con Fracción de eyección reducida (FEVI <40%) o mejorada con los 4 pilares denominados “Los cuatro Fantásticos”, los cuales son (5):

- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)
- Inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNi) / Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).
- Beta bloqueador
- Antagonista de receptor de mineralocorticoide, así como diuréticos a necesidad.

No obstante, más allá de los actuales pilares del tratamiento de la insuficiencia cardíaca aparecen consideraciones especiales en comorbilidades propias de cada paciente como lo son: la diabetes mellitus, la enfermedad renal, la deficiencia de hierro y la fibrilación auricular. Con estas patologías aparecen puntos claves orientados a la terapéutica que revisaremos a continuación.

La diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca

La diabetes es una enfermedad muy prevalente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los pacientes con IC con fracción de eyección reducida sin antecedentes de diabetes mellitus, tienen aproximadamente una probabilidad de 1:5 de poseer DM como estado comórbido (aún no diagnosticada) y una probabilidad de 1:3 de tener prediabetes. Un subanálisis del PARADIGM-HF encontró que una vez realizado el diagnóstico de insuficiencia cardíaca se encontró diabetes mellitus de novo o que se desarrolló en el seguimiento a dos años en el 74% de la población (6).

Además, la diabetes es un marcador de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, y al encontrarse como estado comórbido aumenta el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular incluso en aquellos con valores de HbA1c del 6% (rangos de prediabetes) lo cual abre conlleva en el futuro a brindar un manejo farmacológico más temprano (7).

La descompensación de la insuficiencia cardíaca es la hospitalización más frecuente en los paciente diabéticos (8) y aumenta casi 15 veces el riesgo de mortalidad con respecto a los pacientes diabéticos sin insuficiencia (9), demostrando que definitivamente son dos patologías que no pueden separarse y teniendo en cuenta que comparten mecanismos fisiopatológicos, su adecuada terapéutica impacta directamente en ambas patologías demostrando una relación bidireccional (10).

Actualmente hay dos familias de medicamentos que se destacan para su uso en la población diabética con insuficiencia cardíaca:

- Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) que redujeron los eventos cardiovasculares mayores (MACE) en un 12% (HR 0.88), mortalidad por todas las causas en un 12% y el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca en un 9% (11)
- Los iSGLT-2 en los cuales se observó una reducción general del 31% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca independientemente de la presencia o ausencia de insuficiencia cardíaca preexistente, esto sin tomar en cuenta sus efectos hipoglucemiantes (9). Teniendo un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 21 en el estudio Dapa HF (12) siendo igual de eficaz a la terapia con Sacubitril Valsartán registrada en el estudio Paradise (13).

Además, el EMPEROR Preserved mostró que por primera vez hay un resultado positivo con una reducción del 21% en el desenlace cardiovascular y 27% de hospitalización con Empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada siendo los resultados satisfactorios desde el inicio temprano a partir del día 18 (17), convirtiéndose en los únicos medicamentos en los que se ha demostrado utilidad en esta población.

Es de destacar que en la terapia con iSGLT2 se ha demostrado un impacto positivo con el inicio del fármaco luego de una descompensación desde el ámbito intrahospitalario o pocos días después del alta (14). lo que permite iniciarla de manera temprana y favorece su adherencia por los pacientes.

Se ha planteado una sinergia farmacológica en pacientes diabéticos de SGLT-2 y GLP-1, en estudios de prevención primaria con pacientes que todavía no tenían insuficiencia cardíaca o enfermedad cardiovascular. El uso de iSGLT2 se asoció con un 18% de reducción en la probabilidad de eventos MACE, así mismo redujo la probabilidad de insuficiencia cardíaca aguda en el 51% (15,16).

Concluimos que iSGLT-2 disminuyen el desenlace compuesto de hospitalización por Insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular en un 23%. Disminuyen independientemente la hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 32%, los desenlaces MACE en

un 11%, la muerte cardiovascular en un 14%, el riesgo de infarto agudo del miocardio en un 11%. Asimismo, en el grupo de pacientes con alto riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 disminuyen la muerte por todas las causas en un 12%, todos estos resultados con significancia estadística según el metaanálisis realizado por Staplin et al. (10), en donde la evidencia ubicó este grupo de fármacos como un medicamento “fantástico” y más en el paciente diabético tipo 2.

Enfermedad renal e insuficiencia cardíaca

Dada la posición esencial del riñón en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, la terapia médica también afecta a los índices de la función renal. En el trabajo publicado por Mullens et al. (18), donde se realizó un estudio de los medicamentos recomendados con sus implicaciones y limitaciones en la enfermedad renal. En este se puede observar que aquellos pacientes con TFG >30 ml/min/m² se puede prescribir la terapia cuádruple sin alteración; sin embargo, por debajo de 30 ml/min/m² se deben realizar ciertas anotaciones según el grupo farmacológico:

- Betabloqueadores: Se pueden utilizar durante todo el espectro de la insuficiencia cardíaca y Enfermedad renal sin importar la tasa de filtración glomerular incluyendo en diálisis
- IECA y ARA2: Tienen una moderada evidencia, y se podría utilizar incluso en terapia dialítica si el potasio está en rangos normales
- ARNI: No hay evidencia actualmente de su uso en TFG <30, por lo que su uso se considera off-label.
- Antagonista del receptor mineralocorticoide: no recomendado en TFG <30 ml/min
- SGLT2: Hay estudios donde demuestran su eficacia para TFG >20 ml/min/m² en el contexto de insuficiencia cardíaca.

Es de destacar, que se debe de dejar de usar el término de nefrotóxicos, ya que los medicamentos usados en insuficiencia cardíaca no han demostrado generar un compromiso directo sobre el riñón (19).

Si bien los medicamentos como los SGLT2 y los bloqueadores del eje renina angiotensina (IECA, ARA2) reducen temporalmente la función renal por sus mecanismos de acción, con la caída abrupta de filtración glomerular por vasodilatación. Con el tiempo se ha observado que retrasa el deterioro renal, llevando la función renal a un periodo de meseta que a largo plazo trae mayores beneficios (18).

El estudio de Mullens et al. (18), se recomienda para guiar la terapia de manera escalonada según la tasa de filtración glomerular (TFG):

- TFG >60 ml/min/m²: terapia cuádruple
- TFG 30-60 ml/min/m²: iniciar triple terapia con ARNI, Betabloqueador, IECA. En caso de Presión Sistólica > 100 mmHg, TFG >30 ml/min/m² y Potasio (K) <5 mEq iniciar Antagonista receptor mineralocorticoide.
- TFG 15-30 ml/min/m²: Triple terapia con ARNI, Betabloqueador, IECA
- TFG <15 ml/min/m²: Iniciar Betabloqueador, considerar hidralazina, nitratos e IECA si son tolerados.

Se debe resaltar que al iniciar estos medicamentos, se puede tolerar un aumento del 50% de la creatinina basal al realizar la titulación de la medicación (usualmente se espera una caída del 30% con la terapia presentando estos pacientes mejoría en supervivencia). Así como los niveles séricos de potasio (K) pueden llegar a valores de 5.5 mEq/dL sin requerir la suspensión de algún medicamento (18). Los betabloqueadores pueden titularse hasta dosis máxima si FC es mayor a 60 latidos por minuto y no hay hipotensión.

Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca

La deficiencia de hierro es una patología frecuente que se encuentra hasta en el 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca estable, además se ha descrito hasta en un 57% de los pacientes con anemia concomitante (20). Por esto, siempre se debe considerar como estado comórbido en pacientes con insuficiencia cardíaca, en donde se recomienda su tamizaje semestral ya que impacta en la supervivencia, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en forma independiente de la anemia (21).

La relación estrecha de la deficiencia de hierro con la Insuficiencia cardíaca se debe a múltiples factores como el proceso inflamatorio crónico inducido por el factor de necrosis tumoral- α , la interleucina-6 y varias otras citocinas proinflamatorias las cuales están inversamente relacionados con el nivel de hemoglobina; la disminución del flujo renal generado por el sistema renina-angiotensina y por la misma insuficiencia cardíaca; así como la disminución en la absorción por la anorexia, malabsorción, el sangrado y la hemodilución por la retención de fluidos (22).

La suplencia con hierro carboximaltosa (solo en esta presentación y por administración endovenosa) genera una reducción de la muerte y hospitalización cardiovascular en un 56%, muerte cardiovascular y/o empeoramiento de insuficiencia cardíaca 61%, y hospitalizaciones del 72% (21).

Asimismo, en aquellos pacientes agudamente descompensados, hospitalizados que no cuentan con un soporte vasopresor e inotrópico, el estudio de Ponikowskiet et al. (23), demostró que esta intervención también es efectiva. Incluso en pacientes con la fracción de eyección preservada ya que mejora en la capacidad funcional, la saturación de transferrina, la ferritina y función ventricular izquierda y derecha (24).

Las Guías AHA 2022 recomiendan (25) que en todos los pacientes con ferritina <100 y ferritina 100-299 con saturación de Transferrina <20% se debe indicar la suplencia con hierro carboximetilcelulosa (recomendación 2a) incluso en ausencia de anemia ya que se demostró el beneficio en los pacientes hasta con Hb de 15 mg/dL. La suplencia con eritropoyetina u otros agentes estimulantes no poseen evidencia en el beneficio para el paciente (25).

Insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común que se presenta en la insuficiencia cardíaca (26,27), con una prevalencia descrita del 25%; juntas aumentan el riesgo cardiovascular, hospitalizaciones por exacerbación y morbilidad por todas las causas (28). Entre los mecanismos que explican por qué la

insuficiencia cardíaca puede generar fibrilación auricular se encuentra la elevación crónica de la presión auricular izquierda que promueve la distensión de esta, llevando a cicatrización, fibrosis y remodelación estructural, que finalmente implica a alteraciones en la conducción miocárdica.

Adicionalmente la fibrilación auricular reduce el gasto cardíaco por la pérdida de la contracción auricular, la frecuencia ventricular rápida y el llenado ventricular irregular (29), generando una miocardiopatía inducida por taquicardia.

Por otra parte, los cambios neuro-hormonales y estructurales generados en la insuficiencia cardíaca son pro arrítmicos, favoreciendo la aparición y la persistencia de la fibrilación auricular, lo que a su vez puede generar descompensación de la Insuficiencia cardíaca, perpetuando ambas patologías (30).

La inflamación sistémica y el estrés oxidativo son desencadenantes para desarrollar fibrilación auricular (31). La hipertensión arterial, diabetes, obesidad y enfermedad coronaria, donde el estado inflamatorio persistente pueden perpetuar el estado pro-arrítmico (32), por lo que el control del estado inflamatorio se ha convertido en un objetivo terapéutico para la prevención en la fibrilación auricular.

En el ensayo STOP AF (33), donde se estudió el uso de la terapia con estatinas para la prevención de la fibrilación auricular (FA), se describió una reducción significativa de varios marcadores inflamatorios, entre ellos la proteína C reactiva, la interleucina 6, pero no se evidenciaron cambios en el factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 1. En ensayos clínicos aleatorizados publicados no se ha logrado confirmar un efecto beneficioso de las estatinas sobre la FA (34).

La mayoría de los estudios se han centrado en la aparición de FA en el contexto de la insuficiencia cardíaca con la fracción de eyección reducida, sin embargo ahora se reconoce que la insuficiencia cardíaca con la fracción de eyección conservada, representa al menos la mitad de la insuficiencia cardíaca clínica. Se describe que la FA es más frecuente en aquellos pacientes con la fracción de eyección más alta (35).

En cuanto a la anticoagulación, se ha encontrado que la asociación de ambas patologías aumentan significativamente el riesgo de contraer la enfermedad tromboembólica, por lo que las guías recomiendan el uso de la anticoagulación oral (36) incluso en aquellos pacientes con CHADS2-VASC bajo: 1 punto en hombres y 2 puntos en mujeres (recomendación IIA) sin importar la fracción de eyección, dada la alta prevalencia del evento 3.9% de casos anuales en pacientes con la fracción preservada y 2.7 anual en insuficiencia cardíaca reducida siendo la edad >65 años y el NT-proBNP >341 los principales predictores de un mal pronóstico (37,38)

En el control cronotrópico, los betabloqueadores continúan siendo la piedra angular del manejo en los pacientes con insuficiencia cardíaca sin fibrilación auricular (25), mejorando la supervivencia y reduciendo las tasas de hospitalización, trasladándose su uso en pacientes con FA sobregregada, aunque no se cuente con una suficiente evidencia (recomendación IIA), incluso considerado el uso de Digoxina en caso de que la respuesta ventricular persista elevada (recomendación IIa)

La terapia de control de ritmo es una estrategia que viene tomando nuevamente fuerza en la actualidad. Su uso no es debatido en caso de inestabilidad hemodinámica (recomendación I) sin embargo, en ausencia de éste se aconseja individualizar el manejo en cada paciente. Los factores más importante a tener en cuenta para considerar el control del ritmo como meta: la presencia de síntomas a pesar de un manejo médico óptimo, pacientes jóvenes sin comorbilidades preexistente, diagnóstico reciente y cardiomiopatía inducida por arritmias. Adicionalmente la presencia de insuficiencia cardíaca es uno de los determinantes a la hora de seleccionar el fármaco para terapia de control de ritmo en el paciente con fibrilación auricular (39-41).

El uso de terapias no farmacológicas para el control del ritmo cardíaco en pacientes con una insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular cada vez es más estudiado, obteniendo resultados positivos como en los encontrados por Nassir et al. (42), donde encontraron una mayor supervivencia en aquellos pacientes llevados a ablación (hazard ratio: 0.62) y menor tasa de hospitalización en aquellos con terapia médica. Estudios corroborados por ARC-HF (43) y CAMTAF (44) que demuestran una mejoría en la calidad de vida y el estado funcional

Por otro lado, en el estudio AATAC (45), se comparó la ablación contra el uso de amiodarona, y se evidenció que en todos aquellos pacientes con una insuficiencia cardíaca con FEVI reducida y la fibrilación auricular tratados con ablación hubo mejoría de la calidad de vida, disminución en la hospitalización y además mejoró la supervivencia por todas las causas. El CASTLE-AF (42) informó la disminución de la muerte, con una mejoría sostenida en la FEVI; los riesgos asociados a la ablación son el accidente cerebrovascular (0.5-1%) y el taponamiento (hasta un 2%) (41).

Conclusiones

En todo paciente con insuficiencia cardíaca se debe garantizar un manejo óptimo, buscando el uso de “los 4 fantásticos”. Adicionalmente a la instauración de esta terapéutica se debe propender por tratar las comorbilidades del paciente o al menos disminuir su progresión, como se describió. El manejo oportuno de la diabetes mellitus tipo 2 es fundamental para controlar la progresión de esta enfermedad, así mismo sucede con la enfermedad renal crónica. Por otro lado, las terapéuticas adicionales como el uso de hierro carboximaltosa en el paciente y el adecuado abordaje terapéutico de la fibrilación auricular son determinantes para disminuir los desenlaces adversos y mejorar la calidad de vida.

Referencias

1. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of heart failure in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2016; 69: 1051-60. Doi: 10.1016/j.rec.2016.04.054.
2. Gómez-Mesa JE, Saldarriaga-Giraldo CI, Echeverría LE, Luna P, Recolfaca GI. Registro colombiano de falla cardíaca (RECOLFACA): metodología y datos preliminares. *Rev Colomb Cardiol.* 2021; 28(3):217-230. Doi: 10.24875/RCCAR.M21000021.

3. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail.* 2020; 7: 2007-11. Doi: 10.1002/ehf2.12797.
4. Becher PM, Schrage B, Benson L, Fudim M, Corovic Cabrera C, Dahlström U, et al. Phenotyping heart failure patients for iron deficiency and use of intravenous iron therapy: data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1844-54. Doi: 10.1002/ehf.2338.
5. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J.* 2021;42:681-3. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1012.
6. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002560. Doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
7. Zapatero-Gaviria A, Gómez-Huelgas R, Canora-Lebrato J, Ena-Muñoz J, Romero-Sánchez M, Mendez-Bailón M, et al. Análisis de las hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular en población diabética en España. *Rev Clínica Esp.* 2019;219:124-9. Doi: 10.1016/j.rce.2018.09.012.
8. McMurray JJV, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:843-51. Doi: 10.1016/S2213-8587(14)70031-2.
9. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:422-34. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.
10. Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, Reith C, Riding A, Wonnacott A, et al. Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials. *EclinicalMedicine.* 2021;41: 101163. Doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101163.
11. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776-85. Doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008. Doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
13. Jering KS, Claggett B, Pfeffer MA, Granger C, Køber L, Lewis EF, et al. Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1040-8. Doi: 10.1002/ehf.2191.
14. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021; 384: 117-28. Doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
15. Le VT, Perez-Moreno AC, Calderone P, Epstein J, Muhlestein JB, Knowlton KU, et al. Combined therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (sGLT2i) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (glp1-ra)—tolerability and clinical impact: the intermountain healthcare real world experience. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1443-1443. Doi: 10.1016/S0735-1097(22)02434-2.
16. Li C, Luo J, Jiang M, Wang K. The efficacy and safety of the combination therapy with GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13: 838277. doi: 10.3389/fphar.2022.838277.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451-61. Doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
18. Mullens W, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:603-19. Doi: 10.1002/ehf.2471.
19. Clark AL, Kalra PR, Petrie MC, Mark PB, Tomlinson LA, Tomson CR. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. *Heart.* 2019;105:904-10. Doi: 10.1136/heartjnl-2018-314158.
20. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31:1872-80. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq158.
21. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials: Intravenous iron therapy in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:786-95. Doi: 10.1002/ehf.473.
22. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation.* 2018;138:80-98. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
23. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396:1895-904. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.

24. López-Vilella R, Lozano-Edo S, Arenas MP, Jover-Pastor P, Ezzitouny M, Sorolla Romero J, et al. Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9:133-45. Doi: 10.1002/ehf2.13753.
25. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:e263-421. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
26. Lardizabal JA, Deedwania PC. Atrial fibrillation in heart failure. *Med Clin North Am.* 2012;96:987-1000. Doi: 10.1016/j.mcna.2012.07.007.
27. Carlisle MA, Fudim M, Devore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Heart Fail.* 2019;7(6): 447-456. doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.005.
28. Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2017;135:1547-63. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026054.
29. Samet P, Bernstein W, Levine S. Significance of the atrial contribution to ventricular filling. *Am J Cardiol.* 1965;15:195-202. Doi: 10.1016/0002-9149(65)90454-6.
30. Solti F, Vecsey T, Kékesi V, Juhász-Nagy A. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res.* 1989;23:882-6. Doi: 10.1093/cvr/23.10.882.
31. Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J.* 2006;27:136-49. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi645.
32. Hu Y-F, Chen Y-J, Lin Y-J, Chen S-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:230-43. Doi: 10.1038/nrcardio.2015.2.
33. Negi S, Shukrullah I, Veledar E, Bloom HL, Jones DP, Dudley SC. Statin Therapy for the Prevention of Atrial Fibrillation Trial (SToP AF trial). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:414-9. Doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01925.x.
34. Bang CN, Greve AM, Abdulla J, Køber L, Gislason GH, Wachtell K. The preventive effect of statin therapy on new-onset and recurrent atrial fibrillation in patients not undergoing invasive cardiac interventions: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167:624-30. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.08.056.
35. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5:565-74. Doi: 10.1016/j.jchf.2017.05.001.
36. Brown LAE, Boos CJ. Atrial fibrillation and heart failure: Factors influencing the choice of oral anticoagulant. *Int J Cardiol.* 2017;227:863-8. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.086.
37. Sandhu RK, Hohnloser SH, Pfeffer MA, Yuan F, Hart RG, Yusuf S, et al. Relationship between degree of left ventricular dysfunction, symptom status, and risk of embolic events in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Stroke.* 2015;46:667-72. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007140.
38. Kotecha D, Banerjee A, Lip GYH. Increased stroke risk in atrial fibrillation patients with heart failure. *Stroke.* 2015;46:608-9. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008421.
39. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77. Doi: 10.1056/NEJMoa0708789.
40. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, Crijns HJGM, Hohnloser SH, Ma C-S, et al. The increasing role of rhythm control in patients with atrial fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1932-48. Doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.337.
41. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:373-498. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
42. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378:417-27. Doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
43. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1894-903. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.069.
44. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:31-8. Doi: 10.1161/CIRCEP.113.000806.
45. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device. *Circulation.* 2016;133:1637-44. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406.

©Universidad Libre 2022. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

