

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida. Retos, realidades y futuro

Heart failure with mildly reduced ejection fraction. Challenges, realities, and future

David Aristizabal ¹, Mario Pineda Moreno ², Karen Juliana Moreno Soto ¹

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

² Fundación Universitaria San Martín. Cali, Colombia

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

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, imagen por resonancia magnética, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, ecocardiografía

Keywords: Heart failure, magnetic resonance imaging, sodium-glucose transporter 2 inhibitors, echocardiography

Citación: Aristizabal D, Pineda MM, Moreno SKJ. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida. Retos, realidades y futuro *IJEPH*. 2022; 5(2): e-9885. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.2.9885.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Resumen

Introducción: La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida ha sido a lo largo de su historia un punto sensible en la cardiología ya que ha tenido múltiples denominaciones y una fisiopatología que puede pertenecer tanto a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección menor al 40% como la que tiene fracción de eyección mayor al 50%, lo que ha dificultado generar unas recomendaciones estándar para esta entidad

Objetivo: Reconocer a la insuficiencia cardíaca ligeramente reducida como una entidad individual tanto para su diagnóstico y seguimiento, para la cual en la actualidad se vienen tratando de desarrollar fenotipos que nos permitan ir más allá de la fracción de eyección, principalmente consolidados a partir de características valoradas por resonancia magnética cardíaca, como para su manejo.

Metodos: Revisión narrativa de la literatura

Resultados: Las terapéuticas tradicionales como Betabloqueadores, IECAS/ARAI, Antagonistas del receptor mineralocorticoide apenas logran dar lugar en guías a su uso por consideración médica (Recomendación IIb), como novedad tenemos los iSGLT2 que se vienen posicionando como la terapéutica estándar en el síndrome de falla cardíaca sin importar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Abstract

Introduction: Heart failure with mildly reduced ejection fraction has been a sensitive point in cardiology throughout its history, since it has had multiple names and a pathophysiology that can belong to both heart failure with Heart failure with reduced ejection fraction (less than 40%) and heart failure Heart failure with preserved ejection fraction (greater than 50%), which makes it difficult to generate standard recommendations for this entity.

Objective: Recognize Heart failure with mildly reduced ejection fraction as an individual entity both for its diagnosis and follow-up, for which currently efforts are being made to develop phenotypes that allow us to go beyond the ejection fraction, mainly consolidated from characteristics valued by cardiac magnetic resonance imaging, as well as for its management

Methods: Narrative review of the literature

Results: Traditional therapies such as beta-blockers, ACE (Angiotensin converting enzyme) inhibitors, ARBs (Angiotensin receptor blockers), mineralocorticoid receptor antagonists, barely manage to give rise to guidelines for their use for medical consideration (IIb recommendation), as a novelty, iSGLT2 have been positioned as the standard therapy in heart failure syndrome regardless of the left ventricular ejection fraction.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico redefinido en el 2021 por las diferentes sociedades de cardiología como la presencia de signos y/o síntomas de insuficiencia cardiaca causadas por una anomalía funcional o estructural del corazón, asociado a elevación de péptidos natriuréticos o evidencia objetiva de signos de congestión cardiogénica (1). A lo largo del tiempo se han realizado numerosos estudios predominantemente en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 35-40% o menos, consolidándose la denominada IC con FEVI reducida cuando la misma se encuentra en un 40% o menos, así mismo la IC con FEVI preservada ha variado en los diferentes estudios como el DELIVER (2) y el EMPEROR-Preserved (3) con FEVI del 40% hasta el SOLOIST WHF (4) donde se toman solo paciente con FEVI sobre el 50%. Esto ha dado lugar a la denominada IC Borderline (5), IC con FEVI intermedia (6) y la ahora denominada IC con FEVI ligeramente reducida (1), como se le ha conocido a la IC con FEVI entre 41% y 49% durante su proceso evolutivo (7).

Hoy se reconoce por las diferentes sociedades la como IC con FEVI ligeramente reducida, agrupando el subgrupo menos estudiado o al menos con hallazgos menos contundentes para manejo dentro del síndrome de insuficiencia cardiaca. Esta entidad cuenta con características tanto de la IC con FEVI reducida como de IC con FEVI conservada, por lo que se podría considerar la IC con FEVI ligeramente reducida el punto de confluencia dentro del síndrome de IC. La IC con FEVI ligeramente reducida junto con la IC con FEVI conserva consolidan un subgrupo del síndrome de IC donde la terapéutica se ha visto limitada (8), aspecto que viene cambiando en los últimos años (9,10).

En este sentido, el objetivo de este texto va encaminado a identificar la realidad actual frente a esta entidad, retadora para el clínico por sus similitudes y diferencias con la IC con FEVI conservada y reducida, identificando el papel de las ayudas diagnósticas disponibles más allá del ecocardiograma para el diagnóstico y seguimiento y resaltando las recomendaciones actuales del tratamiento y su dirección futura con base en la evidencia actual.

Fisiopatología

Los dos principales tipos de disfunción ventricular que llevan a falla cardiaca son la disfunción sistólica, que lleva al daño de la función contráctil y la disfunción diastólica, que conlleva a una alteración en el llenado ventricular. A pesar de ser fenómenos separados, estos ocurren comúnmente de manera simultánea, aspecto que se ve ampliamente en la IC con FEVI Ligeramente reducida (11,12).

El ventrículo en su función como bomba, genera presión, que conlleva a un desplazamiento en el volumen sanguíneo. Los tres principales determinantes del rendimiento del volumen sistólico son: la precarga, dependiente del retorno venoso y el volumen al final de diástole; la contractilidad miocárdica, definida como la fuerza generada derivada de la precarga y la post carga, definida como la impedancia (resistencia) durante la eyección (13).

La disfunción sistólica se refiere a un detrimento en la relación, tensión-longitud de las fibras y la contractilidad subsecuente, esto dando predominantemente IC con FEVI reducida (13).

La disminución de la compliance por la hipertrofia, la fibrosis y las enfermedades infiltrativas puede también entorpecer la función diastólica, esto lleva a la necesidad de una mayor presión requerida para generar el mismo volumen a eyectar a futuro, generando predominantemente la IC con FEVI preservada (14).

Respuesta hormonal a la IC

La adaptación neuro hormonal de la IC abarca el sistema nervioso autónomo, sistema renina angiotensina aldosterona y la hormona antidiurética como principales componentes de adaptación (15).

-Hay un estímulo simpático inicial que incrementa la frecuencia cardiaca y redistribuye el flujo sanguíneo.

-Hay un estímulo hormonal que incrementa el volumen intravascular con incremento en retorno venoso y finalmente el volumen telediastólico con lo que el volumen eyectado será mayor.

Todas estas alteraciones neurohormonales generan: Un incremento en el estímulo simpático y bloqueo del parasimpático, un incremento en el eje renina angiotensina aldosterona y finalmente un incremento en los niveles de hormona antidiurética (16).

El estímulo simpático: incrementa el gasto cardiaco con base a la frecuencia cardiaca y a la fracción de eyección, lo cual genera un incremento en los niveles de calcio que finalmente inducirá la sobrecarga y la mionecrosis (17,18).

El eje Renina-Angiotensina-Aldosterona incrementa la reabsorción de sodio y agua, adicionalmente incrementa la presión arterial con una acción similar a la de la norepinefrina, estimula los receptores mineralocorticoides cardiacos que promueven la hipertrofia y la fibrosis cardiaca (16,19,20).

Tradicionalmente la modulación de las medicaciones que repercuten alteraciones neurohormonales compensatorias de la falla cardiaca han sido las propuestas estándar del tratamiento de este síndrome, de aquí su importancia pues como ya se mencionó la IC con FEVI ligeramente reducida es una mezcla fisiopatológica de todo el síndrome de IC.

Características del paciente con IC con FEVI ligeramente reducida

En el grupo de los pacientes con IC con FEVI ligeramente reducida se podrían catalogar tres grandes subgrupos, el paciente que ha tenido FEVI reducida y ésta ha mejorado con terapia médica, paciente con FEVI conservada que se ha deteriorado o el paciente a quien se le hace el diagnóstico de IC de novo. Subgrupos en los que se ha evidenciado que los que vienen de una FEVI con deterioro progresivo tiene mayor componente diastólico que aquellos que vienen de una FEVI reducida en proceso de recuperación bajo terapia farmacológica. Se destaca que alrededor del 90% de los pacientes con FEVI Ligeramente reducida fueron previamente pacientes con FEVI recuperada o FEVI preservada

Tabla 1. Definiciones de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, ligeramente reducida y conservada

Tipo de IC	IC FEVI r	IC FEVI lr	IC FEVI c
Criterio 1	Síntomas con o sin signos	Síntomas con o sin signos	Síntomas con o sin signos
Criterio 2	FEVI menor o igual al 40%	FEVI 41-49%	FEVI mayor al 50%
Criterio 3	-	-	Anomalías cardiacas estructurales o funcionales compatibles, incluidas concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 IC: insuficiencia cardiaca
 FEVI r: Fracción de eyección reducida
 FEVI lr: Fracción de eyección ligeramente reducida
 FEVI c: Fracción de eyección preservada

que se deterioró, en tan solo el 10% de los pacientes el diagnóstico de IC se hace de novo (10) (Figura 1).

Con base en el estudio SwedeHF (21), un estudio observacional multicéntrico basado en el registro nacional sueco de insuficiencia cardiaca, se caracterizaron los pacientes y los fármacos que utilizaban, se evidenció que, de 42,061 pacientes, el 21% de estos presentaron insuficiencia cardiaca con FEVI ligeramente reducida, en este grupo de pacientes la asociación con la enfermedad coronaria fue similar a la de la IC con FEVI reducida. Por su parte la estenosis aórtica se asoció tanto con los grupos de FEVI reducida y FEVI >40%. Para las demás características poblacionales como obesidad, presión arterial media, diabetes, anemia, género, uso del alcohol, nivel escolar y hasta estado civil se ubicó en un punto intermedio entre la FEVI reducida y la FEVI preservada.

Las comorbilidades más estrechamente asociadas con IC con FEVI ligeramente reducida han sido: hipertensión (51%), dislipidemias (35%), diabetes (26%), enfermedad coronaria (25%), apnea obstructiva del sueño (21%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (9%) (10).

En la Tabla 1 y Figura 2 se enumeran los criterios y algoritmos de diagnóstico en IC, resaltamos la importancia de este como síndrome y agregamos el contexto de FEVI Reducida y conservada pues como se comentó en el 90% de los casos son el punto de partida para la FEVI ligeramente reducida. En la Tabla 2 se

complementan los criterios diagnósticos de la IC con las diferentes ayudas diagnósticas.

Criterios diagnósticos de la IC con FEVI >40%

En caso de NT- proBNP y BNP no disponibles o negativos pero con sospecha clínica persistentemente alta se recomienda solicitar el ecocardiograma.

FEVI ligeramente reducida y FEVI conservada

Alteraciones estructurales, funcionales y paraclínicas compatibles con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con presión de llenado elevadas.

Genotipificación mas allá de la FEVI

La resonancia magnética cardiaca (RMC) ha permitido traer una valoración adicional que es integral por permitir caracterizar morfología, función, perfusión, viabilidad, características de tejido y flujo sanguíneo; gracias a todo esto nos permite dar un abordaje a profundidad de las diferentes cardiopatías desde el punto de vista tanto isquémico como no isquémico (22). Partiendo de esto, la resonancia magnética cardiaca nos permite valorar los cuatro ejes propuestos como blancos potenciales de la terapéutica en pacientes con FEVI >40%: miocito, intersticio, microvasculatura, alteraciones metabólicas (22).

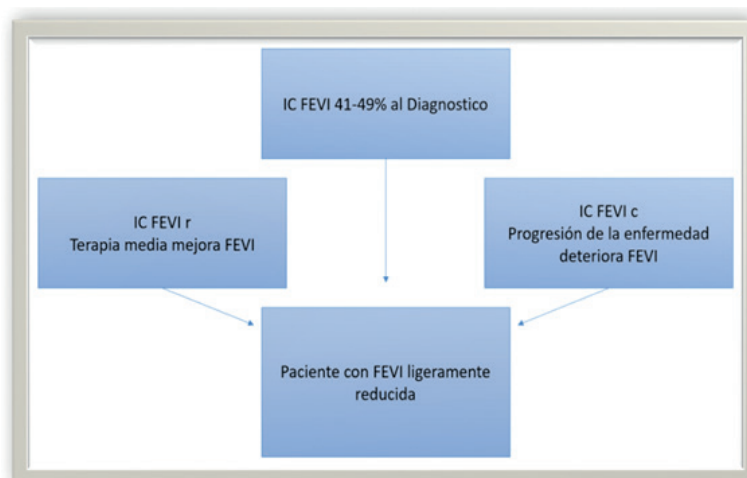


Figura 1. Vías para llegar a FEVI ligeramente reducidas. FEVI r: Fracción de eyección reducida, FEVI lr: Fracción de eyección ligeramente reducida, FEVI c: Fracción de eyección preservada

ALGORITMO DIAGNOSTICO PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA

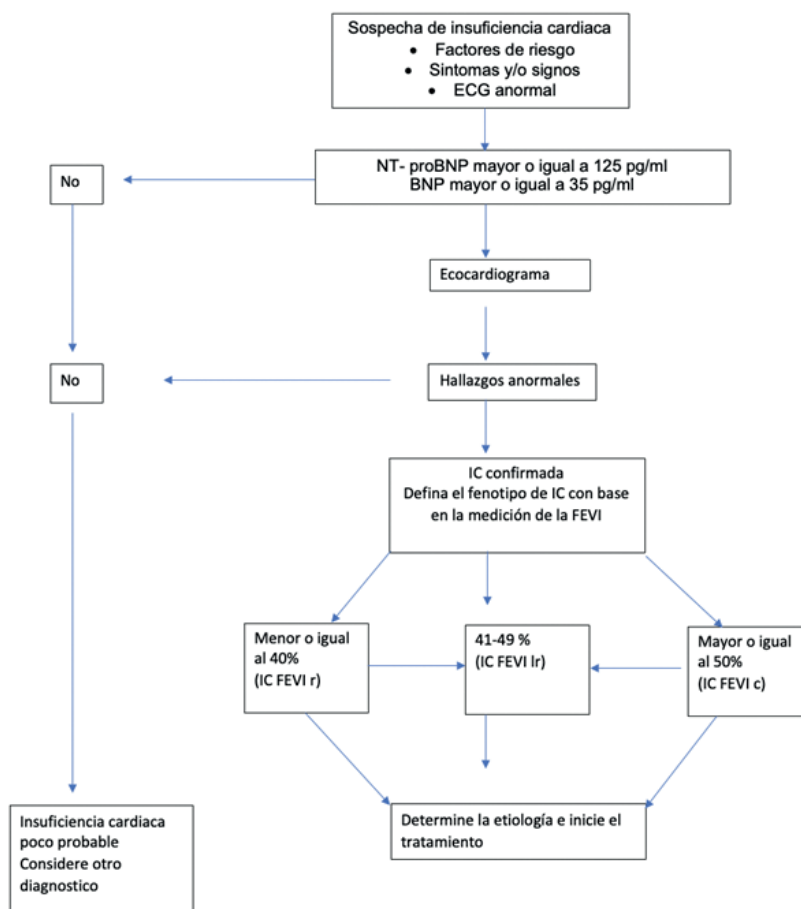


Figura 2. Algoritmo adaptado de Guías de Práctica Clínica Sociedad Europea de Cardiología 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica

Tabla 2. Adaptado de Guías de Práctica Clínica Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica.

Parámetros	Umbrales
Índice de masa del ventrículo izquierdo: grosor relativo de la pared de ventrículo izquierdo	>95 g/m ² en mujeres y >115 g/m ² en varones: >0.42
Índice de volumen auricular izquierdo	>34 ml/m ² en ritmo sinusal
Velocidad temprana de llenado transmitral/Velocidad temprana de relajación tisular l	>9
NT-proBNP	>125 pg/ml en ritmo sinusal o >365 pg/ml en fibrilación auricular
BNP	>35 pg/ml en ritmo sinusal o >105 pg/ml en fibrilación auricular
Presión arterial pulmonar	>35 mmHg

NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral, BNP: péptido natriurético

Así la RMC se consolida como el estándar de oro, para valorar el funcionamiento miocárdico global y regional. En cuanto al intersticio nos permite valorar el remodelamiento cardíaco a partir de la expansión del intersticio (23), según el caso como lo puede ser la amiloidosis dando una correlación directa con morbilidad y mortalidad. La RMC permite también valorar remodelamiento reverso en caso de terapéuticas efectivas (24) y a futuro se espera que las características de fibrosis miocárdicas ayuden a realizar la elección del antifibrótico según corresponda al caso (25).

La enfermedad coronaria microvascular tiene una amplia asociación con la severidad de la IC y la disfunción endotelial, esta noxa genera un efecto crónico y repetitivo sobre la progresión de la enfermedad, todo esto bajo la disminución en la disponibilidad de óxido nítrico por altas tasas de radicales libres. La RMC se ha consolidado como una alternativa a la tomografía por emisión de positrones para valorar perfusión miocárdica (23).

La resonancia puede valorar el componente metabólico cardíaco a partir de la espectroscopia por resonancia, el ATP y la Fosfocreatina están disminuidas en la IC, aspectos que se pueden cuantificar con RMC, el sodio 23 puede ayudar a valorar los niveles de sodio alterados predominantemente en condiciones isquémicas (23). Pistas que nos dan razón de la utilidad presente y futura del enfoque de la IC como síndrome.

En la era de la medicina de precisión todo esto aporta no solo al contexto del entendimiento de la patología, aporta de manera importante a su historia natural y las terapéuticas dirigidas a la etiología causal (8).

Tratamiento farmacológico para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida

La terapia farmacológica puede alterar a corto o largo plazo estos fenómenos, por ejemplo la terapia con dobutamina estimula los receptores beta adrenérgicos, lo que aumenta la contractilidad, y por otro lado el uso de betabloqueadores atenúan el cambio en la presión y volumen, de este proceso derivan otros fenómenos fisiopatológicos, como lo son el aumento de la actividad simpática, la retención de sal y agua, fenómenos que tratan de compensar y restaurar el volumen eyectado (14), los inhibidores de la neprilisina han demostrado importantes fenómenos antifibróticos y remodelado reverso como parte de este proceso (25).

Betabloqueadores

Los estudios han arrojado resultados contradictorios, el estudio OPTIMIZE HF no demostró beneficio del uso de beta bloqueadores en el paciente con FEVI >40% (26), pero en el estudio SENIORS, con el uso de Nebivolol, se redujo la mortalidad por todas las causas y las hospitalizaciones en este grupo de pacientes (27). Las guías ESC 2021 concluyen dando una recomendación IIB para el uso de Beta bloqueador en IC con FEVI ligeramente reducido (13).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y Antagonistas del receptor de angiotensina II (IECAS/ARAI)

El estudio CHARM (28) con la molécula candesartán se encontró una reducción en muerte cardiovascular y hospitalización por IC, estos hallazgos también se encontraron en el SwedeHF con la mortalidad a 1 año (21), cabe destacar la ya mencionada similaridad en la enfermedad coronaria en la IC con FEVI <50% que podría influenciar estos resultados a partir de su impacto en el remodelamiento cardíaco. Las Guías ESC 2021 dejan el uso de estos medicamentos como una recomendación IIB (13).

Antagonista de receptor mineralocorticoide

El estudio TOPCAT (29) incluyó pacientes con FEVI >45%, en este la espironolactona no impacto desenlaces de hospitalización o mortalidad, aunque en el análisis por subgrupos si redujo mortalidad en FEVi entre 45-49%. Las Guías ESC 2021 dejan el uso de estos medicamentos como una recomendación IIB (13).

Inhibidor de la neprilisina y el receptor de angiotensina

El estudio PARAGON HF (30) incluyó pacientes con FEVI >45%, se evidencio que redujo mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones en el subgrupo con FEVI <57%. Una vez más las Guías ESC 2021 dejan el uso de estos medicamentos como una recomendación IIB (13).

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

El estudio EMPEROR Preserved (3) tomo pacientes con FEVI >40% administrando empagliflozina, se evidencio que disminuyó la muerte cardiovascular y la hospitalización en pacientes diabéticos y no diabéticos, con un número necesario a tratar (NNT) de 21 paciente para el desenlace primario. En este estudio a la hora de valorar el análisis por subgrupos los pacientes con mayor reducción del riesgo fueron los que tenían FEVI entre el 40-50%. Por otra parte el estudio multicéntrico DELIVER (2), realizado en 20 países, con la administración de dapagliflozina para valorar el impacto en mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con FEVI >40%, se evidencio que la dapagliflozina disminuyó el desenlace primario de muerte y hospitalización en los pacientes con FEVI >50%, sin embargo no hubo significancia estadística en el subgrupo de pacientes con FEVI ligeramente reducida.

Los resultados de estos estudios y comentarios expertos (Dra. Theresa McDonagh) en el congreso ESC 2022 comentan que probablemente los iSGLT2 lleguen a las próximas guías, para usarse en IC sin importar la FEVI, con posible evidencia IA, así como novedad se extendería el uso de iSGLT2 a la IC con FEVI preservada.

Rehabilitación cardíaca

Esta es una medida que ha demostrado claras tendencias a la mejora de la calidad de vida y funcionalidad de los paciente con IC, esto siempre que sean adecuadamente fórmulas, asociado a un manejo integralizado y con metas claras (31).

Conclusión

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida es una entidad que se encuentra tanto con características de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida como preservada, los métodos diagnósticos se encuentran disponibles y cada vez podemos caracterizar con mayor profundidad la patología de nuestro paciente, sin embargo al día de hoy el mayor reto en el paciente con FEVI >40% radica en la terapéutica adecuada, los iSGLT2 cada día se posicionan más como un fármaco de primera en el síndrome de insuficiencia cardiaca.

Referencias

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021; 27:387-413. Doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
2. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387:1089-98. Doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
3. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1279-87. Doi: 10.1002/ejhf.1596.
4. 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.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: e147-239. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1586-96. Doi: 10.1002/ejhf.798.

8. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:100-16. Doi: 10.1038/s41569-021-00605-5.
9. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1569-73. Doi: 10.1002/ejhf.1058.
10. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1597-605. Doi: 10.1002/ejhf.879.
11. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J.* 2014;168:721-30. Doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.
12. Coles AH, Tisminetzky M, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Darling CE, et al. Magnitude of and Prognostic Factors Associated With 1-Year Mortality After Hospital Discharge for Acute Decompensated Heart Failure Based on Ejection Fraction Findings. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002303. Doi: 10.1161/JAHA.115.002303.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
14. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:442-51. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.062.
15. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987;31:1402-15. Doi: 10.1038/ki.1987.156.
16. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1984; 101(3): 370-7. doi: 10.7326/0003-4819-101-3-370.
17. Nakayama H, Chen X, Baines CP, Klevitsky R, Zhang X, Zhang H, et al. Ca²⁺- and mitochondrial-dependent cardiomyocyte necrosis as a primary mediator of heart failure. *J Clin Invest.* 2007;117:2431-44. Doi: 10.1172/JCI31060.
18. Bhargava V, Shabetai R, Mathiäsen RA, Dalton N, Hunter JJ, Ross J. Loss of adrenergic control of the force-frequency relation in heart failure secondary to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;81:1130-7. Doi: 10.1016/s0002-9149(98)00133-7.
19. Fullerton MJ, Funder JW. Aldosterone and cardiac fibrosis:

- in vitro studies. *Cardiovasc Res.* 1994;28:1863-7. Doi: 10.1093/cvr/28.12.1863.
20. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:865-79. Doi: 10.1006/jmcc.2000.1129.
21. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1624-34. Doi: 10.1002/ejhf.945.
22. Kim Y-J, Kim RJ. The role of cardiac MR in new-onset heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13:185-93. Doi: 10.1007/s11886-011-0179-0.
23. Quarta G, Gori M, Iorio A, D'Elia E, Moon JC, Iacovoni A, et al. Cardiac magnetic resonance in heart failure with preserved ejection fraction: myocyte, interstitium, microvascular, and metabolic abnormalities. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1065-75. Doi: 10.1002/ejhf.1961.
24. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuvana AN, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:860-71. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.035.
25. Plata-Mosquera CA, Bernal-Tórres W, Herrera-Escandón AA, Uribe-Posso LP, Rodríguez-Casanova AM, Casanova-Valderrama ME, et al. Sacubitril/valsartan reduces levels of procollagen types I and III and correlates with reverse cardiac remodeling. *REC CardioClinics.* 2021;56:14-21. Doi: 10.1016/j.rccl.2020.06.002.
26. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghiade M, Greenberg B, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J.* 2004;148:43-51. Doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.004.
27. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. 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. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi115.
28. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-81. Doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
29. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SE, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383-92. Doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
30. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylisin inhibition in Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-20. Doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
31. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1454-69. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.030.

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

