

Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Disfunción ventricular derecha: ¿qué opciones tenemos?

Alejandro Recio-Mayoral

Unidad de Insuficiencia Cardiaca Especializada e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca derecha
Hipertensión pulmonar
Acoplamiento ventriculoarterial

RESUMEN

Durante muchos años, el ventrículo izquierdo ha sido el centro de atención e investigación en el campo cardiovascular, mientras quedaba en un segundo plano el ventrículo derecho. Sin embargo, el conocimiento de la disfunción del ventrículo derecho como el principal predictor pronóstico en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares ha llevado a un creciente interés por una comprensión más detallada de la fisiología y la fisiopatología del ventrículo derecho, así como de su tratamiento. La función del ventrículo derecho puede verse afectada por numerosos mecanismos; uno de los principales es la sobrecarga de presión que ocurre en la hipertensión pulmonar, cuya causa más frecuente en nuestro medio son precisamente las enfermedades cardíacas izquierdas. Pero independientemente de la etiología de la hipertensión pulmonar, la función del ventrículo derecho determina el pronóstico de estos pacientes. Por analogía, muchas de las terapias utilizadas en insuficiencia cardiaca izquierda se emplean en la disfunción derecha, aunque sin evidencia consistente que respalde este uso. El presente artículo resume las bases fisiopatológicas del desarrollo de la insuficiencia cardiaca derecha, revisando la evidencia actual en el tratamiento de esta entidad donde el tratamiento de la congestión es esencial. Asimismo se analiza el papel de la modulación neurohormonal y, por último, se revisan las potenciales estrategias terapéuticas en desarrollo.

Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado «Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca», que ha sido patrocinado por Novartis.

Right ventricular dysfunction: What are the options?

ABSTRACT

For many years, the left ventricle has been the focus of interest and research in cardiovascular medicine, with the right ventricle remaining on the sidelines. However, the recognition that right ventricular dysfunction is the principle prognostic indicator in the majority of cardiovascular diseases has led to increased interest in achieving a more detailed understanding of the physiology and pathophysiology of the right ventricle and its treatment. Right ventricular function can be affected by numerous mechanisms; one main mechanism is the pressure overload that occurs in pulmonary hypertension, whose most frequent cause in our discipline is, in fact, left heart disease. However, regardless of the etiology of pulmonary hypertension, right ventricular function determines prognosis in affected patients. Correspondingly, many of the therapies employed for left heart failure are also used for right ventricular dysfunction, although firm evidence to support this use is lacking. This article summarizes the pathophysiological basis for the development of right heart failure and reviews current evidence on its treatment when managing congestion is paramount. In addition, the role of neurohormonal modulation is considered and, finally, potential therapeutic strategies currently in development are reviewed.

Supplement information: this article is part of a supplement entitled "Questions on a new era for heart failure treatment" which is sponsored by Novartis

Keywords:

Right heart failure
Pulmonary hypertension
Ventricular-arterial coupling

INTRODUCCIÓN

El español Miguel Servet (Villanueva de Sigüenza, Aragón, 1511-1553), en su libro *Christianismi Restitutio* (1553), realizó la primera descripción detallada de la circulación pulmonar en Occidente, en contraposición a las teorías impuestas por Galeno (129-c. 201-216) siglos atrás. Más de 70 años después, el inglés William Harvey (1578-1657) publicó *Exercitatio de motu cordis et sanguinis in animalibus*, más conocido como *De Motu Cordis*. Considerado el padre de la fisiología moderna, demostró mediante experimentación la circulación pulmo-

nar y a su vez deduciendo correctamente la recirculación de la sangre, al reconocer que ambos ventrículos están acoplados en serie¹.

A pesar de estas descripciones iniciales, la investigación cardiovascular se ha centrado tradicionalmente en el ventrículo izquierdo (VI). De hecho, estudios experimentales de mitad del pasado siglo dudaban de la necesidad del ventrículo derecho (VD)^{2,3}, considerando la insuficiencia cardiaca derecha (ICD) una complicación limitada a cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar (HP).

A principios de la década de los ochenta y con la introducción de nuevas técnicas de imagen, diferentes estudios profundizaron en el conocimiento de la fisiopatología del VD. Ahora sabemos que el VD puede disfuncionar por vías fisiopatológicas distintas del VI y a la vez desempeñar un papel central en el pronóstico de todo el espectro de la enfermedad cardiovascular.

Autor para correspondencia: Unidad Coronaria, Servicio de Cardiología, Avda. Dr. Fedriani 3, 41009 Sevilla, España.
Correo electrónico: jandrom@hotmail.com; @areciomayoral (A. Recio Mayoral).

ASPECTOS DIFERENCIALES DEL VENTRÍCULO DERECHO

Existen notables diferencias en la embriología⁴, la anatomía⁵ y la fisiología de uno y otro ventrículo, aunque morfológica y funcionalmente están íntimamente vinculados.

En condiciones normales, aunque los dos eyectan un mismo volumen/látido, el trabajo desarrollado por el VD es una quinta parte del izquierdo, consecuencia de acoplarse a una circulación de baja resistencia y elevada complianza. La baja presión a la que está sometida su cavidad determina menor tensión de pared y menor demanda de oxígeno⁶. Evaluando las curvas presión-volumen se observa que la contracción del VD tiene un aspecto trapezoidal, sin fases isovolumétricas sistodiastólicas bien definidas (figura 1A).

La insuficiencia del VD solo puede entenderse en relación con su carga o acoplamiento. Este término hace referencia a la medida de transferencia de energía ventriculoarterial resultado del cociente de la elastancia telesistólica (E_{TS}) del VD y la elastancia arterial (E_a), ambas derivadas del análisis de las curvas presión-volumen⁷ (figura 1B).

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La ICD es un síndrome clínico, con signos y síntomas de IC, debido a una alteración estructural y/o funcional en cualquiera de los componentes que constituyen el sistema circulatorio cardiaco derecho, que determina un flujo sanguíneo pulmonar subóptimo y/o presiones venosas elevadas, en reposo o con el ejercicio. La disfunción del VD, en contraposición, es un componente (aunque mayor) de una entidad fisiopatológica que puede dar como resultado una ICD⁸. Es importante resaltar que las alteraciones estructurales y/o fisiopatológicas no se limitan al VD y que estas pueden permanecer quiescentes en reposo y solo manifestarse con el ejercicio.

Etiología de la insuficiencia cardiaca derecha

Las causas de ICD agudas o crónicas según su forma de presentación son variadas e incluyen miocardiopatías primarias, isquemia/

infarto de miocardio, situaciones de sobrecarga de volumen asociadas con cardiopatías congénitas y/o valvulopatías y de sobrecarga de presión por estenosis pulmonar o HP de diversas etiologías, incluida la secundaria a enfermedades del VI (tabla 1).

La HP, causa más frecuente de ICD, puede agruparse en 5 categorías que comparten manifestaciones clínicas y patológicas, así como opciones terapéuticas: hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1); HP secundaria a cardiopatías izquierdas (grupo 2); HP debidas a enfermedades pulmonares crónicas/hipoxia (grupo 3); enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4), e HP de causas multifactoriales no aclaradas (grupo 5)⁹.

La HP del grupo 2 es con mucho la causa más prevalente en nuestro medio¹⁰. Comparado con la HAP, los pacientes con HP por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc) presentan un perfil clínico distinto, y son de más edad, mujeres, con historia de hipertensión arterial y en su mayoría obesos con síndrome metabólico¹¹. La figura 2 resume de forma esquemática los mecanismos involucrados en el desarrollo de ICD en estos pacientes.

La disfunción diastólica del VI y la pérdida de complianza auricular suponen una carga pulsátil en el lecho venoso pulmonar que condiciona un aumento «pasivo» de la presión pulmonar. Este componente mecánico induce cambios de remodelado capilar y arterial con alteración de la integridad estructural y funcional vascular, desencadenando mecanismos superpuestos que combinan deterioro en la reactividad vascular y disfunción endotelial, con disminución de la disponibilidad de óxido nítrico y aumento de la expresión de la endotelina-1¹². Una vez establecida la enfermedad vascular pulmonar, el incremento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) ya no se justifica solo por la elevación de la presión capilar pulmonar (PCP)¹³.

Por lo tanto, el punto determinante será distinguir en qué fase de la enfermedad se encuentra el paciente: una fase inicial con un fenómeno puramente pasivo o en un estado avanzado con enfermedad vascular establecida. En un intento por diferenciarlos se ha utilizado terminología muy variada. Estas definiciones poco claras han dejado paso progresivamente al término «HP desproporcionada». Aunque ampliamente extendida, no se sustenta en ningún criterio hemodinámico.

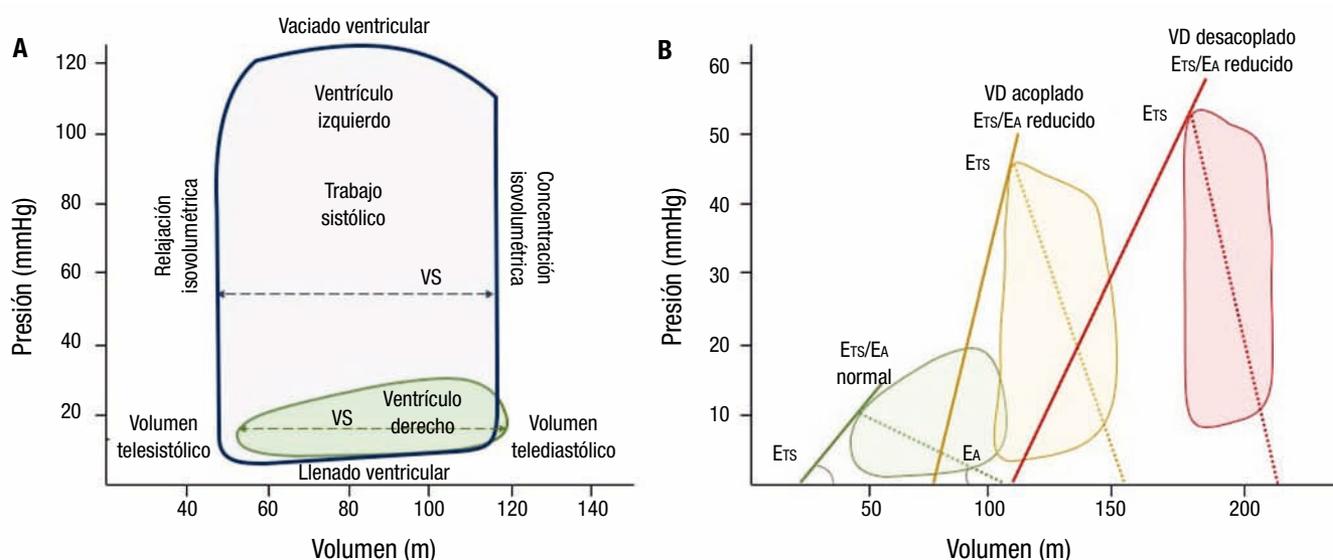


Figura 1. Representación esquemática de curvas de presión-volumen. A: comparación de las curvas de presión (P)-volumen (V) del ventrículo izquierdo (VI) y el ventrículo derecho (VD) en condiciones hemodinámicas normales: curva rectangular del VI (azul) sobre la que se muestran las distintas fases del ciclo cardiaco, con las fases isovolumétricas de relajación y contracción, y curva trapezoidal del VD (verde) con ausencia de claras fases isovolumétricas; muestra un pico sistólico de menor presión que se produce antes del final de la eyección sistólica y con un mayor volumen estacionario. B: cambios en la relación presión-volumen en 3 estadios, situación hemodinámica normal (verde), hipertensión pulmonar (amarillo) y disfunción del VD (rojo); en las 2 primeras, la relación E_{TS}/E_a se mantiene en límites normales, lo que indica un adecuado acoplamiento ventriculoarterial; en situación de disfunción del VD, el volumen está aumentado y la relación E_{TS}/E_a está disminuida, lo que indica una situación de desacoplamiento; las líneas continuas reflejan la relación P-V telesistólica y su pendiente, la elastancia telesistólica del VD (E_{TS}); a mayor pendiente, mayor elastancia; las líneas discontinuas representan elastancia arterial (E_a), medida como la pendiente de la línea recta que une la telesístole y la telediástole de la relación P-V (panel B, modificado con permiso de *Journal of the American College of Cardiology*). VS: volumen sistólico.

Tabla 1
Etiología de la insuficiencia cardiaca derecha

Causas de insuficiencia cardiaca derecha				
	Disfunción del VD	Sobrecarga de volumen	Sobrecarga de presión	
Agudas	Infarto de miocardio	Iatrogénica: exceso de fluidoterapia i.v.; transfusión masiva de hemoderivados	IC izquierda aguda	
	Miocarditis		TEP aguda	
	Lesión/isquemia periquirúrgica		VMPP	
	Sepsis		Trabajo respiratorio agudo. Hipoxia	
	Asistencia ventricular izquierda		Metabólico: acidosis	
Crónicas	Cardiomiopatías	Enfermedad cardiaca izquierda	Valvulopatías izquierdas	
		Insuficiencias valvulares derechas: tricuspídea, pulmonar	Hipertensión pulmonar	
		Obesidad	ETEC	
	Anomalías congénitas	Anomalia de Epstein	TGV	EPOC
			Defectos interauriculares	Mi cardiopatías restrictivas
			Drenaje venoso anómalo	Pericarditis constrictiva
				Estenosis pulmonar

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETEC: enfermedad tromboembólica crónica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; i.v.: intravenoso; IC: insuficiencia cardiaca; TEP: tromboembolia pulmonar; TGV: transposición de grandes vasos; VD: ventrículo derecho; VMPP: ventilación mecánica con presión positiva.

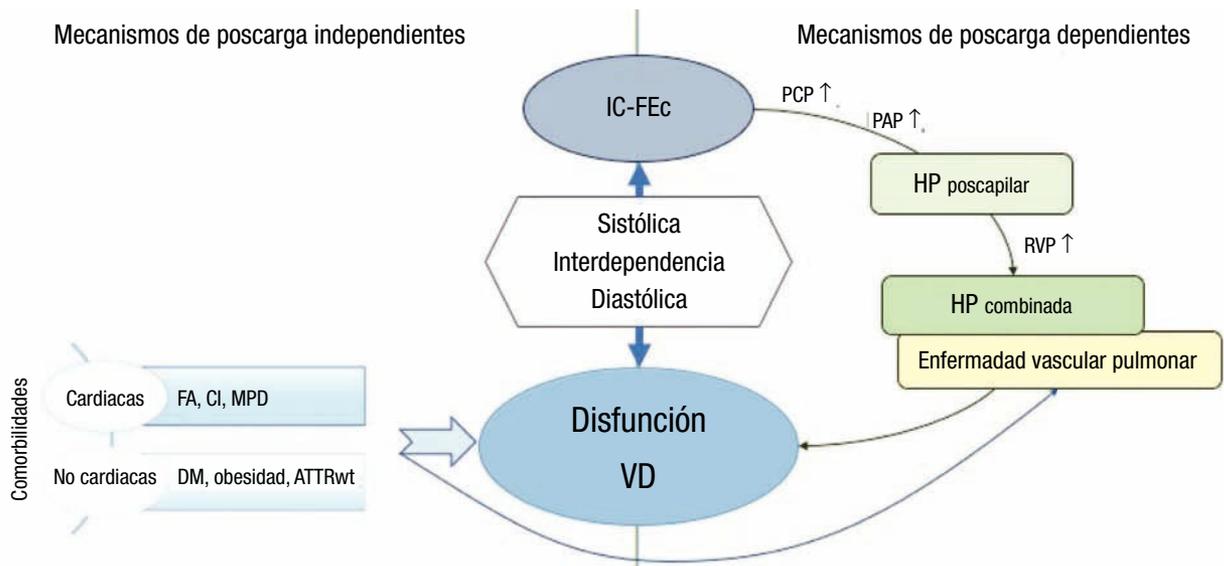


Figura 2. Esquema con los principales mecanismos propuestos de disfunción ventricular derecha. HP combinada hace referencia a hipertensión pulmonar precapilar y poscapilar combinada. ATTRwt: amiloidosis por transtirretina; CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; HP: hipertensión pulmonar; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; MPD: marcapasos; PAP: presión arterial pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; VD: ventrículo derecho. Adaptado de Gorter et al.⁴⁷.

mico claro, y se asume que la HP se desarrolla de manera «desproporcionada» para una PCP elevada, pero dada la confusión que puede causar este término, se recomienda no utilizarlo¹¹.

Recientemente se ha propuesto una nueva definición de HP para el grupo 2 (6.º Simposio Internacional de Hipertensión Pulmonar de 2018), reintroduciéndose la resistencia vascular pulmonar (RVP) como reflejo indirecto de la función del VD, así como por su valor pronóstico: a) HP poscapilar aislada: PAPm ³ 20 mmHg, PCP > 15 mmHg y RVP < 3,0 UW, y b) HP combinada precapilar y poscapilar: PCP > 15 mmHg, PAPm ³ 20 mmHg y RVP ³ 3 UW¹⁴.

Se debe tener presente que, en pacientes con diagnóstico de IC-FEC e HP combinada, es posible objetivar normalizaciones de la PCP en

reposo, pero con persistencia de remodelado vascular. En este fenotipo se incluye a pacientes con tratamiento diurético óptimo, en fibrilación auricular y tras corrección de enfermedad valvular¹¹. En estos casos, un aumento de la PCP puede quedar de manifiesto con el ejercicio o sobrecarga hídrica⁹.

Ambos ventrículos están conectados en serie, pero también se interrelacionan en paralelo. Al compartir fibras musculares y el septo interventricular, cerca de un 30% del rendimiento del VD puede ser atribuido al VI. Esta contribución queda abolida en la estimulación por marcapasos del VD. Por otro lado, un 30-40% de la presión diastólica del VI está relacionada con fuerzas extrínsecas, como la presión del VD y la restricción del pericardio. Incluso ligeros aumentos en la

PP conducen a un desplazamiento septal izquierdo con empeoramiento de la complianza diastólica del VI. Estas interacciones pueden modular considerablemente la función del VD tanto en sístole como en diástole¹⁵.

Los pacientes con IC-FEc presentan una elevada prevalencia de enfermedad coronaria y, al igual que ocurre con la IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr), se asocia con mayor deterioro de la función del VD¹⁶. Además, se ha documentado una reducción en la reserva miocárdica de flujo del VI en pacientes sin enfermedad coronaria epicárdica independientemente de otros factores de riesgo¹⁷. La disfunción microvascular coronaria en estos pacientes podría ser un estadio precoz en la patogénesis de la IC-FEc, con igual repercusión en ambos ventrículos.

Diversas comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, enfermedades pulmonares, enfermedad renal crónica y la obesidad, tienen un impacto negativo a través de distintas vías sistémicas, como la inflamación y la disfunción endotelial. Aunque su estudio en IC-FEc se ha centrado tradicionalmente en el VI, es plausible considerar una afectación conjunta del VD, con remodelado y disfunción de este.

Es de interés resaltar que la obesidad se ha relacionado con mayor grado de remodelado del VD y disfunción vascular pulmonar durante el ejercicio y que el mecanismo de interdependencia ventricular está aumentado en pacientes obesos con IC-FEc. La dilatación y disfunción del VD en la obesidad podrían estar relacionadas con un exceso de volumen circulante¹⁸.

Epidemiología

La disfunción del VD es un potente predictor de eventos en HAP, enfermedades pulmonares y enfermedades cardíacas izquierdas, incluida la IC-FEc. En esta, la asociación de disfunción del VD e HP multiplica por 7 el riesgo de muerte¹⁹.

La prevalencia de disfunción del VD e HP en la IC-FEc es muy variable y depende de la selección de pacientes incluidos, los criterios diagnósticos de IC-FEc, la definición de disfunción del VD y el punto de corte establecido, así como del método ecocardiográfico empleado. En el metanálisis de Gorter et al. que incluyó 34 estudios con 4.835 pacientes, se observó una amplia variabilidad en la prevalencia de disfunción del VD: el 31,2% (intervalo, 26-49%) para un TAPSE < 16 mm y del 12,7% (4-33%) para un acortamiento fraccional del área del VD < 35%²⁰.

Aunque no se conocen bien los motivos específicos de muerte en la IC-FEc, la cardiovascular es la más frecuente, igualmente con importante variabilidad en las cifras según provengan de ensayos clínicos (60-70%) o de estudios epidemiológicos (50-60%). La mayoría se relacionan con el progresivo desarrollo de HP, disfunción del VD y congestión venosa que aboca al fallo multiorgánico²¹.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA. DESCOMPENSACIÓN AGUDA

En esta situación, el tratamiento debe orientarse a estabilizar al paciente aliviando la congestión (precarga), asegurar presiones de perfusión adecuadas, mejorar la contractilidad miocárdica y reducir la poscarga del VD.

Considerar que la ICD aguda es una situación dependiente de precarga que requiere de volumen es demasiado simplista. Aunque podría ser razonable administrar un bolo de sueroterapia intravenosa (i.v.) en pacientes hipotensos, se debe tener presente que el exceso de volumen puede conducir a un mayor deterioro clínico, debido a dos factores fundamentalmente: a) disminución del gasto cardíaco (GC) derecho secundario a dilatación del VD con incremento de la insuficiencia tricuspídea y la poscarga, con un aumento secundario de la tensión de la pared e isquemia asociada, y b) deterioro del llenado del VI, por interdependencia ventricular, que agrava la reducción del GC. En pacientes con ICD aguda secundaria a infarto agudo de miocardio,

la sobrecarga de volumen no mejora el índice cardíaco, y produce aumentos significativos de PCP y presión media auricular izquierda²².

Tratamiento de la congestión

La evaluación clínica de la volemia es fundamental en el tratamiento inicial de la ICD aguda. La monitorización hemodinámica puede ser de gran ayuda en caso de inestabilidad hemodinámica, si existen dudas sobre el grado de volemia o empeora la función renal con el tratamiento diurético²³. En caso de presiones venosas centrales > 8-12 mmHg, el paciente se beneficiará de una descongestión más intensa hasta conseguir condiciones de carga intraventricular más favorables.

Una pieza clave son los diuréticos del asa. Estos presentan pronunciadas curvas dosis-respuesta y alcanzan su umbral terapéutico a las dosis habitualmente utilizadas, lo que indica que el aumento de dosis por encima de este umbral no incrementará el efecto. Tras infusión i.v. de furosemida, el efecto natriurético se concentra en las primeras 2 h, por lo que dosis más altas producirán natriuresis adicional al mantener la concentración por encima del umbral por periodos más largos. La curva dosis-respuesta está desplazada a la derecha en la ICD aguda y en la enfermedad renal crónica, lo cual indica una reducción en la natriuresis máxima conseguida que necesitará mayores dosis para conseguir el mismo efecto.

El inicio precoz del tratamiento diurético en pacientes con IC aguda se ha relacionado con una menor mortalidad hospitalaria²⁴. De inicio, se recomienda administrar 20-40 mg de furosemida i.v. (considerar mayores dosis en enfermedad renal) o 1-2 veces la dosis oral total si el paciente ya tomaba diuréticos, con una evaluación precoz de la diuresis conseguida para identificar a los pacientes con escasa respuesta a ellos. En este caso y dada la seguridad de la administración de dosis altas de furosemida demostrada en el estudio DOSE-HF²⁵, se prefiere intensificar la dosis antes de añadir este segundo fármaco.

Si el efecto es insuficiente (sodio en orina a las 2 h < 50-70 mEq/l o volumen de diuresis < 100-150 ml/h en las primeras 6 h), se puede doblar la dosis inicial y reevaluar la respuesta a las 6 h. De esta forma se puede incrementar la dosis hasta alcanzar la máxima recomendada (furosemida 400-600 mg/24 h)²⁶. El estudio DOSE-AHF no encontró diferencias entre la administración de furosemida en bolo respecto a infusión continua²⁵. Es importante señalar que las infusiones continuas no se precedieron sistemáticamente de dosis de carga y que las dosis medias empleadas fueron más bajas de lo recomendado. Un reciente metanálisis ha mostrado que la infusión continua se asocia con una mayor reducción de peso, sin diferencias en cuanto a eventos adversos, comparada con la administración en bolos²⁷. En contextos clínicos específicos, como la resistencia a diuréticos, el síndrome cardiorenal y la ICD grave, la infusión continua se asocia con una mejor descongestión sin mayor incidencia de disfunción renal²⁸.

Cuando a pesar de dosis máximas no se alcanza una diuresis óptima para conseguir la descongestión, se habla de resistencia a diuréticos. Como los diuréticos del asa son el principal tratamiento diurético en la IC, el término resistencia a diuréticos es a menudo intercambiable. Esta situación es frecuente y se asocia con mayor morbimortalidad, cuyos factores relacionados son la congestión venosa renal y el daño renal agudo, la hipotensión arterial y el GC reducido²⁹.

El tratamiento combinado diurético persigue el bloqueo secuencial de la nefrona mediante la adición progresiva de diuréticos con diferentes mecanismos de acción.

Las tiacidas actúan en el túbulo contorneado distal sobre los cotransportadores de sodio-cloro, lo que podría ayudar a superar el «fenómeno de frenada» o incremento en la reabsorción distal del sodio que se produce con el uso crónico de diuréticos del asa, por lo que serían especialmente útiles en estos pacientes. Este aumento de la natriuresis se produce incluso en enfermedad renal avanzada³⁰.

Aunque ampliamente utilizados, su evidencia científica es muy escasa. Con frecuencia inducen alteraciones hidroelectrolíticas, especialmente hipopotasemia, que es más pronunciada en estados de hiperaldosteronismo secundario como la IC.

Los inhibidores del receptor de mineralocorticoides a dosis no diuréticas son uno de los pilares del tratamiento de pacientes con IC-FER. Sin embargo, en el estudio ATHENA-HF las dosis diuréticas (100 mg) no aumentaron la diuresis tras 96 h de tratamiento, comparadas con dosis bajas (25 mg), aunque fueron seguras sin aumentar el riesgo de hiperpotasemia ni de insuficiencia renal³¹. Este efecto neutro podría justificarse por el retraso en el inicio de acción de la espirolactona (48-72 h).

La acetazolamida, inhibidor de la anhidrasa carbónica en el túbulo proximal, resulta especialmente útil en la alcalosis metabólica hipoclorémica resultado del tratamiento agresivo con diuréticos del asa y tiacidas. Recientemente el estudio DIURESIS-CHF ha demostrado que la adición de acetazolamida en pacientes con IC aguda en riesgo de desarrollar resistencia diurética aumenta la respuesta natriurética especialmente en los pacientes con cifras basales de creatinina más altas³².

Se han ensayado diferentes estrategias farmacológicas en la resistencia a diuréticos, como el empleo de bajas dosis de dopamina (2 µg/kg/min) o de nesiritida (0,005 µg/kg/min), con resultados desalentadores³³.

La administración simultánea de altas dosis de diuréticos del asa y suero salino hipertónico en bolos de pequeño volumen (100-150 ml) con diferentes concentraciones según la concentración sérica de sodio del paciente, podría promover una mayor natriuresis y mejorar la disfunción renal, aunque se requieren ensayos clínicos más robustos que confirmen esta pauta³⁴.

El daño renal agudo es un potencial efecto secundario del tratamiento diurético, que complica la asistencia a estos pacientes. Es práctica habitual la administración concomitante de fluidos i.v. a pacientes con IC congestiva tratados con diuréticos, con la idea de contrarrestar los posibles efectos deletéreos de una depleción intensa. Sin embargo, la administración de fluidos (p. ej., 1.000-1.500 ml/24 h) se ha relacionado con aumento de los síntomas congestivos y mayor riesgo de ingreso en unidades de cuidados intensivos, intubación, diálisis y mortalidad³⁵.

En caso de fracaso del tratamiento diurético, se pueden considerar técnicas de reemplazo renal como la ultrafiltración lenta continua o la hemofiltración venovenosa, con la precaución de que el ritmo de extracción de agua no supere la capacidad de difusión entre los espacios extravascular e intravascular, lo que podría desencadenar o agravar el daño renal agudo. Evaluadas con resultados dispares en IC aguda izquierda, estas técnicas no se han estudiado en pacientes con ICD.

Terapias vasoactivas

Con el objetivo de reducir la poscarga, no hay que olvidarse de corregir causas reversibles del aumento de las RVP, como la hipoxia y la acidosis.

Los vasodilatadores no selectivos, como el nitroprusiato i.v., consiguen importantes mejoras hemodinámicas disminuyendo tanto las RVP como las sistémicas, lo que facilita la descongestión de ambas circulaciones³⁶. En pacientes seleccionados, pueden ser una opción los vasodilatadores específicos pulmonares como el epoprostenol y el óxido nítrico.

Los inodilatadores (dobutamina, milrinona, levosimendán) tienen propiedades inotrópicas y vasodilatadoras: incrementan la contractilidad y el GC con reducciones de volumen y presiones telediastólicas del VD. A su vez pueden inducir hipotensión, la cual es más frecuente si la precarga del VI está reducida. En este caso se recomienda añadir un vasopresor a la dosis mínima posible.

El levosimendán mejora la contractilidad del miocardio al sensibilizar la troponina C de las fibras miocárdicas al calcio, con un efecto

vasodilatador y cardioprotector mediado por la apertura de canales del potasio sensibles a adenosina trifosfato en la fibra muscular lisa y en la mitocondria³⁷. Sus efectos hemodinámicos hacen del levosimendán un fármaco atractivo en la ICD, especialmente en la asociada con HP, que facilita el acoplamiento ventriculoarterial al aumentar el GC y reducir la PP y la PCP³⁸.

Los vasopresores pueden ser necesarios para mantener una adecuada presión de perfusión. La noradrenalina puede mejorar la presión sistémica y la perfusión coronaria sin cambios en las RVP. La vasopresina es un vasoconstrictor puro que a bajas dosis tiene efecto vasodilatador coronario y pulmonar, así como efectos beneficiosos en el filtrado glomerular por vasoconstricción selectiva de la arteriola eferente. Sin embargo, no existen datos de su utilidad en ICD aguda³⁹.

Si a pesar de los vasoconstrictores persiste una situación de inestabilidad hemodinámica, se debe considerar la asistencia mecánica cardiaca²³.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA CRÓNICA

Los pacientes con ICD frecuentemente requieren dosis de diuréticos más altas por mayores activación neurohormonal y retención de sodio y líquido. Sin embargo, la dosis diurética debe ser dinámica y a la dosis mínima necesaria para mantener el estado eurolémico. En pacientes sin congestión, los diuréticos pueden inducir hipotensión sintomática y deterioro de la función renal. Tras una descompensación aguda, si el paciente estaba previamente con furosemida, se puede plantear el cambio a torasemida por su mayor biodisponibilidad y absorción más predecible.

La restricción de sodio (< 3 g/día) y líquidos (1,5-2,0 l/día), especialmente en congestión refractaria con hiponatremia asociada, se consideran medidas razonables, aunque no existen estudios específicos en estos pacientes que avalen estas recomendaciones²³. Los pacientes obesos, especialmente ancianos con IC-FEC, se benefician de dietas hipocalóricas y programas de ejercicio aeróbico⁴⁰.

Modulación neurohormonal

La activación neurohormonal es el principal mecanismo en el desarrollo y la progresión del proceso de remodelado del VI, y sus antagonistas son el pilar del tratamiento actual de la IC-FER. De la misma manera, la ICD se asocia con activación neurohormonal, y la progresión de esta puede ser independiente de las RVP. Parece lógico que se deba tratar a los pacientes con disfunción biventricular según la vigente guía de IC-FER. Sin embargo, a pesar del creciente conocimiento del papel de la activación neurohormonal en la patogenia de la ICD asociada con HP, existe escasa evidencia de la utilidad de estas técnicas en el tratamiento de la ICD.

Bloqueadores beta

Aunque se ha demostrado que reducen el riesgo de hospitalización y muerte en pacientes con IC-FER, su papel en la ICD es cuestionable.

En pacientes con HAP, especialmente con disfunción grave del VD, el GC es muy dependiente de los cambios en la frecuencia cardiaca, por lo que en esta situación la recomendación actual es evitarlos salvo que sean necesarios por otras comorbilidades⁹. Esta recomendación se basa en comunicaciones sobre el efecto inotrópico y cronotrópico negativo, con resultado de hipotensión y disminución de la capacidad de ejercicio en pacientes con hipertensión portopulmonar tratados con propranolol y atenolol⁴¹. Sin embargo, la utilización de bloqueadores beta (BB) en esta situación no es inusual y diferentes registros muestran que hasta un 25% de los pacientes con HAP y comorbilidades asociadas reciben BB⁴², y señalan que una dosificación cuidadosa permite que se toleren sin que conlleve un peor pronóstico⁴³. Igual que nunca se ha demostrado efecto beneficioso en cuanto a mortali-

dad con propranolol y atenolol en IC-FER, no está claro que los efectos deletéreos comunicados puedan aplicarse a todos los BB. Recuérdese que en este grupo farmacológico existen importantes diferencias en términos de afinidad y selectividad de los receptores betaadrenérgicos, algunos con capacidad de bloqueo dual (alfa y beta), así como en su efecto antioxidativo y antiinflamatorio.

Los pacientes con HAP presentan una sobreactivación del sistema simpático que se relaciona con una mayor mortalidad⁴⁴. Diferentes estudios clínicos unicéntricos de escasos pacientes han evaluado el impacto de los BB en la HP, con resultados contradictorios en términos de mejoría de la fracción de eyección del VD, el índice cardiaco y los efectos en la capacidad de ejercicio⁴⁵. El tipo y la dosis de BB y las diferencias en el perfil clínico de los pacientes podrían explicar estos resultados dispares de la literatura.

En pacientes con IC-FEC, la utilización de BB también está en discusión, aunque datos de registros observacionales indican que podrían ser beneficiosos⁴⁶.

Moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Como en el caso de los BB, la experiencia con los moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en HP e ICD es escasa y su utilización continúa siendo controvertida. En ICD, preocupa la posibilidad de inducir hipotensión sistémica como efecto adverso a pacientes predispuestos a eventos sincopales por tener ya un GC deteriorado.

Numerosos ensayos clínicos han investigado la inhibición del SRAA en la IC-FEC sin demostrar claros beneficios, por lo que no se recomiendan salvo por comorbilidad⁴⁷. Sin embargo, datos observacionales indican que estos fármacos podrían ser beneficiosos en la IC-FEC⁴⁸.

En pacientes con HAP, los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) son de utilidad en situaciones de congestión. Por otro lado, la combinación de ARM con tratamientos específicos (ambrisentán) parece que mejora la clase funcional, la capacidad de ejercicio y las concentraciones de NT-proBNP, como se desprende del análisis retrospectivo de los estudios ARIES-1 y ARIES-2⁴⁹. En la IC-FEC, el estudio TOPCAT evaluó el papel de la espirolactona, pero no demostró reducciones en la mortalidad cardiovascular, la muerte súbita recuperada o la hospitalización por IC⁵⁰.

Del sacubitrilo-valsartán (SV), inhibidor dual de los receptores de la angiotensina II y la neprilisina, se ha demostrado que mejora significativamente el pronóstico de los pacientes con IC-FER⁵¹. Estudios iniciales indican un papel relevante en la HP con ICD. Así, en un pequeño estudio retrospectivo en pacientes con cardiopatías congénitas del adulto e ICD, el SV se toleró bien y se asoció con mejoría en la clase funcional, especialmente en aquellos con HP⁵². Más recientemente un estudio experimental en ratas con HP e ICD ha mostrado que el SV reduce la presión sistólica y la hipertrofia y la dilatación del VD, efectos aparentemente relacionados con cambios en la vasculatura pulmonar⁵³.

TRATAMIENTO DE LA POSCARGA. VASODILADORES PULMONARES ESPECÍFICOS

El tratamiento específico de la HAP (tabla 2) ha evolucionado progresivamente, aumentando su complejidad y la evidencia de su eficacia. Los tratamientos dirigidos a reducir la poscarga del VD mediante vasodilatación específica pulmonar tienen un papel relevante, dada la sensibilidad del VD a los cambios en la poscarga, donde pequeños incrementos en la PAP se traducen en importantes reducciones en el VS. Se debe resaltar que estos fármacos tienen escaso efecto específico en el corazón.

Están aprobados para el tratamiento de la HP de los grupos 1 y 4, donde se han demostrado mejorías sintomáticas, hemodinámicas y en el pronóstico de estos pacientes⁹, aunque no así para el resto de grupos de la clasificación de HP, incluida la HP del grupo 2.

Análogos de la prostaciclina

La prostaciclina, producida por las células endoteliales, induce una potente vasodilatación en todos los lechos vasculares. Además, asocia actividad antiagregante con efectos citoprotectores y antiproliferativos.

Aunque se consideran primera línea de tratamiento de la HAP avanzada⁹, la evidencia actual desaconseja su utilización en HP del grupo 2. El estudio FIRST, en pacientes con IC-FER avanzada, mostró un aumento de la mortalidad a pesar de mejorías en parámetros hemodinámicos como el índice cardiaco y la PCP⁵⁴. Actualmente no hay datos con iloprost o treprostinil respecto a su beneficio en IC-FEC.

El beraprost fue el primer análogo oral de las prostaciclina. En HAP mostró mejoría en la capacidad de ejercicio a 3-6 meses, pero sin mejoría hemodinámica ni beneficios a largo plazo⁹. En un estudio piloto prospectivo, Wang et al. evaluaron el beraprost en 25 pacientes con IC-FEC e HP asociada, y describen una reducción en la PAP sistólica y un aumento de la capacidad de ejercicio al año de iniciado el tratamiento⁵⁵.

Vía de la endotelina

Se ha especulado sobre el papel de la endotelina-1 en la IC-FEC y el desarrollo de HP secundaria, contribuyendo en la disfunción endotelial, alteración de la relajación y fibrosis miocárdica. Además, pacientes estables con IC-FEC presentan cifras de endotelina-1 más altas⁴⁷. Sin embargo, el bloqueo del receptor de endotelina en estos pacientes no aporta efectos beneficiosos e incluso podría ser deletéreo⁵⁶. El estudio MELODY-1 evaluó específicamente el papel del macitentan en pacientes con HP combinada por enfermedad cardíaca izquierda. Tras 12 semanas de tratamiento, el macitentan no redujo las RVP, la PCP ni ningún otro parámetro exploratorio, aunque se asoció con mayor retención hídrica, especialmente en el primer mes⁵⁷.

Vía de la guanosina monofosfato cíclico-guanilato ciclasa soluble-óxido nítrico

El guanosina monofosfato cíclico (GMPc) y su diana, la proteincinasa G (PKG) tienen efecto vasodilatador de la musculatura lisa con incremento del flujo sanguíneo. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5) previenen la degradación de GMPc incrementando el efecto vasodilatador mediado por óxido nítrico (NO) endógeno tanto pulmonar como sistémico.

El sildenafil, un iPDE5 ampliamente utilizado en HAP, se ha evaluado en la IC-FEC con resultados contradictorios. Guazzi et al. mostraron marcadas mejorías hemodinámicas en pacientes con IC-FEC con dilatación grave y disfunción derecha⁵⁸. Sin embargo, en el estudio multicéntrico RELAX no se observó mejoría clínica ni en la capacidad de ejercicio⁵⁹. En la IC-FEC con HP predominantemente poscapilar, Hoendermis et al. no encontraron mejoría hemodinámica con sildenafil⁶⁰. Está por evaluar si una adecuada selección de pacientes, con HP combinada, permitiría identificar a los que podrían beneficiarse del tratamiento con sildenafil.

Tras corrección exitosa de valvulopatía, con persistencia de HP, el tratamiento con sildenafil debe evitarse, según los resultados del estudio SIOVAC, al asociarse con mayor tasa de eventos adversos⁶¹.

Riociguat, estimulador de la guanilato ciclasa soluble (eGCS), induce vasodilatación y posee propiedades antifibróticas, antiproliferativas y antiinflamatorias. Sus efectos hemodinámicos se han evaluado en pacientes con IC-FEC e HP en un pequeño ensayo clínico de fase 2a. Pese a no cambiar de manera significativa la PAP media, se observaron efectos hemodinámicos favorables: aumento de VS e índice cardiaco con disminución significativa de la presión arterial sistólica, la resistencia vascular sistémica y el área diastólica final del VD, sin cambios en la PCP ni en las RVP⁶².

Tabla 2
Tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar (HP)

		Hipertensión pulmonar			
		Grupo 1		Grupo 2	
		Evidencia	En estudio	Evidencia	En estudio
Análogos de las prostaciclina					
	Beraprost	+/-		+	
	Epoprostenol	++		-	
	Iloprost	++	NCT03044314	+/-	
	Treprostinil	++		¿?	NCT03043651 NCT03037580
Agonistas R-IP prostaciclina					
	Selexipag	++	NCT03689244 NCT03078907	¿?	
Antagonistas R-endotelina					
	Ambrixentán	++		¿?	
	Bosentán	++		-	
	Macitentan	++		-	NCT03809650
Vía GMPc-NO					
iPDE-5	Sildenafil	++		+/-	
	Tadalafil	++		¿?	
	Vardenafil	+			
eGCS	Riociguat	++	NCT02634203	+	
	Vericiguat	¿?		¿?	NCT02861534 NCT03547583
Vía del NO	Nitritos inhalados	+		+/-	
	Nitritos orales	¿?		¿?	NCT03015402 NCT02980068
Neuromoduladores					
BB	Carvedilol	+/-		¿?	
	Nebivolol	¿?		¿?	NCT02053246
iSRAA	IECA/ARA-II	+/-		+/-	
	Espironolactona	+/-		+/-	
	SV	¿?		+/-	
Inodilatadores					
	Levosimendán	+		+	NCT03541603 NCT03624010
Otras estrategias					
	Albuterol	+	NCT03270332	+	
	Antagonistas del calcio	+		+/-	
	Digoxina	+/-		+/-	
	Metformina	¿?		¿?	NCT03629340
	Ranolazina	+		+	
	Programas EA	++	NCT03404492 NCT03345212	++	NCT02435667 NCT02636439

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; EA: ejercicio aeróbico; eGCS: estimuladores de la guanilato ciclasa soluble; GMPc: guanosina monofosfato cíclico; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; NO: óxido nítrico; SV: sacubitrilo-valsartán. Se diferencian los tratamientos aceptados para la HP del grupo 1 y los tratamientos ensayados para la HP del grupo 2, según la evidencia: (++) efecto beneficioso demostrado; (+) efecto beneficioso no bien establecido; (+/-) efecto neutro; (-) efecto deletéreo; (?) efecto desconocido. Adaptado de Galié et al.⁹ y Gorter et al.⁴⁷.

En otro ensayo clínico fase 2b, se evaluó la tolerabilidad y las dosis óptimas del eGCS vericiguat en pacientes con IC-FEC. Aunque no modificó las cifras de péptido natriurético y el volumen auricular izquierdo a las 12 semanas en comparación con el placebo, se asoció con una mejora en la calidad de vida⁶³. Actualmente están en marcha diferentes ensayos clínicos de fase 3 con vericiguat para establecer la eficacia y la seguridad de este tratamiento.

Datos de ensayos clínicos y registros poblacionales han mostrado la ausencia de beneficio de los nitratos convencionales en el trata-

miento de la IC-FEC. Por el contrario, la administración de nitritos inorgánicos puede representar un tratamiento prometedor en estos pacientes. Estos aniones funcionan como reservorio para la producción de NO en circunstancias de hipoxia, y pueden ser reducidos a NO por diferentes proteínas (p. ej., hemoglobina y mioglobina) en una reacción que se incrementa en situaciones de hipoxia o acidosis venosa, como ocurre durante el ejercicio⁴⁷. La administración de nitritos por diferentes vías, i.v. e inhalada, ha mostrado que reduce las presiones pulmonares y las presiones de llenado biventriculares, basales

y con más intensidad durante el ejercicio^{64,65}. Sin embargo, en el ensayo clínico multicéntrico INDIE-HFpEF no mostró mejoría en la capacidad de ejercicio tras 12 semanas de administración de nitritos inorgánicos inhalados en pacientes con IC-FEC⁶⁶.

CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES

La ICD presenta una elevada prevalencia y se asocia con un peor pronóstico en la mayoría de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, muchos de los conceptos básicos de la disfunción del VD continúan siendo malinterpretados, con el impacto que puede tener en la atención a estos pacientes, que continúa siendo subóptima. Por este motivo, es esencial seguir mejorando en el conocimiento de su fisiopatología, esclareciendo los mecanismos subyacentes al remodelado y la disfunción del VD, para poder desarrollar terapias específicas que mejoren la morbilidad y la mortalidad de esta entidad. Numerosos estudios en IC-FEC no han conseguido demostrar beneficio con diferentes fármacos, algunos de los cuales han mostrado que mejoran parámetros del VD tanto experimentales como en el contexto de HAP. Sería recomendable investigar si estos tratamientos pudieran tener efecto en la IC-FEC de pacientes seleccionados. La introducción de criterios de valoración de ICD estandarizados, que permitan distinguir la etiología de la ICD a través de biomarcadores o índices hemodinámicos, ayudará a un mejor enfoque terapéutico, así como el diseño de estudios prospectivos para nuevos tratamientos. Defendemos un mayor enfoque de la IC en el lado derecho del corazón, que a menudo se descuida.

El VD también existe.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca», que ha sido patrocinado por Novartis.

BIBLIOGRAFÍA

- Bolli R. William Harvey and the discovery of the circulation of the blood. *Circ Res*. 2019;124:1300-1302.
- Starr I, Jeffers WA, Meade RH. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Am Heart J*. 1943;26:291-301.
- KAGAN A. Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation*. 1952;5:816-823.
- Zaffran S, Kelly RG, Meilhac SM, Buckingham ME, Brown NA. Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. *Circ Res*. 2004;95:261-268.
- Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92 Suppl 1:i2-i13.
- Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure. *Circulation*. 2014;129:1033-1044.
- Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:236-243.
- Mehra MR, Park MH, Landzberg MJ, Lala A, Waxman AB, International Right Heart Failure Foundation Scientific Working Group. Right heart failure: toward a common language. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:123-126.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
- Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:942-954.
- Vachiery J-L, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D100-D108.
- Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012;126:975-990.
- Naeije R, Vachiery J-L, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*. 2013;41:217-223.
- Vachiery J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53:1801897.
- Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35:3452-3462.
- Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:873-879.
- Srivaratharajah K, Coutinho T, deKemp R, et al. Reduced myocardial flow in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002562
- Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017;136:6-19.
- Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183-188.
- Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1472-1487.
- Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, et al. Mode of death in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:556-569.
- Dell'Italia LJ, Starling MR, Blumhardt R, Lasher JC, O'Rourke RA. Comparative effects of volume loading, dobutamine, and nitroprusside in patients with predominant right ventricular infarction. *Circulation*. 1985;72:1327-1335.
- Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137. doi:10.1161/CIR.0000000000000560
- Matsue Y, Damman K, Voors AA, et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:3042-3051.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.
- Mullens W, Damman K, Harjola V-P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:137-155.
- Kuriyama A, Urushidani S. Continuous versus intermittent administration of furosemide in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2019;24:31-39.
- Freja S, Pidello S, Volpe A, et al. Diuretic treatment in high-risk acute decompensation of advanced chronic heart failure—bolus intermittent vs. continuous infusion of furosemide: a randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol*. June 2019. doi:10.1007/s00392-019-01521-y.
- Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Right Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377:1964-1975.
- Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6:299-308.
- Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2:950.
- Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *Eur J Heart Fail*. May 2019;ejhf.1478. doi:10.1002/ehf.1478.
- Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction. *JAMA*. 2013;310:2533.
- Gandhi S, Mosleh W, Myers RBH. Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173:139-145.
- Bikdeli B, Strait KM, Dharmarajan K, et al. Intravenous fluids in acute decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3:127-133.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:200-207.
- Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. *Int J Cardiol*. 2012;159:82-87.
- Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9:228-235.
- Harjola V-P, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:226-241.
- Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA*. 2016;315:36.
- Perros F, de Man FS, Bogaard HJ, et al. Use of β -blockers in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003703.
- So PP-S, Davies RA, Chandry G, et al. Usefulness of beta-blocker therapy and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;109:1504-1509.
- Thenappan T, Roy SS, Duval S, Glassner-Kolmin C, Gomberg-Maitland M. β -blocker therapy is not associated with adverse outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail*. 2014;7:903-910.
- Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, Naeije R, van de Borne P. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1269-1275.
- Emanuel R, Chichra A, Patel N, Le Jemtel TH, Jaiswal A. Neurohormonal modulation as therapeutic avenue for right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension: till the dawn, waiting. *Ann Transl Med*. 2018;6:301-301.
- Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M, Friberg L. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2014;312:2008-2018.
- Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and

- management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:16-37.
48. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA.* 2012;308:2108.
 49. Maron BA, Waxman AB, Opatowsky AR, et al. Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials). *Am J Cardiol.* 2013;112:720-725.
 50. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383-1392.
 51. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
 52. Lluri G, Lin J, Reardon L, Miner P, Whalen K, Aboulhosn J. Early experience with sacubitril/valsartan in adult patients with congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Hear Surg.* 2019;10:292-295.
 53. Andersen S, Axelsen JB, Ringgaard S, et al. Effects of combined angiotensin II receptor antagonism and neprilysin inhibition in experimental pulmonary hypertension and right ventricular failure. *Int J Cardiol.* June 2019. doi:10.1016/j.ijcard.2019.06.065.
 54. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997;134:44-54.
 55. Wang L, Zhu X, Zhao L-P, et al. Effect of beraprost on pulmonary hypertension due to left ventricular systolic dysfunction. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e14965.
 56. Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH, et al. Pilot study of endothelin receptor blockade in heart failure with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension (BADDHY-Trial). *Heart Lung Circ.* 2017;26:433-441.
 57. Vachiéry J-L, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2018;51:1701886.
 58. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011;124:164-174.
 59. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA.* 2013;309:1268.
 60. Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36:2565-2573.
 61. Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2018;39:1255-1264.
 62. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1). *Chest.* 2014;146:1274-1285.
 63. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017;38:1119-1127.
 64. Borlaug BA, Koepp KE, Melenovsky V. Sodium nitrite improves exercise hemodynamics and ventricular performance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1672-1682.
 65. Borlaug BA, Melenovsky V, Koepp KE. Inhaled sodium nitrite improves rest and exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Res.* 2016;119:880-886.
 66. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, et al. Effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA.* 2018;320:1764.