

# Terapia farmacológica en insuficiencia cardíaca fracción de eyección reducida: ¿cómo, cuánto, a quién?

Iván Cañete P.<sup>(1)</sup>, Agustín de la Carrera V.<sup>(2)</sup>, Antonia Gil L.<sup>(2)</sup>, Ian Orchard B.<sup>(2)</sup>, Marcelo Llancaqueo V.<sup>(3)</sup>, Sergio Bustamante M.<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Intermedio Coronario, Departamento Cardiovascular, HCUCH

<sup>(2)</sup>Estudiante de Medicina, Universidad de Chile

<sup>(3)</sup>Departamento Cardiovascular, HCUCH

## SUMMARY

Heart failure (HF) is a clinical syndrome characterized by a combination of symptoms and signs caused by structural and/or functional cardiac abnormalities, confirmed by elevated levels of natriuretic peptides and/or objective evidence of pulmonary or systemic congestion (1-2). Guidelines have been proposed to guide treatment based on the left ventricular ejection fraction (EF), dividing it into three categories: HF with preserved EF (EF > 50%), HF with mildly reduced EF (EF 40-49%), and HF with reduced EF (EF < 40%). Currently, certain drugs have demonstrated a reduction in mortality and morbidity. When combined, these drugs provide an even greater synergistic benefit. In 2021, the European Society of Cardiology (ESC) published an editorial regarding the best therapy for HFrEF. These drugs include Inhibitors of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System (IERAA), Beta-Blockers (BB), Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRA), and Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors (SGLT2), also known as the "four horsemen." The initiation of these four combined drugs represents the optimal therapy for HFrEF. However, individual patient profiles should be considered to provide personalized, optimal therapy, taking into account potential side effects. This work aims to summarize the key points as outlined by the ESC regarding optimal therapy for HFrEF and how to choose it.

**Fecha recepción: 10 octubre 2023 | Fecha aceptación: 15 noviembre 2023**

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por el conjunto de síntomas y signos causados por una anomalía cardíaca estructural y/o funcional y corroborada por nive-

les elevados de péptidos natriuréticos y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica<sup>(1,2)</sup>. La IC se ha definido como una pandemia, con 64,3 millones de personas que la padecen a nivel mundial, lo que equivale al 1% de la población mundial, siendo la etiología isquémica, la etiología

más frecuente, con un 26,5% del total de casos<sup>(3)</sup>, con una tasa de mortalidad elevada calculada a 30 días en un 2%; mientras que a 5 años, hasta en un 50-75%<sup>(4)</sup>.

Por otro lado, el costo económico asociado a la IC cada vez se vuelve más abultado. Un estudio comparó los costos directos e indirectos de la IC en 197 países durante el año 2012, estimando los costos económicos generales en 108 mil millones de dólares, de los cuales el 60% estuvo en relación a hospitalizaciones y rehospitalizaciones. Una revisión sistemática que incluyó 16 estudios internacionales de 2004 a 2016 estimó un costo total de atención médica a lo largo de la vida debido a la IC en \$126.819 dólares por paciente<sup>(5)</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA

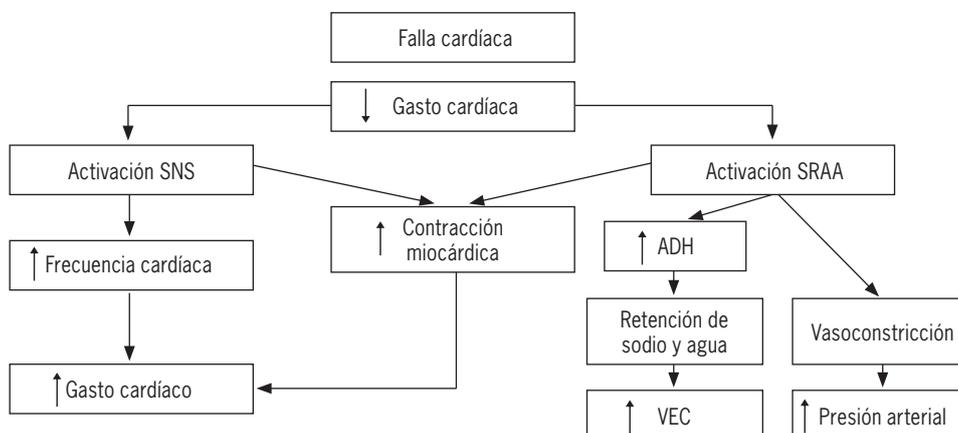
Clásicamente, el desarrollo de la IC viene dado por una noxa que genera un daño a nivel miocárdico. Este daño da inicio a una cascada de eventos que llevan a alteración a nivel parietal cardíaco, generando, por un lado, un aumento de las presiones de llenado ventriculares, así como también alteraciones en la contractilidad miocárdica. Esto activa

una serie de mecanismos mediados por activación simpático-adrenérgica, además de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que incide en el remodelamiento cardíaco y, por ende, en la posterior falla. Además, este remodelamiento con la hipertrofia asociada conlleva mayor consumo de oxígeno a nivel celular con un gasto metabólico mayor y perpetuando el mecanismo de falla (Figura 1)<sup>(6)</sup>.

### CLASIFICACIÓN

Existen varias clasificaciones para la IC, entre ellas velocidad de instauración, predominio del ventrículo comprometido, de acuerdo con las etiologías. Para poder homogeneizar el diagnóstico y optimizar la terapia en IC es que tanto la Sociedad Europea de Cardiología<sup>(7)</sup> como la Sociedad Americana de Cardiología<sup>(8)</sup> han propuesto guías para orientar y homogeneizar la terapia en IC, mediante la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), dividiéndose en tres categorías: IC con FE preservada (HFpEF; EF  $\geq$  50%), IC con FE levemente reducida (HFmrEF; EF 40-49%) e IC con FE reducida (HFrEF; EF  $<$  40%). Además, la guía americana acuña el término de falla cardíaca con

**Figura 1. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (adaptado de referencia 9)**



**Leyenda:** ↑: Aumento - SNS: Sistema nervioso simpático - SRAA: Sistema renina- angiotensina-aldosterona - VEC: Volumen circulante efectivo.

recuperación de FEVI, refiriéndose a los pacientes en quienes tras una terapia adecuada logran pasar desde una FEVI < 40% a una mayor del 40%<sup>(7,8)</sup>.

### TERAPIAS PARA IC

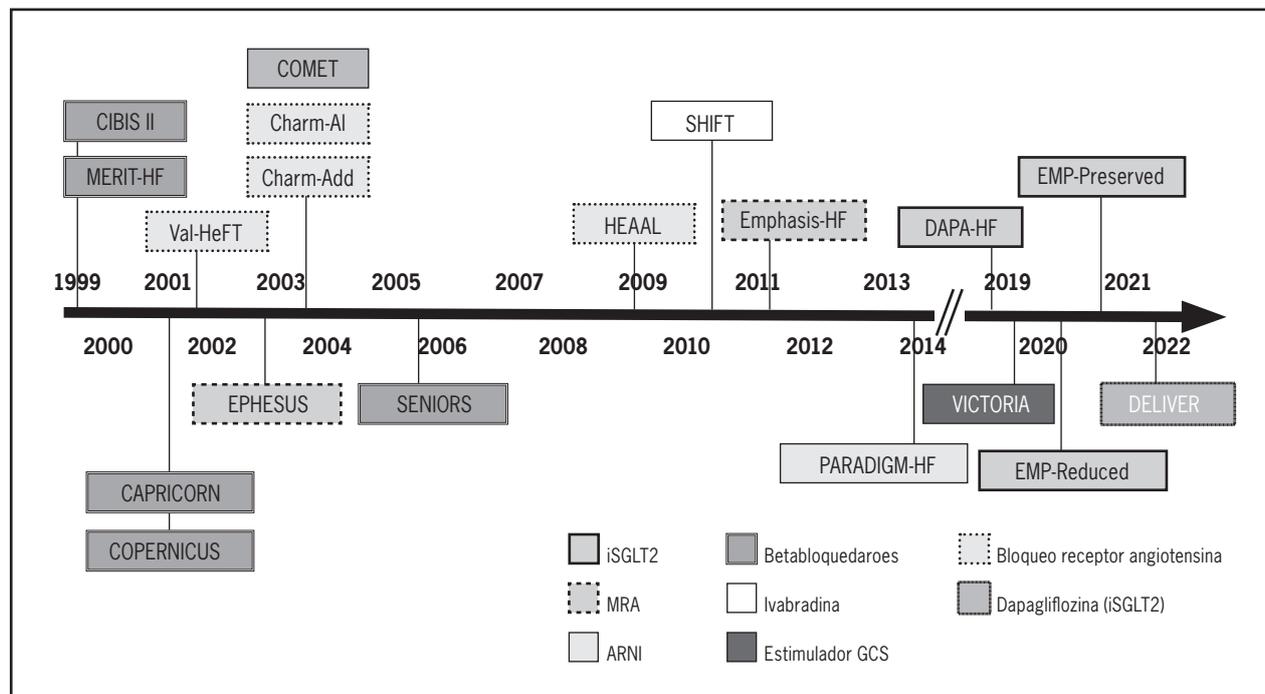
(Figura 2)

Desde el año 2001 se ha intentado dar tratamiento a la IC, principalmente a través del entendimiento de su fisiopatología. De acuerdo con los mecanismos involucrados en el desarrollo de la IC, se han ido realizando ensayos con distintos fármacos, entre los que destacan:

- a. Inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), IECA y ARA2: estas dos familias de fármacos fueron la piedra angular del tratamiento de ICFeR, en quienes su uso se asocia con disminución de tasas de morbilidad y muerte (con reducción de mortalidad de hasta un 17% versus placebo); sin embargo, en las primeras

comparaciones, los IECA se consideraron más efectivos para disminuir la incidencia de infarto de miocardio, muerte cardiovascular y mortalidad por todas las causas en comparación con ARA2, lo que estaría mediado por un mayor efecto vasodilatador causado por la inhibición de la degradación de la bradiquinina y que conduce a un aumento de los niveles de óxido nítrico<sup>(9)</sup>. A pesar de estos estudios, tras el advenimiento del inhibidor del receptor neprilisina (sacubitril/valsartán) y la comparación que se hizo entre ARNI versus IECA/ARA2, se vio que esta nueva molécula lograba disminuir en un 20% el *outcome* compuesto de muerte y hospitalizaciones versus enalapril<sup>(10)</sup>. Es así como la guía ESC sugiere iniciar ARNI sobre IECA/ARA2<sup>(7,11)</sup>. No obstante a lo anterior, en 2022 se publicó un estudio que comparó ramipril (un IECA) versus sacubitril/valsartán en pacientes post infartados, cuyo *outcome* primario de muerte cardiovascular y primera hospitalización por IC o insuficiencia

Figura 2. Línea temporal de ensayos pivotaes en el manejo de la IC



Adaptado de McMurray Jv. HFSa 2020.

cardíaca ambulatoria no logró demostrar mayor efectividad del ARNI<sup>(12)</sup>. Dentro de las contraindicaciones destaca el embarazo, estenosis bilateral de arterias renales e historia de angioedema. De las consideraciones a tener destaca *clearance* creatinina menor 30ml/min, hiperkalemia sobre 5,0 mEq/l, hipotensión sintomática con presión sistólica menor a 90 mmHg. Se recomienda además seguimiento clínico y de electrolíticos más función renal cada dos semanas los primeros tres meses o hasta estabilización de la función renal<sup>(7)</sup>.

b. Betabloqueadores (BB): los BB están indicados por las guías como la piedra angular de la terapia para pacientes con IC-FEr. Se ha demostrado que el uso óptimo de BB mejora síntomas, reduce las hospitalizaciones, induce la remodelación inversa del ventrículo izquierdo y aumenta la supervivencia en pacientes con IC-FEr (35% de disminución de mortalidad relativa)<sup>(13)</sup>. A pesar del beneficio comprobado de los bloqueadores beta en la IC, a menudo se subutilizan en la práctica clínica actual<sup>(14)</sup>. En el contexto de un miocardio injuriado, tanto de forma aguda como de un modo crónico, destaca la activación del sistema simpático y del eje RAA, lo que conduce a una estimulación crónica y persistente de los receptores miocárdicos con la consiguiente disfunción cardíaca, dada por disminución de los receptores B1 y el desacoplamiento entre receptores B1 y B2, contribuyendo a la disfunción sistólica cardíaca. Esto, sumado a la cardiotoxicidad mediada por las catecolaminas, contribuye en la injuria miocárdica<sup>(16)</sup>. Los BB con evidencia en disminución de la mortalidad en IC-FEr son bisoprolol (mediante estudio CIBIS II), carvedilol (mediante estudios COPERNICUS y CAPRICORN), metoprolol (mediante estudio MERIT HF). En el caso de nevigolol (mediante estudio SENIORS), destaca haber incluido pacientes adultos mayores, demostrando disminución en el *outcome* com-

binado de hospitalizaciones y mortalidad<sup>(13)</sup>. Se recomienda partir con la menor dosis posible e ir titulando cada dos semanas hasta llegar a la dosis máxima, o bien, hasta la máxima tolerada por paciente, monitorizando presión arterial, frecuencia cardíaca y peso del paciente. Dentro de las contraindicaciones destacan bloqueo AV de segundo y tercer grado, isquemia crítica de extremidades, asma y EPOC (aunque según algunas revisiones sería más bien relativo). Además, se debe tener cuidado en el uso de betabloqueadores en pacientes con IC NYHA IV, falla cardíaca aguda con riesgo de caer a *shock* cardiogénico, presión arterial sistólica menor de 90 mmHg y en combinación de fármacos como bloqueadores de calcio no dihidropiridínicos (diltiazem, verapamil), amiodarona, digoxina, ivabradina<sup>(16)</sup>.

c. Inhibidores de receptores de aldosterona (ARM): el receptor de mineralocorticoides es un receptor de hormonas esteroideas nuclear, conocido por su rol a nivel del metabolismo hidroelectrolítico en el nefrón distal, permitiendo una reabsorción de sodio y agua. Además, juega un rol a nivel de varios mecanismos fisiopatológicos de la IC<sup>(17)</sup>. Estos fármacos, como la espironolactona y la eplerenona, bloquean estos receptores, demostrando un beneficio clínico sustancial (tanto en hospitalización, como mortalidad y calidad de vida) en pacientes con IC-FEr (caída hasta 25% en el *outcome* compuesto de mortalidad y hospitalización)<sup>(18-20)</sup>. Dentro de los efectos adversos más relevantes destacan hiperkalemia, caída de función renal (especial atención en pacientes con *clearance* de creatinina menor 30 ml/minuto), además de interacciones con los bloqueadores del eje RAA. Por esto se sugiere partir con dosis bajas e ir titulando cada 4-8 semanas, controlando además función renal y electrolitos plasmáticos, y suspendiendo su uso con kalemias sobre 6.0 mEq/l<sup>(16)</sup>.

- d. Inhibidores de neprilisina (ARNI): los péptidos natriuréticos causan vasodilatación al estimular la guanilato ciclasa particulada para producir monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). ANP y BNP promueven la natriuresis, la diuresis y la vasodilatación, así como también inhiben el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), modulan el sistema nervioso simpático y, a su vez, inhiben la hipertrofia y fibrosis cardíacas<sup>(21)</sup>. La neprilisina es una endopeptidasa activada por zinc que escinde los péptidos natriuréticos, inhibiéndolos<sup>(10)</sup>. En el ensayo PARADIGM-HF, sacubitril/valsartán demostró ser superior a enalapril para reducir las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en pacientes con ICfEr ambulatoria con FEVI  $\leq 40$  % ( $\leq 35\%$  en el estudio) en un 28%. Además se asoció a una mejoría en la calidad de vida de los pacientes<sup>(22)</sup>. En 2019 se demostró que en pacientes con ICfEr hospitalizados por descompensación de su IC, el inicio de la terapia con sacubitrilvalsartán condujo a una mayor reducción en la concentración de NT-proBNP que la terapia con enalapril<sup>(11)</sup>. Se recomienda partir con la dosis inicial 49/51 mg dos veces al día, titulando al alza hasta lograr dosis de 97/103 mg dos veces al día. Dentro de las contraindicaciones destacan los antecedentes de angioedema, hipotensión con PAS menor de 90 mmHg, embarazo, *clearance* de creatinina menor de 30 ml/minuto. Se sugiere, a su vez, seguimiento de kalemia, creatinina y proBNP. En pacientes con uso crónico de IECA/ARA2 para el traslape a ARNI es necesario estar sin el tratamiento con IECA/ARA2 36 horas, antes del inicio de sacubitril/valsartán<sup>(16)</sup>.
- e. Inhibidores del cotransportador sodio/glucosa tipo II (iSGLT2): estos fármacos, que se desarrollaron primariamente como antidiabéticos contra la diabetes tipo 2 (DM2), fueron

expuestos a grandes estudios en miras a corroborar su seguridad y descartar complicaciones isquémicas. A través de éstos se demostró que los iSGLT2 fueron la primera clase terapéutica que no sólo redujo el riesgo de muerte en diabéticos, sino que también (e inesperadamente) redujeron el riesgo de mortalidad y de hospitalización por IC en no diabéticos<sup>(23,24)</sup>. Esto vino a ser comprobado en posteriores estudios de investigación en donde dapagliflozina y empagliflozina pudieron demostrar la disminución del *outcome* compuesto de mortalidad y hospitalizaciones global en pacientes con ICfEr, independiente de si los pacientes eran o no diabéticos (hasta un 17% de disminución de mortalidad)<sup>(25-27-28)</sup>. Estudios recientes han demostrado que los iSGLT-2 tendrían un rol en disminución de la mortalidad en pacientes con ICfEp (independiente de si son diabéticos o no) y su inicio podría ser iniciado a nivel ambulatorio, como a nivel intrahospitalario, tras el manejo de la descompensación de su IC<sup>(28-30)</sup>. Lo que aún no se ha podido dilucidar del todo es el mecanismo de acción a nivel de la IC, cuyo *target* de acción es principalmente el túbulo contorneado proximal (TCP) del nefrón. Lo demostrado hasta ahora es que tras inhibir el SGLT2 del TCP, aumenta la oferta de sodio y cloro a nivel de mácula densa, lo que conlleva vasoconstricción de la arteriola aferente, disminuyendo la presión intraglomerular del nefrón, permitiendo disminución de proteinuria, mejor control de peso y además un efecto diurético adicional<sup>(23)</sup>. Por otro lado, reduciría la inflamación y el estrés oxidativo, permitiendo inhibir al sistema nervioso simpático, además de optimizar la función mitocondrial y la eficiencia miocárdica<sup>(31)</sup>. Dentro de los efectos adversos asociados destaca el aumento de incidencia de infecciones a nivel genital, principalmente por hongos (gatillado por la glucosuria secundaria al mecanismo de

acción del fármaco), siendo las mujeres el grupo más afectado. Este fármaco debe ser evitado en embarazo, en pacientes con *clearence* de creatinina menor de 20 ml/min (en el estudio DAPA-CKD se incluyeron pacientes con Cl creatinina hasta 25 ml/min), hipotensión sintomática con presiones sistólicas bajo 95 mmHg. Es importante destacar algunos casos de cetoacidosis euglicémicas con este fármaco. Además está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1<sup>(16)</sup>.

- f. Estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs) (vericiguat). Hay dos formas de GC: una es un receptor transmembrana para péptidos natriuréticos y la otra es una GC soluble (GCs), que a su vez es receptor para el óxido nítrico. El óxido nítrico y los péptidos natriuréticos provocan (vía cascadas de segundos mensajeros) una hiperpolarización celular y relajación del músculo cardíaco<sup>(32)</sup>. En pacientes con IC, vía activación simpática y de estrés oxidativo, existe una alteración de la relajación y por ende, aumento de rigidez miocárdica<sup>(33)</sup>. En 2021, la FDA aprobó vericiguat, fármaco que estimula la guanilato ciclasa independientemente de la participación del óxido nítrico, permitiendo restaurar el monofosfato de guanosina cíclico en condiciones bajas de óxido nítrico y estrés oxidativo, y reduciendo la mortalidad en pacientes con ICFeR, demostrándose esto en el ensayo VICTORIA<sup>(34,35)</sup>. Dentro de los efectos adversos destaca cefalea, hipotensión, síncope y además de mayor prevalencia de anemia en el grupo intervenido. No se describen contraindicaciones absolutas, quizás por lo novel de la molécula<sup>(36,37)</sup>.
- g. Inhibidores de la corriente *funny*: el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo es un predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto en la población general como en pacientes con IC, independientemente de la

fracción de eyección subyacente<sup>(38)</sup>. El control de la frecuencia cardíaca a nivel del nodo sinoatrial se logra, entre otros, mediante la participación de los canales If (*funny*, corriente de potasio y sodio), que controlan la pendiente de despolarización de las células marcapaso del nodo sinoatrial<sup>(39)</sup>. Ivabradina es un fármaco que permite la inhibición de estos canales, logrando disminuir la frecuencia cardíaca del paciente y potenciando el efecto bradicardizante de los betabloqueadores. Si bien se habría demostrado, mediante el estudio SHIFT disminución de mortalidad cardiovascular, metaanálisis de los ensayos para ivabradina (BEAUTIFUL y SHIFT) no lograron demostrar disminución significativa de la mortalidad global ni por eventos cardiovasculares. Por su mecanismo de acción, los principales efectos adversos son bradicardia, bloqueos auriculo-ventriculares y síncope<sup>(40,41)</sup>.

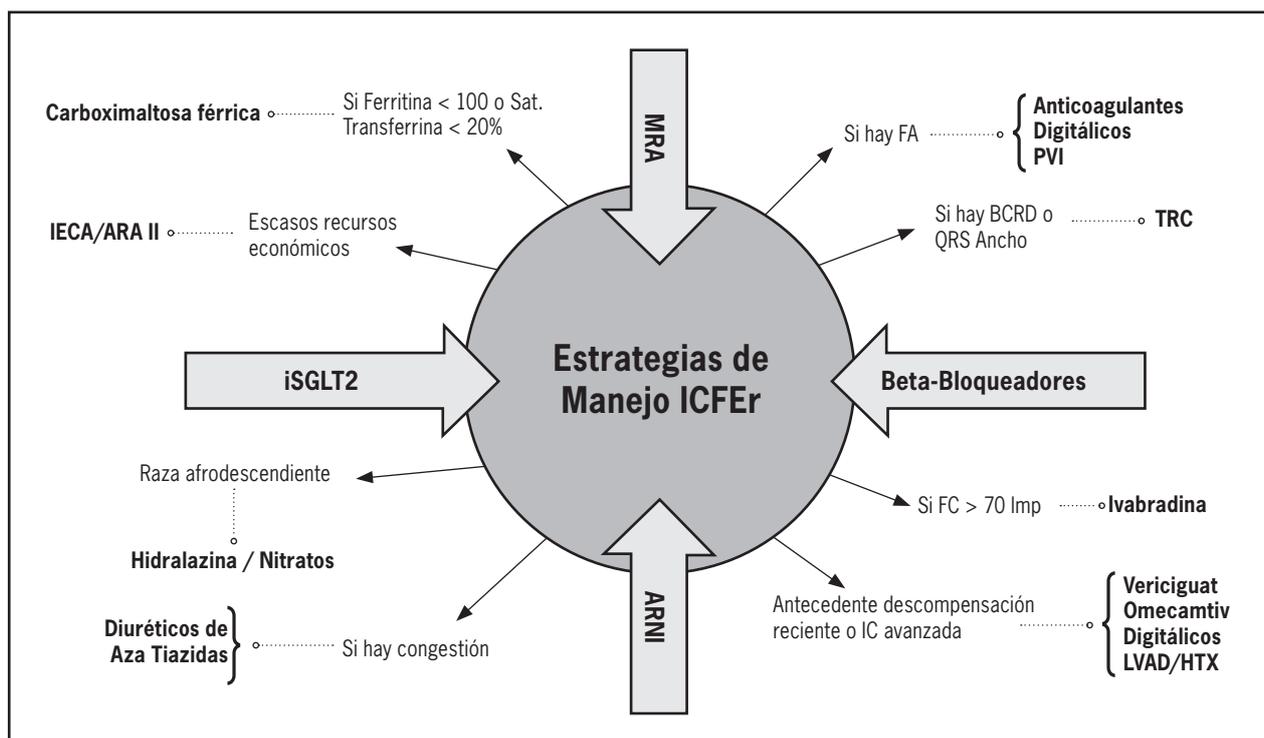
## ELIGIENDO EL FÁRMACO ADECUADO

Tras haber realizado esta descripción de los fármacos actuales en IC, cabe preguntarse cuál sería el modo más adecuado de iniciar la terapia. En el año 2021, la Sociedad Europea de Cardiología publicó una editorial acerca de la mejor terapia en ICFeR. Estos fármacos son ARNI, ISGLT2, ARM y BB<sup>(42)</sup> (Figura 3), los cuales, siendo usados de modo conjunto, mejorarían las tasas de mortalidad y hospitalización de pacientes con ICFeR<sup>(43)</sup>.

## ¿CÓMO INICIAMOS ESTOS CUATRO FÁRMACOS?

La siguiente pregunta que uno podría realizarse es cómo iniciar estos fármacos, si de modo secuencial o al unísono. La evidencia actual apunta a un inicio precoz y combinado de estas terapias, en vez de una forma secuencial y titulación paulatina<sup>(44)</sup>. Este enfrentamiento, mediante un tratamiento combinado permitió disminuir en un 73% la

**Figura 3. Terapia IC basada en los cuatro fármacos: ISGLT2, ARM, BBs, ARNI**



Esquema adaptado de Bauersachs J.<sup>(42)</sup>

tasa de mortalidad relativa acumulada en 2 años; mientras que el manejo secuencial de agregar un nuevo fármaco sólo tras haber llegado a la dosis máxima del fármaco anterior ha demostrado retrasos en la terapia de hasta 6 meses<sup>(45)</sup> (Figura 4).

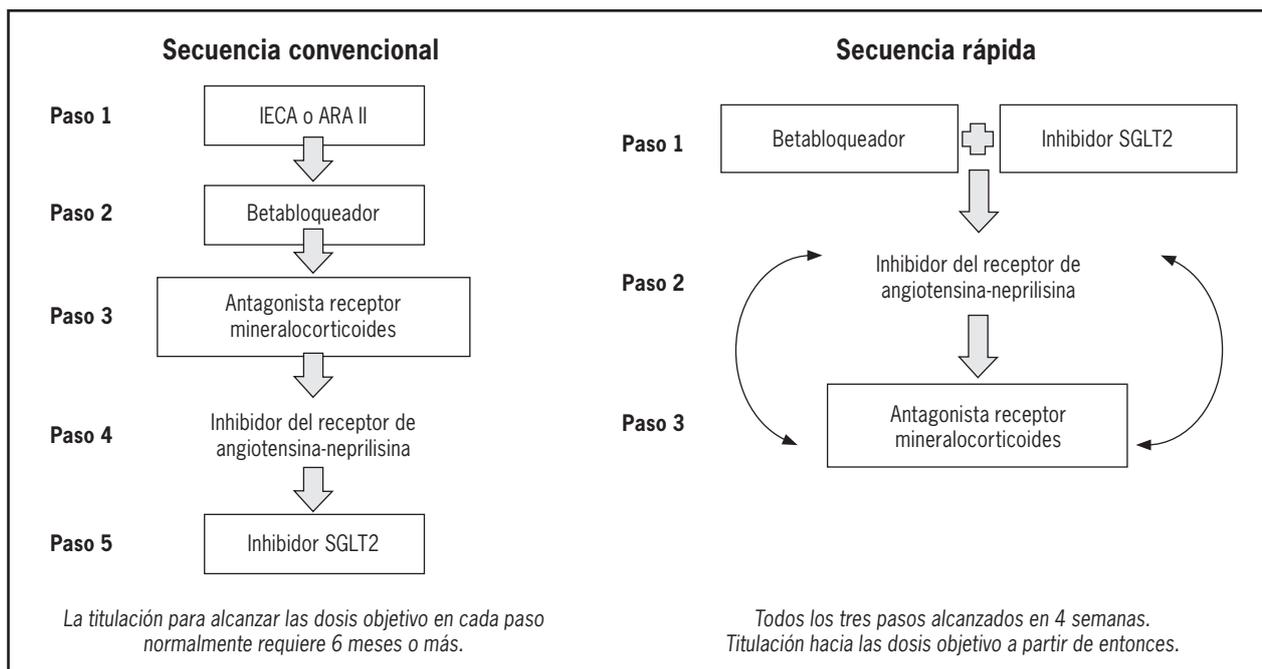
Uno de los miedos a iniciar esta terapia cuádruple combinada serían los múltiples efectos adversos potenciales asociados a éstos. Estudios multinacionales han mostrado la inercia terapéutica y el retraso en el inicio de la terapia combinada en ICFeR, tanto por temores a los efectos adversos como por temas económicos asociados a los fármacos. En el estudio multinacional EVOLUTION-HF se vio un retraso en inicio de nuevos fármacos, particularmente ARNI e ISGLT2, además de un alto porcentaje de abandono de terapia dentro del primer año de tratamiento. Entre ellos destacan 23,5% da-

pagliflozina; 26,4% ARNI; 38,4% IECA; 33,4% ARA2; 25,2% BB y 42,2% ARM. Sin embargo, estos miedos parecieran ser infundados, dado que el inicio precoz y combinado permite una rápida titulación, evita llegar a dosis altas, previniendo así los efectos adversos de estos fármacos<sup>(46)</sup>.

### **¿EXISTE UNA MEJOR COMBINACIÓN DENTRO DE ESTOS CUATRO FÁRMACOS?**

Tal como se comentó anteriormente, la meta es lograr alcanzar la terapia cuádruple. Éste debe ser el fin en cada paciente. No obstante a lo anterior, no se puede desconocer que puede haber efectos adversos como hipotensión, elevación de creatinina y alteración hidroelectrolítica. En 2021, se publicó un trabajo sugiriendo iniciar la terapia con ISGLT2 y BB, y posteriormente (y sin retraso) adicionar ARNI y finalmente ARM; todo esto en no más allá

**Figura 4. Esquema del modo de secuencia rápida en el inicio de terapia ICFER**



Esquema adaptado de Packer M & McMurray J.<sup>(45)</sup>

de un mes. Sin embargo, no existiría una única forma de realizarlo<sup>(47)</sup>.

### **¿Y SI EN VEZ DE BUSCAR UNA COMBINACIÓN DE LOS “CUATRO FANTÁSTICOS”, SE EVALÚA EL PERFIL DE NUESTRO PACIENTE?**

En el 2021 se publicó un trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología, orientando la terapia de la IC de acuerdo al perfil de cada paciente<sup>(47)</sup>. En este trabajo, se presentan nueve perfiles distintos de pacientes (Figura 5). Por tanto, es fundamental la evaluación sistemática de nuestro paciente para así entregar una terapia personalizada óptima

### **¿QUÉ HACER CUANDO PERSISTE LA SINTOMATOLOGÍA, UTILIZANDO LOS CUATRO FÁRMACOS?**

Este año se publicó un trabajo llamado “La quinta carta de la falla cardiaca”<sup>(48)</sup>, donde se expone

el vericiguat como el siguiente fármaco a iniciar tras progresión de la ICFER, a pesar de lograr dosis metas en los cuatro fármacos antes comentados, permitiendo que pacientes inclusive con CI de creatinina de 15ml/min puedan recibir este quinto fármaco.

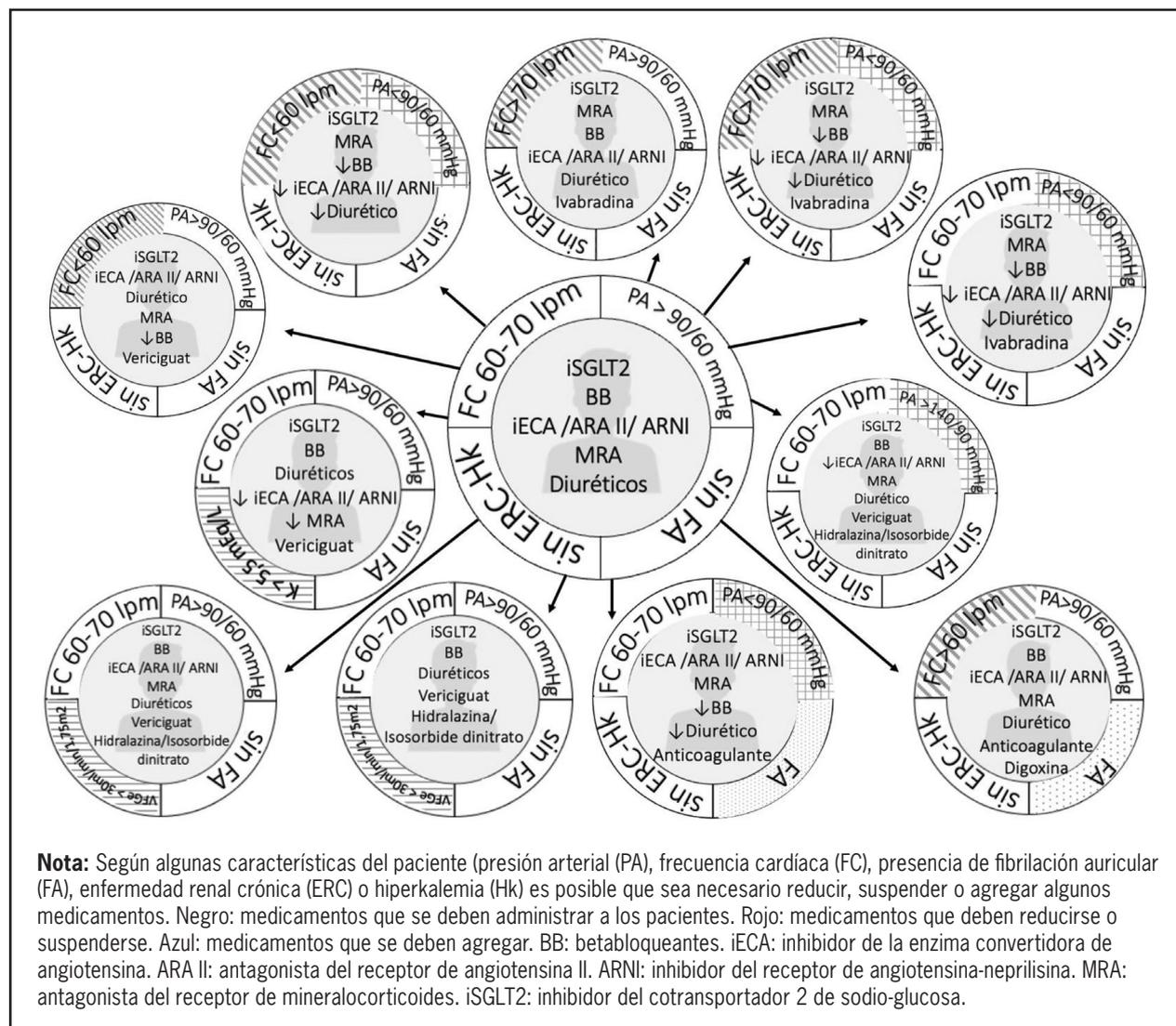
### **MENSAJES FINALES**

La insuficiencia cardiaca es una verdadera pandemia en la actualidad, con una incidencia que si bien se ha mantenido estable en la actualidad, presenta una prevalencia elevada con una alta carga de mortalidad y costos en salud asociados. Es por esto que la prevención de complicaciones, disminución de las tasas de hospitalizaciones asociadas a la descompensación de la IC conlleva a una disminución de mortalidad, mejoría de calidad de vida y disminución de gastos en salud pública. Para lograr esto es fundamental poder entregar la terapia idónea en nuestros pacientes.

En la actualidad contamos con un arsenal de fármacos que ha demostrado disminuir, tanto mortalidad como morbilidad, y que combinados entre sí otorgan un beneficio sinérgico aún mayor.

La meta es poder iniciar los “cuatro fantásticos” de forma precoz, combinados, con titulación precoz y observando de forma acuciosa los efectos adversos potenciales de éstos.

**Figura 5. Adaptación de la terapia médica en IC según perfiles clínicos**



Esquema de elaboración propia, adaptado de G.M.C. Rosano et al.<sup>(48)</sup>  
 Disponible en <https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>.

## REFERENCIAS

1. Savarese G, Moritz P, Lund L, Seferovic P, Rosano G, Coats A. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research* 2022;118:3272-87.
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, 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: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352-80.
3. Groenewegen A, Rutten F, Mosterd A, Hoes A. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1342-56.
4. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP *et al.* Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572-80.
5. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:74.
6. Komajda M, Böhm M, Borer J.S, Ford I, Tavazzi L, Pannaux M *et al.* Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: A network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1315-22.
7. McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
8. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263-e421.
9. Rincon-choles H. ACE inhibitor and ARB therapy: Practical recommendations. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2019;86.
10. Bozkurt b, Nair A, Misra A, Scott CZ, Mahar JH, Fedson S. Neprilysin inhibitors in heart failure jacc: Basic to translational science 2023;8:88-105.
11. Eric J. Velazquez. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-48.
12. Pfeffer MA. Impact of sacubitril/valsartan versus ramipril on total heart failure events in the PARADISE-MI. *Trial* 2022;145:87-89.
13. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N *et al.* CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2021;37:531-46.
14. Loop MS, Van Dyke MK, Chen L, Safford MM, Kilgore ML, Brown TM *et al.* Low utilization of beta-blockers among medicare beneficiaries hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction. *J Card Fail* 2018;16:31102-7.
15. Masarone D, Martucci ML, Errigo V, Pacileo G. The use of -blockers in heart failure with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8:101.
16. McDonagh T, Metra M. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data. *European Heart Journal* 2021;00:142.

17. Karthigan N. Mineralocorticoid receptor antagonists, heart failure and predictive biomarkers. *Journal of Endocrinology* 2022;253:r65-r76.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
19. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
20. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R, EPHESUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS) 2008;118:1643-50.
21. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J* 2011;278:1808-17.
22. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
23. Gutmann C, Zelniker TA, Mayr M. SGLT2 inhibitors in heart failure: insights from plasma proteomics. *Eur Heart J* 2022;43:5003-5.
24. Pouwels KB, van Grootheest K. The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn? *Int J Risk Saf Med* 2012;24:73-80.
25. McMurray JJ, Solomon S, Inzucchi S, Kober L, Kosiborod M, Martínez F *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
26. Packer M. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
27. Zannad F. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819-29.
28. Anker SD. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
29. Solomon SD. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98.
30. Biegus J. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *European Heart Journal* 2023;44:41-50.
31. 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.
32. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther* 2009;122:216-38.
33. Hulot JS, Trochu JN, Donal E, Galinier M, Logeart D, De Groote P *et al.* Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:1847-55.
34. Iacoviello M, Palazzuoli A, Gronda E. Recent advances in pharmacological treatment of heart failure. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13624.
35. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, Wunder F, Lang D, Kern A *et al.* Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the treatment of chronic heart failure. *J Med Chem* 2017;60:5146-61.

36. Armstrong PW. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93.
37. Gupta R, Lin M, Maitz T, Egeler DJ, Sood A, Aronow WS *et al.* Vericiguat: a novel soluble guanylate cyclase stimulator for use in patients with heart failure. *Cardiology in Review* 2023;31:87-92.
38. Cook S, Togni M, Schaub MC *et al.* High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006;27:2387-93.
39. Koruth J, Lala A, Pinney S *et al.* The clinical use of ivabradine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1777-84.
40. Badu-Boateng C. The therapeutic role of ivabradine in heart failure. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:199-207.
41. Maagaard M, Nielsen EE, Sethi NJ *et al.* Ivabradine added to usual care in patients with heart failure: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2022;27:224-34.
42. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *European Heart Journal* 2021;42:681-3.
43. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, *et al.* Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121-8.
44. Greene SJ, Khan MS. Quadruple medical therapy for heart failure: medications working together to provide the best care. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1408-11.
45. McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction?: A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation* 2021;143:875-77.
46. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, Adamsson S, Bodegård J, Lund LH *et al.* Heart failure drug treatment-inertia, titration, and discontinuation: a multinational observational study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail* 2023;11:1-14.
47. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T *et al.* Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021;23: 872-81.
48. Balestrieri G, Sciatti E, D'Isa S, D'Elia E, Senni M. Heart failure therapy: the fifth card. *Eur Heart J Suppl* 2023; 25(Suppl B):B140-B143.

#### CORRESPONDENCIA

Dr. Iván Cañete Palta  
 Departamento Cardiovascular  
 Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999  
 Independencia, Santiago  
 E-mail: ivan.canete.palta@gmail.com  
 Fono: 569 8322 6833

