



INSUFICIENCIA CARDIACA: LAS NUEVAS HERRAMIENTAS



NOTA DEL EDITOR: La iniciativa colombiana de ideas clínicas, iniciativa de médicos que apoyan a Cleveland Clinic está disponible para proporcionar material clínico de calidad y material gráfico cuando se solicite.

DIRECCIÓN CIENTÍFICA POR:

Nelson Adolfo López-Garzón, MD
Departamento de Medicina Interna, Popayán, Colombia. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud. Médico Internista, Cardiólogo, Ecocardiografista; Profesor del Departamento de Medicina Interna.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9816-684X>

Thomas Dressing, MD
Cardiólogo y director de becas en la Sección de Electrofisiología y Estimulación del Departamento de Medicina Cardiovascular Robert y Suzanne Tomsich de la Clínica Cleveland. Experto en electrofisiología cardíaca, terapia de ablación con catéter y terapia con dispositivos cardíacos. Certificado como Diplomado por la Junta Estadounidense de Medicina Interna en enfermedades cardiovasculares y electrofisiología cardíaca clínica. Es miembro del Colegio Americano de Cardiología. American College of Cardiology.

Información adicional:
<https://my.clevelandclinic.org/staff/7187-thomas-dressing>

COMENTARIOS
Declaraciones de Ética:
Los autores declaran no tener intereses contrapuestos.
Contribuciones: - Todos los autores contribuyeron al manuscrito.

INFORMACIÓN ADICIONAL:
Nota del editor La Cleveland Clinic Foundation (EE.UU.) y la Academia Nacional de Medicina de Colombia permanecen neutrales con respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en los mapas publicados y las afiliaciones institucionales.

RECOPIACIÓN CIENTÍFICA POR:

Diego Fernando Alegría Portilla, MD
Universidad del Cauca- Médico y Cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7117-4217>

Vanessa Perdomo Galviz, MD
Médica y Cirujana. Universidad de Manizales, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7922-1460>

Beatriz Andrea Rengifo Ordoñez, MD
Médica y Cirujana. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4360-5352>

Diana Marcela Pino Terán, MD
Médica y Cirujana. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8084-2587>

Luisa Fernanda Zúñiga Cerón, MD
Grupo de Investigación en Salud (GIS), Médica y Cirujana. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Del Laboratorio al Campo (DLC). Programa de Investigación Humana de la NASA, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0834-3385>

Jhan Sebastián Saavedra-Torres, MD
Universidad del Cauca- Médico y Cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna. Corporación Del Laboratorio al Campo (DLC). Programa de Investigación Humana de la NASA. Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7512-445X>

Tomas Omar Zamora Bastidas, MD
Profesor Titular, Neurólogo, Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6909-6918>

Se integra al presente documento, ítems de lectura rápida para médicos y personal de la salud vinculados a los pacientes con insuficiencia cardíaca, creando de forma transversal de las ideas claras que representan las recomendaciones ante el manejo médico.

La Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca, la Academia Nacional de Medicina de Colombia y la Cleveland Clinic Foundation aportan este documento corto para enriquecer la práctica clínica.

INTRODUCCION

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico con síntomas y signos causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional, corroborado por niveles elevados de péptido natriurético y / o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica (3,4).

La definición propuesta es conceptualmente integral, con aplicabilidad casi universal, validez pronóstica y terapéutica, sensibilidad y especificidad aceptables.

En la historia clínica es de suma importancia realizar la anotación de:

*Paciente con insuficiencia cardíaca con daño estructural.

*Paciente con insuficiencia cardíaca con alteración funcional.

SI BIEN YA ERA UN PARÁMETRO UTILIZADO, LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI) SE ENTIENDE COMO UN PARÁMETRO DINÁMICO DEFINE EL ENFOQUE TERAPÉUTICO

*Insuficiencia Cardíaca con FEVI reducida (HF_rFE): IC con FEVI \leq 40%.

* Insuficiencia Cardíaca con FEVI levemente reducida o de rango medio (HF_{mr}FE): *IC con FEVI 41-49%

* Insuficiencia Cardíaca con FE conservada (HF_pFE): IC con FEVI \geq 50%.

* Insuficiencia Cardíaca con FEVI mejorada o recuperada (IC_{imp}FE): IC con FEVI basal \leq 40%, aumento \geq 10 puntos con respecto a FEVI basal y una segunda medición de FEVI > 40%.

¿NO EXISTE NINGUNA DUDA SOBRE LOS GRANDES CAMBIOS Y LAS NUEVAS HERRAMIENTAS?

No existe ninguna duda sobre los grandes cambios que han aparecido en el tratamiento de la IC durante los últimos 10 años, con nuevas moléculas que han demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento, con impacto favorable en los desenlaces.

Aunque toda nueva evidencia puede generar controversia y especulación, las guías americanas y europeas actuales recomiendan su uso con alto nivel de evidencia.

En Colombia están disponibles, nuestra intención es hacer énfasis en incorporarlas a la práctica clínica cotidiana con fundamento.

El objetivo de la farmacoterapia es impactar en la mortalidad, reducción en tasas de ingreso a hospitalización y mejoría de la sintomatología de los pacientes con falla cardíaca crónica, especialmente aquellos que tienen mayor compromiso de la clase funcional y alteración estructural (1).

Los estudios clínicos más recientes contemplan que sus participantes ya se encuentren con diagnóstico establecido y bajo un manejo farmacológico apropiado.

Es decir que los medicamentos descritos a continuación representan efectos benéficos que potencian los resultados favorables ya evidenciados con los fármacos ya conocidos y de uso rutinario.

Cada uno de estos medicamentos debe ser analizado juiciosamente para ser utilizado en el contexto más favorable para el paciente, evitando eventos adversos, maximizando su adherencia y beneficio.

A continuación, realizamos una revisión corta, mencionando ensayos clínicos y recomendaciones para la práctica clínica.

¿MEDICAMENTOS ANTI HIPERGLICEMIANTES EN MANEJO DE FALLA CARDIACA?

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, tienen un notable efecto glucosúrico, con beneficio en desenlaces microvasculares y macrovasculares. Beneficiándose de disminución de riesgo de progresión a insuficiencia cardíaca y progresión de la enfermedad renal.

DAPAGLIFLOZINA

En el estudio DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure)(2), el Dr. McMurray y colaboradores realizan un estudio partiendo del conocimiento del efecto benéfico, previamente documentado que Dapagliflozina previene el desarrollo de IC en pacientes diabéticos.

Se diseñó este estudio con la finalidad de establecer si el uso de Dapagliflozina (10 mg vía oral una vez al día) tiene un efecto benéfico en desenlaces primarios tales como: mortalidad por causa cardiovascular, hospitalización por falla cardíaca y descompensación aguda con atención en el servicio de urgencias con requerimiento de diurético IV (intravenosos), en pacientes con falla cardíaca establecida, en manejo farmacológico previo, pacientes con y sin diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II.

Para tal fin, los pacientes escogidos tenían las siguientes características: IC establecida con FEVI < 40%, clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) II - IV, tasa de filtración glomerular > 30 ml/min/m², y valores de NT pro BNP definidos.

Es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado con seguimiento a 18.2 meses en 4.744 pacientes.

Encontrando así una reducción del 30% en empeoramiento de IC, reducción del 18% en mortalidad por causa cardiovascular, resultados favorables indistintos entre paciente con y sin diabetes.

La frecuencia de eventos adversos relacionados con el agotamiento del volumen, la disfunción renal y la hipoglucemia no difirió entre los grupos de tratamiento.

El número de pacientes necesarios a tratar con Dapagliflozina para evitar que uno experimentara un episodio de empeoramiento fatal o no fatal fue de 16 (5). En el estudio complementario DEFINE-HF (Efectos de la Dapagliflozina en biomarcadores, síntomas y estado funcional en pacientes con IC con fracción de eyección reducida)(3).

El Dr. Nassif y colaboradores, conservan del estudio DAPA HF los criterios de inclusión y dosis de Dapagliflozina. Es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado.

Documentan mejoría sintomática, calidad de vida percibida (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), y la variación en los biomarcadores específicamente para péptidos natriuréticos, sin embargo, no en NT proBNP.

Encontrando así que los resultados son favorables con el uso de al menos 12 semanas del esquema terapéutico, en pacientes diabéticos y no diabéticos.

En este caso el número necesario a tratar es de 7 a 10 pacientes.

EMPAGLIFOZINA

El beneficio de este medicamento ha sido documentado en diferentes ensayos clínicos. Estos estudios fueron realizados por diferentes grupos de investigadores, con metodología idéntica, mismos objetivos de análisis (resultados primarios y secundarios) y dosis del medicamento (Empagliflozina 10 mg vía oral al día).

Inicialmente caracterizaron los pacientes según FEVI, en EMPEROR reduced (FEVI < 40%), EMPEROR preserved (FEVI > 40%) y finalmente EMPEROR Pooled con un consolidado entre los dos estudios (4).

EN LA EVALUACIÓN DE SUS RESULTADOS PRIMARIOS ENCUENTRAN:

- Reducción del 9% de mortalidad por causas cardiovasculares.
- Reducción del 25% la hospitalización por descompensación en pacientes principalmente con FEVI < 65%.

Se encuentra una reducción de progresión de enfermedad renal en pacientes con FEVI < 40%.

Empagliflozina reduce hasta en 30% la hospitalización, principalmente en el espectro de FEVI entre 25 y 60%. Estos beneficios se presentan en pacientes diabéticos y no diabéticos.

RECOMENDACIÓN CLAVE:

Los inhibidores del cotransportador sodio y glucosa 2 (SGLT2), reducen el riesgo de muerte cardiovascular y progresión de falla cardíaca instaurada en pacientes con FEVI reducida. Su recomendación no está condicionada a la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus y existe buena evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención (1).

SACUBITRILO / VALSARTAN

La neprilisina, también conocida como endopeptidasa neutra, es una metaloproteasa dependiente de zinc que inactiva varios péptidos vasoactivos, incluidos los péptidos natriuréticos, adrenomedulina, bradicinina y sustancia P, cada uno de que tiene un papel importante en la patogénesis y progresión de la IC.

Debido a que angiotensina II es también un sustrato para la neprilisina, los inhibidores de la neprilisina elevan niveles de angiotensina, lo que explica la coadministración de un ARA 2.

Los inhibidores de la neprilisina no son combinados con un IECA debido a un mayor riesgo de angioedema.

Su uso se ha justificado mediante el análisis de datos de dos estudios principalmente, el PARADIGM HF y el PARAGON HF.

PARADIGM HF Es un estudio, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con 8442 pacientes, controlado comparativo entre Sacubitrilo /Valsartan y Enalapril.

Sus criterios de inclusión contemplaban edad > 18 años, signos y síntomas de falla cardiaca, NYHA II -IV, niveles de NT proBNP (400/600) y su factor diferenciador FEVI < 40% (5), mientras que PARAGON HF Es un ensayo clínico en fase 3, internacional (43 países), multicéntrico (848 centros), aleatorizado, 4792 pacientes. Contrastando resultados entre sacubitrilo / Valsartan vs Valsartan.

Estudio en el que incluyen pacientes mayores de 50 años, FEVI > 45%, NYHA II- IV, tratamiento diurético en los 30 días previos a la selección, con alteraciones ecocardiográficas (dilatación de la aurícula izquierda, hipertrofia ventricular izquierda).

Se establece que quienes más se benefician de recibir sacubitril Valsartan son pacientes femeninas, con FEVI entre 25 y 55%.

Retardando la primera hospitalización, disminuyendo la recurrencia de hospitalizaciones, disminuyendo mortalidad tanto por causa cardiovascular como por causas diferentes en pacientes con FEVI < 40%, con atenuación de su efecto en pacientes con FEVI > 40%.

Si mejora el control de los síntomas, mejora la calidad de vida y desenlace renal. Es relativamente seguro (hipotensión, hiperkaliemia, deterioro de la función renal) comparativamente entre pacientes con distribuidos a lo largo del espectro de la FEVI.

RECOMENDACION CLAVE

Sacubitril Valsartan se recomienda como evidencia IIb y Ib en pacientes con FEVI levemente reducida y reducida respectivamente, ya que disminuye riesgo de hospitalización y muerte, además la incidencia de diabetes insulino requirente, reducción en el declinamiento de la tasa de filtración glomerular, siendo considerado como uno de los medicamentos en la piedra angular de estos pacientes como uso de primera línea, principalmente en los que poseen FEVI reducida y permanecen sintomáticos (1,6).

VERICIGUAT

Es un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble (GCs), enzima presente en el sistema cardiopulmonar.

Este fármaco tiene un doble mecanismo de acción: por un lado, sensibiliza a la GCs al óxido nítrico endógeno mediante la estabilización de su unión y por otro lado estimula la GCs independientemente del óxido nítrico (11). Esta reacción enzimática estimula la GMPc, favoreciendo así a la vasodilatación (11,12).

El estudio VICTORIA, un ensayo clínico randomizado, placebo controlado, doble ciego. con 5050 pacientes,

Pacientes NYHA II - IV, FEVI < 45%, en manejo antifalla convencional, en condición estable al menos 30 días post hospitalización:

Se excluyeron pacientes con nitratos, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, en lista de espera de trasplante cardiaco, infusión de inotrópicos, usuarios de dispositivos de asistencia ventricular, Tasa de filtración glomerular < 15 ml/min/1.73 m2 o terapia de reemplazo renal crónico, enfermedad pulmonar severa, usuario de oxígeno suplementario, hepatopatía severa (7). *Reducción de hospitalización de primera vez, en 10%. Hay reducción en muerte por causa cardiovascular, pero sin significancia estadística.

Es un medicamento seguro de utilizar, no hay diferencia significativa vs el placebo.

Se usa una vez al día, es fácil de titular, no necesita monitoreo de la función renal y los electrolitos, por lo cual es un medicamento que podría tener utilidad en pacientes con intolerancia a los medicamentos convencionales y que se recientemente presentaron una descompensación.

*Número de pacientes a tratar 24.

Estudio VICTORIA AF, surge de la alta prevalencia de Fibrilación auricular, 45% en los pacientes del estudio principal. En el cual se evidencia que los beneficios del Vericiguat no se ven modificados por la presencia o no de fibrilación auricular (8).

RECOMENDACIÓN CLAVE

Vericiguat tiene una recomendación IIb en pacientes con NYHA II-IV, quienes tienen progresión de su falla cardíaca a pesar del tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, sacubitril Valsartan y betabloqueadores, reduciendo así la mortalidad cardiovascular (1).

IVABRADINA

Actúa en el nódulo sinoauricular (SA), bloquea la parte intracelular del canal de membrana operado por nucleótido cíclico y activado por la hiperpolarización (HCN), que es responsable del transporte de iones de sodio (Na⁺) y potasio (K⁺) a través de la membrana, cuando está abierto. Esto da lugar a una inhibición de la corriente funny de entrada, que se activa especialmente a potenciales de membrana hiperpolarizados.

Mediante la inhibición selectiva de la corriente funny, se produce una reducción de la pendiente de la despolarización diastólica del potencial de acción del marcapasos y un aumento de la duración de la diástole, sin que se alteren otras fases del potencial de acción. Esto da lugar a una reducción de la frecuencia cardíaca.

A diferencia de los betabloqueantes, la ivabradina no inhibe la contractilidad miocárdica ni la conducción intracardiaca (9).

Causa una reducción dosis-dependiente de la frecuencia cardíaca y, como consecuencia de su mecanismo de acción específico, puede hacerlo sin afectar al inotropismo cardíaco ni a la resistencia vascular sistémica.

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clase II a IV de la NYHA), una fracción de eyección reducida ($\leq 35\%$) y un ritmo sinusal con una frecuencia de 70 latidos por minuto o superior, la ivabradina mejora los síntomas y la fracción de eyección y reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (pero no la mortalidad) cuando se añade a un IECA (o un ARA o, presumiblemente, un IRAN), un β -bloqueante, y un antagonista del receptor mineralocorticoide (10).

La ivabradina debería considerarse en pacientes con síntomas persistentes (clase II a IV de la NYHA) a pesar del tratamiento con un diurético y otras terapias que modifiquen la enfermedad (IECA [o ARA o IRAN], un β -bloqueante y un antagonista del receptor mineralocorticoide), y que se encuentren en ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca de 70 latidos por minuto o más.

La ivabradina no es un sustituto para un β -bloqueante y no es efectivo en la fibrilación auricular (10).

En el estudio BEAUTIFUL (Evaluación de morbimortalidad del inhibidor de If ivabradina en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda), más de 10.000 pacientes con enfermedad coronaria estable y FEVI inferior al 40% fueron aleatorizados para recibir ivabradina o placebo además de la terapia médica de base adecuada. La frecuencia cardíaca en el grupo de ivabradina se redujo en una media de 6 latidos por minuto a los 12 meses.

Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a muerte cardiovascular, hospitalización por infarto de miocardio u hospitalización por empeoramiento de la IC. En el análisis de subgrupos de pacientes con frecuencia cardíaca mayor o igual a 70 latidos por minuto, la ivabradina se asoció con reducciones significativas en las hospitalizaciones por infartos de miocardio fatales y no fatales y la necesidad de revascularización coronaria (11).

SHIFT fue un ensayo histórico que demostró la importancia del control de la frecuencia cardíaca en la insuficiencia cardíaca crónica con el nuevo agente ivabradina.

Sin embargo, hubo críticas significativas e importantes del estudio. Aunque incluso las dosis bajas son beneficiosas, el beneficio máximo de los betabloqueantes depende de la dosis, y se ha cuestionado si los pacientes en SHIFT estaban realmente en la terapia máxima de betabloqueantes (12).

La ivabradina está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, hipotensión (presión arterial [PA] $<90/50$ mm Hg), bradicardia basal (frecuencia cardíaca <60 lpm), insuficiencia hepática grave y dependencia de marcapasos; también está contraindicado en pacientes con alteraciones del ritmo como síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular o bloqueo auriculoventricular (AV) de tercer grado, a menos que esté presente un marcapasos a demanda en funcionamiento (9).

El estudio SIGNIFY evaluó los beneficios sobre la morbilidad-mortalidad de la Ivabradina en pacientes con enfermedad arterial coronaria. En este ensayo, más de 19.000 pacientes con enfermedad arterial coronaria estable sin insuficiencia cardíaca clínica y frecuencia cardíaca mayor o igual a 70 latidos por minuto fueron aleatorizados para recibir ivabradina o placebo.

A pesar de la reducción significativa de la frecuencia cardíaca en el grupo de ivabradina, durante una mediana de seguimiento de 28 meses, no se observaron beneficios en el resultado compuesto primario de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal (13).

RECOMENDACIÓN CLAVE

La ivabradina se recomienda en pacientes sintomáticos con FEVI reducida, frecuencia cardíaca mayor a 70 latidos por minuto con nivel de evidencia IIA. Además, se puede usar como alternativa en pacientes que no toleran o tienen contraindicación para uso de beta bloqueadores.

Reducen el riesgo de hospitalización por falla cardíaca o muerte cardiovascular (1).

CONCLUSIONES

La insuficiencia cardíaca es un síndrome heterogéneo con varios mecanismos fisiopatológicos, algunos aún desconocidos. El manejo farmacológico está en un proceso de evolución continua y es deber del clínico mantenerse actualizado para proporcionar a su paciente el mayor beneficio posible.

*Ver Tabla 1. Dosis recomendadas.

No existe el medicamento perfecto, cada tratamiento debe ser prescrito bajo un análisis y enfoque individualizado, procurando la mayor adherencia y baja aparición de eventos adversos.

La prevención primaria y las medidas no farmacológicas son y serán las mejores herramientas en la gestión del riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS:

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;1-128.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>
- Nassif ME, Windsor S, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2019 Oct 1;140(18).
- Packer M, Butler J, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Zeller C, et al. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020 Dec 1;22(12):2393-8.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409077>
- Tamargo J. Development of new drugs for treatment of heart failure (adventures, disasters and joys). *Anales Rnfm*. 2021;138(138(01)):44-51.
- Paul W. Armstrong MD, Burkert Pieske MD, Kevin J. Anstrom PhD, Justin Ezekowitz MB, BCh, Adrian F. Hernandez MD, Javed Butler MD, MPH, MBA, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Vol. 160, *New England Journal of Medicine*. Deutscher Apotheker Verlag; 2020.
- Ponikowski P, Alemayehu W, Oto A, Bahit MC, Noori E, Patel MJ, et al. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *European Journal of Heart Failure*. 2021 Aug 1;23(8):1300-12.
- Dodd K, Lampert BC. The Use and Indication of Ivabradine in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018 Oct;14(4):493-500. doi: 10.1016/j.hfc.2018.06.001. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30266358.
- McMurray, J. J. V., & Pfeffer, M. A. (2021). Insuficiencia cardíaca: abordaje y pronóstico [Libro electrónico]. En Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna (26.a ed., pp. 283-299). Elsevier.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep. doi: 10.1016/S0140-6736(08)31869-9.
- Teerlink JR. Ivabradine in heart failure—no paradigm SHIFT.yet. *Lancet* 2010;376(9744):847-9.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(12):1091-9.

FARMACO	DOSIS INICIALES	DOSIS OBJETIVO
SACUVITRIL/VALSARTAN	49/51 mg (2 veces al día)	97/103 mg (2 veces al día)
DAPAGLIFOZINA	10 mg (1 vez al día)	10 mg (una vez al día)
EMPAGLIFOZINA	10 mg (1 vez al día)	10 mg (1 vez al día)
VERICIGUAT	2.5 mg (una vez al día)	10 mg (1 vez al día)
IVABRADINA	5 mg (2 veces al día)	7.5 mg (dos veces al día)