



REVISIÓN

Sacubitrilo / Valsartán: a jump of quality in the treatment of the heart inadequacy

Sacubitrilo/ Valsartán: un salto de calidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta¹ , Ariagna Albert Victorero² , Iraida Aguilar Cuba¹ , Dianelys Careaga Valido¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Policlínico Universitario “Raúl Sánchez Rodríguez”. Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Hospital Clínico Quirúrgico “Dr. León Cuervo Rubio”. Pinar del Río, Cuba.

Citar como: Montes de Oca Zubizarreta SL, Victorero AA, Aguilar Cuba I, Careaga Valido D. Sacubitrilo / Valsartán: a jump of quality in the treatment of the heart inadequacy. Health Leadership and Quality of Life. 2024; 3:.668. <https://doi.org/10.56294/hl2024.668>

Enviado: 18-06-2024

Revisado: 05-09-2024

Aceptado: 06-12-2024

Publicado: 07-12-2024

Editor: PhD. Prof. Neela Satheesh 

Autor de correspondencia: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta 

ABSTRACT

Introduction: advances in the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases have been relevant, producing significant reductions in mortality rates; this has not been the case with heart failure; the high rates of hospitalization, disability, morbidity and mortality that it produces, led to the need to develop new drugs, the result of which was the development of Sacubitril / Valsartan, a drug that inhibits the renin-angiotensin-aldosterone system, and delays the degradation of natriuretic peptides. The results of several studies led to its inclusion in the basic pillars for the treatment of insufficiency as of 2021.

Method: a search was carried out in several bibliographic databases, reviewing the clinical studies published on the use of the drug.

Results: PARADIGM-HF was the first trial that showed its benefits, with a significant reduction in mortality and hospitalizations; other publications have confirmed its effectiveness, safety, tolerance and improvement of functional and renal capacity.

Conclusions: the weight of evidence accumulated with the use of Sacubitril / Valsartan is incontrovertible and its introduction in clinical practice will consolidate its indication in treatment protocols, which will imply a revolutionary change in prognosis and with it the longed-for reduction in mortality and hospital admission.

Keywords: Heart Failure; Left Ventricular Ejection Fraction; Neprilysin Inhibitor; Angiotensin Receptor; Randomized Clinical Studies.

RESUMEN

Introducción: los avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares han sido relevantes, produciéndose reducciones significativas de las tasas de mortalidad; no ha ocurrido así con la insuficiencia cardíaca; los altos índices de hospitalización, invalidez, morbilidad, mortalidad que produce, llevó a la necesidad de desarrollar nuevos fármacos, fruto de esto fue la obtención de Sacubitrilo / Valsartán, medicamento que inhibe sistema renina-angiotensina-aldosterona, y retrasa la degradación de los péptidos natriuréticos. Los resultados de varios estudios llevaron a que desde el año 2021 fuera incluido en los pilares básicos para el tratamiento de la insuficiencia.

Método: se realizó una búsqueda en varias bases de datos bibliográficas, revisando los estudios clínicos publicados sobre el uso del medicamento.

Resultados: el PARADIGM-HF fue el primer ensayo, que mostró sus beneficios, con reducción significativa de la mortalidad y las hospitalizaciones; otras publicaciones han confirmado su efectividad, seguridad, tolerancia y mejoría de la capacidad funcional y renal.

Conclusiones: el peso de la evidencia acumulada, con el uso de Sacubitrilo / Valsartán es incontrastable y su introducción en la práctica clínica, irá consolidando su indicación en los protocolos de tratamiento, que implicará un revolucionario cambio en el pronóstico y con ello la tan anhelada reducción de la mortalidad y el ingreso hospitalario.

Palabras clave: Insuficiencia Cardíaca; Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; Inhibidor de la Neprilisina; Receptor de Angiotensina; Estudios Clínicos Aleatorios.

INTRODUCCIÓN

Los avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en las últimas décadas, han sido relevantes, produciéndose reducciones significativas de las tasas de mortalidad;⁽¹⁾ no ha ocurrido así con la insuficiencia cardíaca (IC), que no ha logrado disminuir los altos índices de hospitalización, invalidez, morbilidad, mortalidad y excesivos costos que produce para el sistema de salud, teniendo una progresiva evolución hacia una enfermedad terminal y la muerte, por lo que se considera una afección de riesgo extremadamente alto con un pronóstico similar al del cáncer.⁽²⁾ Se estima que la prevalencia es de aproximadamente 1-2 % en países desarrollados, aumentando su incidencia con la edad y con la presencia de comorbilidades; debido al envejecimiento de la población y a la mejoría en la supervivencia de las cardiopatías en general y de la cardiopatía isquémica en particular. La supervivencia y la mortalidad ajustada a la edad ha tenido incrementos progresivos, alcanzando el 10 % de la población mayor de 70 años, valor que llega, en algunos países, hasta el 16 % después de los 80 años.⁽³⁾ Las tasas de mortalidad al año en sujetos con insuficiencia cardíaca crónica se estiman en un 7 %, que puede llegar hasta el 50 % a los 5 años, y las de pacientes hospitalizados llegan hasta un 17 %. En un informe de tendencias de mortalidad en EUA, del año 2000 al 2014, la tasa de muertes, ajustada por edad, aumentó en los años 2013 y 2014 a 83,4 % y 84 % respectivamente.⁽⁴⁾

Los altos costos asociados con la atención hospitalaria amenazan con duplicar el gasto en la atención a esta enfermedad para el año 2030,^(5,6) lo que unido a la alta prevalencia y la no reducción efectiva de la mortalidad, llevó a la necesidad de desarrollar nuevos fármacos que actuaran sobre mecanismos diferentes para contrarrestar los procesos fisiopatológicos implicados en la progresión de uno de los síndromes cardiovasculares a los que se ha prestado mayor atención en los últimos años,⁽⁷⁾ fruto de esto fue la obtención en el año 2013, por la empresa farmacéutica Novartis, del Sacubitrilo/Valsartán (SAC/VAL), que salió al mercado con el nombre comercial de Entresto, medicamento dual que agrega a la importante inhibición del sistema renina angiotensina, otra nueva vía fisiopatológica, la del retraso en la degradación de los péptidos natriuréticos(PN); los resultados positivos de varios estudios clínicos aleatorios (ECA) llevaron a que desde el año 2021 este medicamento fuera incluido en "los 4 pilares" para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida(IC-FEr), de las Directrices de la Sociedad Europea de Cardiología,⁽⁹⁾ el Colegio Americano de Cardiología,(ACC)⁽¹⁰⁾ y la American Heart Associated (AHA)⁽¹¹⁾ y con ello se inició un salto de calidad en la reducción de los aspectos básicos de efectividad de cualquier medicamento como la mortalidad, la tasa de reingresos y la mejoría en la calidad de vida.⁽¹²⁾

MÉTODO

Se realizó una búsqueda en varias bases de datos bibliográficas, como PubMed (disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scielo/Biblioteca virtual de salud (disponible en <http://www.scielo.cl/>), Biblioteca Cochrane Plus: (disponible en <http://www.biblioteca-cochrane.com>), Medlineplus(disponible en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/>) y Evidence-Based Medicine Updates, revisando los estudios clínicos publicados a partir de la aprobación de Sacubitrilo/ Valsartán en el año 2014 para su uso clínico.

DESARROLLO

El sistema de PN se activa en los pacientes con IC por la sobrecarga de volumen y la dilatación ventricular. El SAC/VAL tiene una acción doble: bloqueo selectivo del receptor AT₁ por el Valsartán, inhibiéndose los efectos perjudiciales del sistema-renina-angiotensina -aldosterona, y por otra parte al inhibir la neprilisina (una de las 4 endopeptidasas neutras) se ralentiza la degradación de los PN, aumentando la natriuresis y la relajación miocárdica, además poseen efectos antiinflamatorios y anti- proliferativos que podrían reducir o incluso prevenir la remodelación cardíaca, fenómeno que se conoce como remodelado cardíaco inverso,⁽¹³⁾ por lo tanto, impedir su degradación es de gran importancia para evitar la progresión de la IC-FEr, por otra parte, la neprilisina también degrada la angiotensina II, por lo que su inhibición produce un aumento de la misma, por ello, sacubitrilo por sí mismo no es útil y su efecto beneficioso sólo se puede aprovechar si al mismo tiempo se inhibe el sistema-renina-angiotensina-aldosterona, por eso, los dos medicamentos se administran en un mismo comprimido.

El PARADIGM-HF fue el primer estudio clínico aleatorio(ECA), que evaluó este medicamento,⁽¹⁴⁾ incluyó más de 8000 pacientes, que por el tamaño de la muestra, representa el estudio de intervención en IC más numeroso publicado hasta el presente, y que no tuvo grupo placebo, sino que se propuso demostrar la superioridad sobre un ícono terapéutico de la IC-FEr, como es enalapril, que ya había demostrado hace más de 30 años en los ECA CONSENSUS y SOLVD,^(15,16) una disminución efectiva de la mortalidad y el índice de hospitalizaciones. SAC/VAL demostró superioridad contra enalapril, se redujo la variable hospitalización en un 2,8 %, mejoró la supervivencia, con una significativa reducción de la mortalidad del 3,2 %, y una reducción de la variable combinada en un 4,7 %; el resultado más impactante fue la reducción de la mortalidad global del 16 %. Al principio existieron dudas sobre su aplicabilidad en la vida real, por ser un estudio único, sin embargo, desde el punto de vista estadístico, la probabilidad estadística que se obtuvo, equivalía a 4 estudios con similar resultado, por lo que la posibilidad de que el resultado del PARADIGM HF fuera azaroso era menor a 1 en un millón.⁽¹⁷⁾ El ensayo se interrumpió prematuramente, debido a que se había superado el límite para un claro beneficio.

Los resultados obtenidos motivaron la aprobación para su uso por la US Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) (7 de julio y 24 de septiembre de 2015 respectivamente).^(18,19)

Con motivo del quinto aniversario de la publicación del ensayo PARADIGM-H, se publicó en la revista JAAC un artículo que resume los beneficios del uso de SAC/VAL en la IC-FEr, mediante un análisis exhaustivo del PARADIGM-HF, que demuestra a través de análisis posteriores que los beneficios se mantuvieron independientemente de la edad, etiología, FEVI y situación clínica basal.⁽²⁰⁾

Una comunicación de JAMA Cardiology, consideró que más del 84 % de los pacientes con IC-FEr de los EE.UU. podrían ser tratados con SAC/VAL, estimando que podría prevenir 28484 muertes por año.⁽²¹⁾

Un subanálisis del PARADIGM HF se realizó para medir la eficacia SAC/VAL versus enalapril en dosis inferiores, (teniendo en cuenta que muchos pacientes no alcanzaron la dosis objetivo en este estudio) en esta investigación, se caracterizó a los pacientes que recibieron dosis máximas del medicamento o enalapril versus aquellos que utilizaron dosis reducidas, se logró demostrar su eficacia en participantes que incluso utilizaban dosis más bajas.⁽²²⁾

En un estudio del año 2017 en el Hospital de Torre Vieja, España, tras 2,3 meses de administración de SAC/VAL la clase funcional de la New York Heart Associated (NYHA) mejoró en el 73 % de los pacientes y hubo una reducción en los ingresos (pasando de 18 a 2).⁽²³⁾

Ante la preocupación que existía por la posible hipotensión secundaria al SAC/VAL, se realizó un estudio derivado del PARADIGM-HF que incluyó dos grupos, a uno se le asignó dosis máxima del medicamento y al otro, enalapril, concluyó que los pacientes con presión arterial baja, podrían beneficiarse del uso de SAC/VAL, a expensas de efectos adversos como la hipotensión.⁽²⁴⁾

En JACC Heart Fail,⁽²⁵⁾ se publicó un sub-estudio del PARADIGM-HF, que evaluó el impacto de SAC/VAL en la función renal (aspecto importante teniendo en cuenta que el síndrome cardiorrenal es muy frecuente en estos pacientes), durante el seguimiento, el descenso de la tasa de filtrado glomerular fue superior en casi 3 puntos porcentuales en el grupo de SAC/VAL con respecto a enalapril, demostrando un aumento del efecto nefroprotector. Sobre este mismo aspecto, un estudio realizado en 2019 en dos hospitales en Taiwán, incluyó 805 pacientes con insuficiencia renal bajo tratamiento renal sustitutivo, se inició tratamiento con SAC/VAL en un grupo de pacientes, mientras que el grupo control continuó su tratamiento habitual; tras 1 año de seguimiento se realizó ecocardiograma en el que se evaluaron 15 parámetros ecocardiográficos, en el grupo de SAC/VAL se observó una mejoría significativa de la FEVI, y de variables que miden disfunción sistólica, diastólica y de remodelado inverso.⁽²⁶⁾ Otro estudio más reciente publicado en el año 2024, de gran importancia, teniendo en cuenta que el PARADIGM-HF excluyó a pacientes con TFG < 30 ml/min/1,73 m² y a aquellos en hemodiálisis; en este se utilizó la clasificación KDIGO para una valoración exhaustiva de los pacientes con enfermedad renal crónica; concluyó que el medicamento muestra efectos protectores a nivel cardiovascular y renal en todo el espectro de pacientes con enfermedad renal crónica y que es un fármaco seguro a iniciar incluso en aquellos considerados de alto o muy riesgo renal.⁽²⁷⁾

En junio del año 2018,⁽²⁸⁾ se publicó un sub-análisis del PARADIGM-HF, en el que se evaluaba los efectos de SAC/VAL en las actividades físicas y sociales en pacientes con IC-FEr, durante el seguimiento, se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud; los que recibieron SAC/VAL tuvieron puntajes mejores en la mayoría de las actividades físicas y sociales a los 8 meses y durante 36 meses en comparación con los que recibieron enalapril. Los resultados de esta investigación resultan interesantes por abordar un aspecto clave en la práctica clínica como es la mejoría funcional de los pacientes, y parece claro que este nuevo medicamento, también tiene un impacto importante.

En un estudio de tipo observacional y cohorte retrospectivo, se analizaron las historias clínicas de 56 pacientes que recibieron tratamiento con SAC/VAL en la Clínica de Falla Cardíaca de la Fundación Santa Fe de Bogotá,⁽²⁹⁾ al finalizar el seguimiento la clase funcional mejoró en el 57 %, de igual manera, la mejoría no solo fue clínica sino también en la FEVI, ya que el parámetro pasó de tener una media de 31 % al 40 %,

hallazgo positivo teniendo en cuenta que está demostrado que los pacientes con FEVI recuperada tienen mejor pronóstico a largo plazo.

El PROVE-HF,⁽³⁰⁾ un ECA realizado entre 2016 y 2018, en los Estados Unidos, tenía el objetivo de dilucidar si existía correlación entre los niveles de PN, la FEVI, y otros parámetros ecocardiográficos, la reducción de los niveles de PN fue débil, pero hubo mejoría significativa de la FEVI de un 9,4 %.

PARAGON-HF,⁽³¹⁾ fue el primer estudio que valoró el uso del SAC/VAL en pacientes con FEVI conservada o levemente reducida, sin lograr demostrar beneficio en cuanto a hospitalización por IC o muerte en este subgrupo de pacientes. En este contexto surge el PARAGLIDE-HF, un estudio que comparó la eficacia y seguridad del medicamento en comparación con valsartán en pacientes con FEVI conservada o levemente reducida en los primeros 30 días tras ingreso, se objetivó una reducción en las cifras de PN (que fue el objetivo primario), además de menor deterioro de función renal.⁽³²⁾

Un grupo de autores de diversas nacionalidades publicaron en noviembre del 2019, una revisión que se ocupó de analizar los efectos del SAC/VAL en la insuficiencia cardíaca, se combinaron datos de más de 13000 pacientes de los ensayos PARADIGM-HF y PARAGON-HF, como conclusiones los autores subrayan que los efectos terapéuticos del medicamento en comparación con un IECA solo, varían según la FEVI, con beneficios para la hospitalización, que parecen extenderse a pacientes con FEVI levemente reducidas.⁽³³⁾

PIONEER-HF, ECA de más de 800 pacientes, fue el primer ensayo clínico que incluyó a pacientes con IC de novo, demostró el beneficio del SAC/VAL en los pacientes con IC de debut, tanto en aquellos sin tratamiento previo de IECA/ARA-II, como los que ya usaban estos fármacos.⁽³⁴⁾

El ensayo clínico TRANSITION,⁽³⁵⁾ incluyó el mayor número de pacientes ingresados (991) y comparó el inicio hospitalario de SAC/VAL con el inicio ambulatorio. Entre los resultados más importantes se destaca que los pacientes con IC de novo (en comparación con el grupo de IC previa) alcanzaron y toleraron con más frecuencia la dosis objetivo, además de menos reingresos, y reafirmó un criterio generalizado en medicina, de que, el inicio de tratamientos farmacológicos a largo plazo durante la hospitalización por un evento agudo, mejora la adherencia al tratamiento.

Partiendo de la duda sobre si este fármaco podría prevenir el desarrollo de falla cardíaca y muerte cardiovascular después de un infarto de miocardio(IAM) en comparación con IECA, se desarrolló el estudio PARADISE-MI,⁽³⁶⁾ presentado en un Congreso Anual del American College of Cardiology, que tuvo como objetivo determinar si SAC/VAL sería superior a ramipril en reducir el desenlace compuesto de hospitalizaciones por IC, muerte cardiovascular o desarrollo de IC en pacientes con IAM, el ensayo encontró que el fármaco fue bien tolerado, tuvo un perfil de seguridad favorable y se asoció con una tendencia hacia la mejoría en los criterios de valoración secundarios. La demostración de que tiene un perfil de seguridad adecuado deja la puerta abierta para que los médicos se sientan seguros en el momento de prescribirlo.

Un registro retrospectivo de pacientes ambulatorios tratados con SAC/VAL (en un centro de tercer nivel entre 2016 y 2020), confirmó en sus resultados que sustituir los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina por SAC/VAL se asociaba con una mejoría significativa de la función ventricular (el 28,2 % mejoró la FEVI), y otro aspecto importantísimo es que permitió al 63,3 % abandonar la indicación de dispositivos en prevención primaria.⁽³⁷⁾

La evidencia abrumadora publicada hasta la fecha, permitió la incorporación de SAC/VAL a las guías de tratamiento de IC de las Sociedad Europea de Cardiología y de la American Heart Association del año 2020 y 2022 respectivamente, en sustitución de IECA/ARA II con grado de recomendación clase I y nivel de evidencia B.^(38,39)

En Cuba, a pesar de no estar incorporado al cuadro básico de medicamentos, es importante su conocimiento teniendo en cuenta la presencia de médicos en múltiples países, que les permitirá mejorar la atención a estos pacientes.

CONCLUSIONES

El peso de la evidencia acumulada, hasta el año en curso, con el uso de Sacubitrilo/Valsartán es incontestable y su introducción en la práctica clínica, irá consolidando su indicación en los protocolos de tratamiento, lo que, unido a su seguridad y tolerancia, implicará un revolucionario cambio en el pronóstico y con ello la tan anhelada reducción de la mortalidad y el ingreso hospitalario de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greene SJ, Ayodele I, Pierce JB, Khan MS, Lewsey SC, Yancy CW, Alhanti B, Van Spall HGC, Allen LA, Fonarow GC. Elegibilidad y beneficios proyectados del inicio rápido de la terapia médica cuádruple para la insuficiencia cardíaca recién diagnosticada. JACC Heart Fail. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177924002440?via%3Dihub>

2. C Mozzini, M Pagani. Los caballeros de la insuficiencia cardíaca. Cur Prob Cardiol 2023; 48: 101

3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Estadísticas de enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares: actualización pre de 2022: un informe de la Asociación Estadounidense del Corazón. *Circulación*. 2022; 145:e153-e639.
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141:139-596.
5. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Abrigos AJS. Carga global de insuficiencia cardíaca: una revisión exhaustiva y actualizada de la epidemiología. *Cardiovasc Res* 2023; 118: 3272-87.
6. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Carga de la insuficiencia cardíaca y causas subyacentes en 195 países y territorios entre 1990 y 2017. *Eur J Prevent Cardiol*. 2021; 28:1682-1690.
7. Directrices médicas rápidas e intensivas dirigidas por pautas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: cinco principios básicos. *Circulation* 2024 ;150:422-424. DOI: 10.1161/Circulation.AHA.124.070228.
8. Keshavani S, Shah S, Ayodele I, Chiswell K, Alhanti B, Allen LA, et al. Distintas vías fisiopatológicas en mujeres y hombres con insuficiencia cardíaca. *Eur J Heart Fail* 2022; 24:1532-1544. doi:10.1002/ejhf.2534
9. McDonald TA, Metra N, Adamo M, et al. Actualización centrada en 2023 de las directrices ESC del 2021 para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia aguda y crónica. *Eur Heart J*. 2023; 44:3627-3639.
10. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, Motiwala SR, Oliveros E, Walsh MN, Wasserman A, Yancy CW, Youmans QR. 2024 Vía de decisión por consenso de expertos del ACC para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: un informe del Comité de Supervisión del Conjunto de Soluciones del Colegio Americano de Cardiología. *J Am Coll Cardiol* 2024;83 (15):1444-1488.
11. Paul A. Heidenreich, Biykem Bozkurt, David Aguilar, Larry A. Allen, Joni J. Byun, Monica M. Colvin, Anita Deswal, Mark H. Drazner, Shannon M. Dunlay, Linda R. Evers, James C. Fang, Savitri E. Fedson, Gregg C. Fonarow, Salim S. Hayek, Adrian F. Hernandez, Prateeti Khazanie, Michelle M. Kittleson, Christopher S. Lee, Mark S. Link, Carmelo A. Milano, Lorraine C. Nnacheta, Alexander T. Sandhu, Lynne Warner Stevenson, Orly Vardeny, Amanda R. Vest, and Clyde W. Yancy. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar 24: S0735-1097(21)08394-7.
12. Sánchez M, Manito N. Sacubitrilo/Valsartán: un cambio de paradigma en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. *SEC Monogr*. 2017; 5(2):1-6.
13. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Seguridad, tolerabilidad y eficacia del aumento de la dosis de terapias médicas dirigidas por las directrices para la insuficiencia cardíaca aguda (STRONG-HF): un ensayo multinacional, abierto y aleatorizado. *Lanceta*. 2022; 400:1938-1952.
14. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, et al, for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in Heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004
15. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-1435.
16. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992; 327:685-91.

17. Pocock SJ, McMurray JJV, Collier TJ. Making sense of statistics in clinical trial reports: part 1 of a 4-part series on statistics for clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66:2536-49.
18. U.S. Food and Drug Administration. ENTRESTO (sacubitril and valsartan). Highlights of prescribing information [Consultado 12 diciembre 2024] Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf.
19. European Medicines Agency. Assessment report. Entresto. Procedure No. EMEA/H/C/004062/0000 [Consultado 12 diciembre 2022]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf.
20. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, et al. Sacubitril/valsartan: neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* 2020 Oct; 8(10):800-810. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.020.
21. Schwinger R.H.G. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021; 11(1): 263-276. DOI: 10.21037/cdt-20-302.
22. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, Teerlink JR, Desai AS, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJ, Solomon SD. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *European Journal of Heart Failure.* 2016; 18(10):1228-34.
23. Casasnovas P, González L, Blázquez J, Chochowski P, Mirete C, Guillamón A, de Diego C, Corcoles J. Impacto del tratamiento con sacubitrilo-valsartán en pacientes con ICC con FEVI deprimida. *Rev Clin Esp.* 2017; 217 (Espec Congr):522.
24. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Swedberg K, Zile MR, Packer M, McMurray JJ. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *European Heart Journal.* 2017; 38(15):1132-43.
25. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018; Apr 5: 1779--2213.
26. Niu CY, Yang SF, Ou SM, Wu CH, Huang PH, Hung CL, Lin CC, Li SY. Sacubitril/valsartan in patients with heart failure and concomitant end-stage kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2022 Sep 20; 11(18):e026407.
27. Safia Chatur, Brendon L. Neuen, Brian L. Claggett, Iris E. Beldhuis, Finnian R. Mc Causland, Akshay S. Desai, Jean L. Rouleau, Michael R. Zile, Martin P. Lefkowitz, Milton Packer, John J.V. McMurray, Scott D. Solomon J. Effects of sacubitril/valsartan across the spectrum of renal impairment in patients with heart failure *Am Coll Cardiol.* 2024 Jun, 83 (22) 2148-2159.
28. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, Desai AS, Packer M, Zile MR, Swedberg K, Rouleau JL, Shi VC, Lefkowitz MP, Katova T, McMurray JJV, Solomon SD. Effects of Sacubitril/Valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: A secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(6):498-505.
29. Morales-Parra MP, Salazar-Niño JF, Caycedo-González LA, González-Torres DV, Jaramillo-Jaramillo M, Buitrago-Sandoval AF, González-Robledo G. Experiencia con sacubitril/valsartán en una clínica de falla cardíaca. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2019; 27(1): 7-12.
30. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, Camacho A, Piña IL, Rocha RA, Shah AM, Williamson KM, Solomon SD. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment with Cardiac Structure and Function in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA.* 2019; 2: 1-11.
31. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS y col. Estimación de los beneficios de por vida de las terapias farmacológicas integrales que modifican la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: un análisis comparativo de tres ensayos controlados aleatorios. *Lanceta.* 2020; 396:121-128.

32. Robert J. Mentz, MD Jonathan H. Ward, PharmD Adrian F. Hernandez, MD, MHS Serge Lepage, MD David A. Morrow, MD, MPH Samiha Sarwat, PhD Kavita Sharma, MD Randall C. Starling, MD, MPH Eric J. Velazquez, MD Kristin M. Williamson, PharmD Akshay S. Desai, MD, MPH Shelley Zieroth, MD Scott D. Solomon, MD Eugene Braunwald. Angiotensin-neprilysin inhibition in patients with mildly reduced or preserved ejection fraction and worsening heart failure. PARAGLIDE-HF Investigators. J Am Coll Cardiol. 2023; 0 (0).

33. Scott D Solomon, Muthiah Vaduganathan, Brian L Claggett, Milton Packer, Michael Zile, Karl Swedberg, Jean Rouleau, Marc A Pfeffer, Akshay Desai, Lars H Lund, Lars Koeber, Inder Anand, Nancy K Sweitzer, Gerard Linssen, Bela Merkely, Juan Luis Arango, Dragos Vinereanu, Chen-Huan Chen, Michele Senni, Antonio Sibulo, Sergey Boytsov, Victor Shi, Adel Rizkala, Martin Lefkowitz, John J V McMurray. Sacubitril/Valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. Circulation. 2019; Nov 17.

34. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. PIONEER-HF investigators. N Engl J Med 2019; 380: 539-48.

35. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte K, Kobalava Z, Fonseca C, Gonçalvesova E, Cavusoglu Y, Fernández A, Chaabán D, Bohmer E, Pouleur AN, Müller C, Tribouilloy C, Lonn E, Buraiki J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noé A, Schwende H, Bao W, Butilina D, Domingo Pascual DM, Witte K.K., TRANSITION Investigators, et al. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalization for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (de novo) heart failure: a subgroup analysis of the TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2020 Feb; 22(2):303-12.

36. Jering KS, Claggett B, Pfeffer MA, Granger C, Køber L, Lewis EF, Maggioni AP, Mann D, McMurray JV, Rouleau JL, Scott D Solomon SD, Steg PG, Van der Meer P, Wernsing M, Carter K, Guo W, Zhou Y, Lefkowitz M, Gong J, Wang Y, Merkely B, Macin SM, Shah U, Nicolau JC, Braunwald E. Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics. Eur J Heart Fail. 2021 Jun; 23(6):1040-48.

37. Palacios Castello C, Grande Trillo A, González de la Portilla-Concha C, Sainz Hidalgo I, Gómez Moreno S, Sánchez Brotons J, Sayago Silva I, Delgado Ariza A, Barón-Esquivias G. Sacubitrilo-valsartán: 5 años de experiencia clínica en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca. Cardiol Clin. 2023;58(1):16-24(enero-marzo2023). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.04.006>

38. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2021).

39. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. Guía AHA/ACC/HFSA de 2022 para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: un informe del Colegio Americano de Cardiología Comité Conjunto de Clínica de la Asociación Estadounidense del Corazón. Directrices de práctica científica. J. Am Coll Cardiol. 2022; 79: 263-421.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero, Iraida Aguilar Cuba, Dianelys Careaga Valido.

Curación de datos: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero, Iraida Aguilar Cuba, Dianelys Careaga Valido.

Análisis formal: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero, Iraida Aguilar Cuba, Dianelys Careaga Valido.

Investigación: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero, Iraida Aguilar Cuba, Dianelys Careaga Valido.

Metodología: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero, Iraida Aguilar Cuba, Dianelys Careaga Valido.

Administración del proyecto: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta.

Recursos: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero.

Supervisión: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero, Iraida Aguilar Cuba, Dianelys Careaga Valido.

Validación: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero, Iraida Aguilar Cuba, Dianelys Careaga Valido.

Visualización: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero, Iraida Aguilar Cuba, Dianelys Careaga Valido.

Redacción - borrador original: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero, Iraida Aguilar Cuba, Dianelys Careaga Valido.

Redacción - revisión y edición: Sergio Luis Montes de Oca Zubizarreta, Ariagna Albert Victorero, Iraida Aguilar Cuba, Dianelys Careaga Valido.