

Efecto del Sacubitril / Valsartan sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas utilizadas para el control de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVIr) de los pacientes activos del Programa de Insuficiencia Cardíaca (PIC) del Hospital Clínica Bíblica

Speranza-Sánchez M.¹, Díaz-Madriz J.P.², Chaverri-Fernández J.M.³, Zavaleta-Monestel E.⁴, Blanco M.⁵, Román-Mora, A.⁶ & Agüero C.⁶

1. Cardiólogo, Director del Programa de Falla Cardíaca del Hospital Clínica Bíblica.
2. Farmacéutico Clínico. Hospital Clínica Bíblica. San José, Costa Rica.
3. Farmacéutico, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.
4. Farmacéutico. Director Farmacia Hospital Clínica Bíblica. San José, Costa Rica.
5. Enfermera del Programa de Falla Cardíaca del Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica.
6. Médico de Emergencias del Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica.

Recibido 12 de noviembre, 2020. Aceptado 08 de diciembre, 2020

RESUMEN

Introducción y objetivos: La Insuficiencia Cardíaca (IC) es un síndrome frecuente en la población adulta. Sacubitril / Valsartán (S/V) es un tratamiento novedoso para esta patología. El presente estudio pretende analizar el efecto de este medicamento sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas en pacientes con IC con FEVIr. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo de los expedientes de los pacientes del PIC que tuvieran prescrito S/V. De estos, se recopilaron datos basales y de seguimiento de los principales parámetros de relevancia pronóstica, para estos pacientes. Luego se cuantificaron los cambios generados en el tiempo una vez establecido el tratamiento y se hicieron análisis estadísticos para validar si los cambios fueron significativos. **Resultados:** De la totalidad de pacientes del PIC, 27 cumplieron los criterios de inclusión, con una edad promedio de 70 años y en donde 37.0% se encontraron en la dosis meta después de un seguimiento promedio de 16.4 meses. A través del estudio fue posible encontrar una diferencia estadísticamente significativa para el cambio en la FEVI para 17 pacientes ($p=0.016$). En los pacientes en los que se pudo recopilar la información se observó que el NT-proBNP mejoró en un 68.75%, por su parte la caminata de 6 minutos mejoró en un 77.8%. Además, solamente 7.4% de los pacientes empeoraron en su escala funcional NYHA, 7.4% fallecieron y 3.7% sufrieron hospitalización durante el estudio. **Conclusiones:** Basados en los parámetros estudiados y a través de los cambios generados durante el tiempo de seguimiento, fue posible definir una mejoría en los pacientes tras el uso de S/V, asociado también a una baja mortalidad e incidencia de hospitalizaciones.

Palabras Clave: Insuficiencia Cardíaca, Sacubitril-Valsartán, Farmacoterapia, Servicios sanitarios para el adulto mayor

ABSTRACT

Effect of Sacubitril / Valsartan on the clinical, laboratory and echocardiographic variables used for the control of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (LVEFr) in active patients of the Heart Failure Program (HFP) of the Hospital Clínica Bíblica

Introduction and objectives: Heart failure (HF) is a common syndrome in the adult population. Sacubitril /Valsartan (S/V) is a novel treatment for this pathology. This study aims to analyze the effect of this medication on clinical, laboratory and echocardiographic variables in patients with HF and left ventricular eyección fracción reduced (LVEFr). **Methodology:** A retrospective observational study was conducted on patients records who are enrolled in the Heart Failure Program (HFP) and have been prescribed with S/V. For these patients, baseline and follow-up data was collected for relevant parameters. Changes over time were then quantified once the treatment with S/V was initiated, and a

Efecto del Sacubitril / Valsartan sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas utilizadas para el control de la insuficiencia cardíaca ... del Hospital Clínica Bíblica

Speranza-Sánchez M., Díaz-Madriz J.P., Chaverri-Fernández J.M., Zavaleta-Monestel E., Blanco M., Román-Mora, A. & Agüero C.



statistical analysis was conducted to validate whether the changes were significant. **Results:** Of all HFP patients, 27 met the inclusion criteria, with an average age of 70 years and where 37.0% of them were at the target dose after an average follow-up of 16.4 months. Through the study it was possible to find a statistically significant difference in a change for the ejection fraction in 17 patients (p.0.016). In patients with available clinical data, it was observed that NT-proBNP improved by 68.75%, meanwhile the 6-minute walk improved by 77.8%. In addition, only 7.4% of patients worsened their NYHA functional scale, 3.7% were hospitalized and 7.4% died during the time. **Conclusions:** Based on the studied parameters and throughout all the clinical changes during the follow-up time, it was possible to establish an improvement in patients after the S/V therapy, which is also associated with a low hospitalization incidence and a low mortality rate.

Keywords: Heart Failure, Sacubitril-Valsartán, Pharmacotherapy, Health Services for the Elderly.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es una de las afecciones cardiovasculares con más alta morbilidad y mortalidad, es la principal causa de ingreso hospitalario en los Estados Unidos representado costos totales de hasta de 47 mil millones de dólares anuales. Su prevalencia está creciendo rápidamente y consume gran parte de los recursos de salud debido a que se asocia con otras patologías propias de la edad avanzada.^{1,2,3}

En las últimas décadas esta patología se ha manejado con una amplia gama de fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, (IECAs), bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA), beta bloqueadores (BB), bloqueadores de canales de calcio (BCC), diuréticos de asa, antagonistas de receptores de aldosterona (ARA) hidralazina e isosorbide dinitrato y otros tratamientos complementarios como digoxina, anticoagulantes, estatinas y ácidos grasos omega-3. En el 2016, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA por sus siglas en inglés) emitieron una actualización en donde añaden en las guías de tratamiento a la ivabradina, un modulador del nodo sinoatrial y una combinación de un inhibidor de neprilisin y del receptor de angiotensina, Sacubitril / Valsartán. Estos tratamientos se enfocan en mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida previniendo hospitalizaciones y reduciendo la mortalidad.⁴⁻⁶ Particularmente el estudio PARADIGM- HF demostró la superioridad de Sacubitril / Valsartán sobre los IECAs reduciendo el riesgo relativo de muerte y hospitalizaciones en un 20% en pacientes de falla cardíaca con una fracción de eyección reducida.⁷⁻¹⁰

Para monitorizar los parámetros clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca, existen varias herramientas que permiten clasificar o estratificar a los mismos, las más utilizadas son las ofrecidas por el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA por sus siglas en inglés) y el Cuestionario de Miocardiopatía de la Ciudad de Kansas (KCCQ por sus siglas en inglés) que tienen que ver con signos, síntomas y limitaciones funcionales asociadas a la enfermedad.^{4,10}

El abordaje de la enfermedad requiere de un ecocardiograma para evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), además se examinan otros parámetros la

función ventricular como la función diastólica, anomalías estructurales y valores hemodinámicos. Asimismo, se monitorizan biomarcadores como Péptido Natriurético de Tipo-B (BNP) y el Pro-Péptido Natriurético N-Terminal (NT-proBNP), elevadas concentraciones de estos últimos se relacionan con alto riesgo para el paciente ambulatorio significando una peor prognosis, por ello estos péptidos son útiles para tomar decisiones clínicas y ver el progreso de la enfermedad. Los pacientes tratados con Sacubitril / Valsartán tienden a elevar las concentraciones de BNP (por el bloqueo de la Neprilisin) sin que regresen a rangos normales, contrariamente el NT-proBNP usualmente desciende como evidencia de mejoría. Por esto es importante interpretar los valores de estos biomarcadores en el contexto de la terapia farmacológica del momento. Otros parámetros que se monitorizan son la función renal, valores de potasio séricos, presión arterial, angioedema, Troponinas T US, muerte y re-hospitalización.^{5,11}

Al estudiar 40.195 pacientes, un metanálisis reveló que la razón de muerte súbita relacionada a causas cardiovasculares desde 1995 ha bajado un 44 %, lo que afortunadamente demuestra que se ha aprendido a optimizar la terapia farmacológica cada vez más.¹² Esto ha llevado a simular estadísticamente el costo beneficio a largo plazo de terapias novedosas como Sacubitril / Valsartán en pacientes con falla cardíaca con FEVI reducida. Varios estudios similares demuestran que además de reducir las hospitalizaciones y muertes de origen cardiovascular, esta combinación medicamentosa aumenta la esperanza de vida en más de 6 meses con respecto a enalapril y se justifica la inversión para cambiar la terapia en pacientes candidatos. En términos monetarios, en comparación con enalapril (menos de \$ 1 000 anuales) esta terapia fue más costosa (hasta \$5 675 anuales en U.S.A.) aun así hay que considerar los costos ahorrados por la terapia Sacubitril / Valsartán en términos de re-hospitalización y mejoría de síntomas asociados a otras comorbilidades.^{2,13-15}

A pesar de que desde el 2015 Sacubitril / Valsartán se aprobó en Europa y Estados Unidos y se incorporó en las guías de IC del 2016, en la práctica clínica la adopción de esta nueva estrategia ha sido lenta. El principal factor que influye en esto es el precio anual de la terapia y la "estabilidad" clínica de algunos pacientes excluidos en los principales estudios.

Efecto del Sacubitril / Valsartán sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas utilizadas para el control de la insuficiencia cardíaca ... del Hospital Clínica Bíblica

Speranza-Sánchez M., Díaz-Madriz J.P., Chaverri-Fernández J.M., Zavaleta-Monestel E., Blanco M., Román-Mora, A. & Agüero C.



En adición a la reducción de la morbimortalidad, existen estudios que evalúan la evolución de parámetros clínicos y del paciente en el tiempo con la terapia Sacubitril / Valsartán. Al compararse contra enalapril, se encontró que en términos del tiempo promedio el cambio en el NT-proBNP fue más rápido y mayor con la terapia innovadora, con un porcentaje de cambio de 44.7% contra un 25.3% a las 4 semanas respectivamente. Estos cambios se observaron inclusive dentro de la primera semana de tratamiento. Otros marcadores como la concentración de Troponinas T, y BNP han sido estudiados en el tiempo resultando también favorecido el Sacubitril / Valsartán.¹¹ En términos de la medición en el cambio en la Clase NYHA y puntuaciones en el cuestionario KCCQ, se han encontrado diferencias. Al comparar Sacubitril / Valsartán contra Valsartán monoterapia en un período de 8 meses, un 15% de los pacientes mejoraron en este período de tiempo su clasificación NYHA (Sacubitril / Valsartán), además de que una mayor proporción de pacientes también lo hizo en el cuestionario KCCQ (promedio 5 puntos).⁹

El objetivo de la presente investigación es analizar el efecto de la combinación Sacubitril / Valsartan sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas utilizadas para el control de la insuficiencia cardíaca de los pacientes activos del Programa de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Clínica Bíblica (población latinoamericana) tratando de validar la evidencia existente al respecto con otros estudios clínicos semejantes.

METODOLOGÍA

Con el fin de poder dar respuesta a los objetivos planteados se realizó un estudio observacional de corte retrospectivo seleccionando a todos los pacientes pertenecientes al Programa de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Clínica Bíblica (PIC) a los cuales se les había prescrito la combinación Sacubitril / Valsartan (S/V) para el control de su insuficiencia cardíaca (IC) y que al menos tuvieran doce meses de tratamiento continuo con la combinación, esto, adicionalmente de los medicamentos estándar (Basado en la guías de tratamiento internacionales) para el control de la IC; en el período de julio del año 2017 hasta julio 2019.

Para cada paciente se recopilaron los datos basales y se les dió seguimiento a los mismos en el tiempo. Las variables recopiladas incluyeron examen físico, clase funcional de la NYHA, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), datos de laboratorio de interés: NT-proBNP, creatinina sérica (CrS), potasio (K+) y sodio (Na+), puntaje de KCCQ, puntaje de Barthel, mortalidad y hospitalizaciones. Se procedió a valorar los cambios ocurridos en dichas variables en el tiempo. Se realizaron los análisis estadísticos que permitieran validar si los cambios fueron estadísticamente significativos o no, o si existieron tendencias que podrían implicar mejoría en el tiempo.

Efecto del Sacubitril / Valsartan sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas utilizadas para el control de la insuficiencia cardíaca ... del Hospital Clínica Bíblica

Speranza-Sánchez M., Díaz-Madriz J.P., Chaverri-Fernández J.M., Zavaleta-Monestel E., Blanco M., Román-Mora, A. & Agüero C.

RESULTADOS

Del total de pacientes pertenecientes al PIC en el período de estudio un 62.5% utilizaban la combinación S/V (56), de ellos 27 cumplían el tiempo de exposición al tratamiento según los criterios de inclusión establecidos. De los pacientes seleccionados su edad promedio (prom) fue de 70 años (51-94 años) y el tiempo prom dentro del PIC fue de 16.4 meses. Dentro de las principales etiologías posibles para la insuficiencia cardíaca de estos pacientes destacan: Cardiopatía isquémica (48%), Cardiopatía hipertensiva (59%) y Diabetes Mellitus (41%).

En relación con el S/V un 37.0% de los pacientes se encontraban en la dosis meta según sus características, los esquemas de dosis de cada paciente se muestran en la Tabla 1. Además, recibían el resto de medicamentos recomendados para el manejo de la insuficiencia cardíaca según la guías internacionales actuales, como se observa en la Tabla 2.

Tabla 1
Esquemas de dosificación del Sacubitril / Valsartan

Dosis	Total de pacientes
200 mg BID	10 (37.0%)
100 mg BID	5 (18.5%)
50 mg BID	4 (14.8%)
200 mg AM Y 100 mg PM	5 (18.5%)
100 mg AM Y 50 mg PM	2 (7.4%)
50 mg AM Y 100 mg PM	1 (3.7%)

Tabla 2
Tratamientos adicionales para IC

Tratamientos concomitantes	Porcentaje de pacientes
Beta bloqueador	96.4
Diuréticos de asa	81.5
Antialdosterónicos	74.1
Ivabradina	29.6

Después de un seguimiento promedio de 16.4 meses (min: 12 máx: 23), por medio de la prueba estadística T de Student, con un 95% de confianza, se halló una diferencia estadísticamente significativa para el cambio en la fracción de eyección para 17 pacientes de los 27 seleccionados (p 0.016). El comportamiento de los demás parámetros en estudio, desde su condición inicial hasta el control final se muestran en la Tabla 3. No todas las variables contemplan a los 27 pacientes seleccionados, ya que no a todos los pacientes se les recopiló toda la información necesaria para poder realizar el análisis respectivo. En los pacientes en los que se pudo recopilar la información se observó que el NT-proBNP mejoró en un 68.75%, por su parte la caminata a 6 minutos mejoró en



Tabla 3

Comportamiento de los principales parámetros de estudio desde la condición inicial hasta el control final

Variables / n	Basal prom	Final prom	Variables / n	Basal prom	Final prom
Fracción de eyección (%) / 17	28.33	36.89	Sodio /22	138.5	139.1
PA sistólica (mmHg) / 27	115	111	Potasio /22	4.6	4.5
PA diastólica (mmHg) / 27	70	76	Cr sérica/22	1.2	1.3
Índice de Barthel (puntos) / 23	92	93	Test KCCQ / 24	53	56
Caminata 6 minutos (mts) / 18**	407.3	483.8	NT-proBNP * / 16	2 704.6	1 838.1
Frecuencia cardíaca (lpm)/ 27	72	71			

* El NT-proBNP (pg/mL) mejoró en un 68.75% de los pacientes, con una disminución promedio en esta población de 866 pg/mL [8pg/mL – 3839 pg/mL]

** La caminata a 6 minutos mejoró en un 77.8% de los pacientes, con un aumento promedio en esta población de 76.5 mts [407,3 – 483,8].

un 77.8% de los pacientes, con un aumento promedio en esta población de 76,5 metros (mts) (Tabla 3).

Se reportó una tendencia a la disminución en la creatinina sérica (CrS) en un 40% de los casos (n=22). No se registraron desórdenes electrolíticos en los valores de sodio y solo se detectaron 2 casos de hiperkalemia leve. En la Tabla 4 se muestran los cambios en la clase funcional NYHA, en el cual se puede observar que 59.3% de los pacientes mejoraron dentro de su evaluación en esta escala, 33.3% no mostraron cambio y 7.4% empeoraron. Además, por medio del análisis estadístico de la prueba de Wilcoxon se mostró una mejoría en el estadio de la clase funcional, la cual fue estadísticamente significativo (n=27, p <0.001).

Del total de pacientes estudiados hubo una hospitalización de causa no cardíaca (neumonía) y dos pacientes fallecieron, uno por progresión de la IC y otro de forma súbita en su domicilio mientras estaba en el baño (tabla 5).

Tabla 4

Comportamiento de la variación en la clase funcional NYHA

Modificación de la clase funcional NYHA	Pacientes	Cambio
Disminución de una clase	14	NYHA II a NYHA I (9) NYHA III a NYHA II (5)
Disminución de dos clases	1	NYHA IV a NYHA II
Disminución de tres clases	1	NYHA IV a NYHA I
Sin modificaciones	9	NYHA III (1), NYHA II (7) NYHA I (1)
Aumento de una clase	1	NYHA I a NYHA II
Aumento de dos clases	1	NYHA II a NYHA IV

Tabla 5

Hospitalización y mortalidad de pacientes incluidos dentro del estudio.

Variable	Cantidad (%)	Razón (cantidad de eventos)
Hospitalizaciones	1 (3.7)	Hospitalización por complicaciones de co-morbilidades
Fallecimientos	2 (7.4%)	Progresión de ICC (1) Muerte súbita en domicilio (1)

DISCUSIÓN

La presente investigación buscó analizar el efecto de la combinación Sacubitril / Valsartán sobre las variables clínicas y de laboratorio utilizadas para el control de la insuficiencia cardíaca de los pacientes activos del Programa de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Clínica Bíblica tratando de validar la evidencia existente con la experiencia en el ámbito local.

El tratamiento de IC en donde se utiliza S/V ha demostrado beneficios importantes en la reducción de la morbimortalidad de los pacientes¹⁰⁻¹². El tiempo de exposición al fármaco y el poder alcanzar la dosis meta, establecida en los estudios clínicos, que demostró dichos beneficios es importante¹⁰⁻¹². Existe en los pacientes del PIC una ventana de oportunidad en términos de que solo cerca de un 40% de los pacientes se encontraban en la dosis meta y que bien es conocido que para cuantificar cambios clínicos entre mayor tiempo de exposición al fármaco mejores podrán ser los resultados^{1,10}. Es importante recordar que el poder alcanzar la dosis meta se relaciona con la tolerancia al tratamiento y existe una proporción que no puede llegar a la misma.

Se sabe que el impacto favorable en los marcadores de seguimiento de la insuficiencia cardíaca se asocia a eventuales beneficios en el corto y mediano plazo^{11,16,17-20}. Se demostró que una proporción importante manejó cambios estadísticamente significativos en la mejoría de su FEVI, valor asociado a beneficios importantes en la reducción de las complicaciones y sintomatología manifestada por el paciente con IC¹⁷⁻²⁰.

Con respecto a la función renal y las concentraciones de los electrolitos no se cuantificaron cambios importantes en el tiempo, aspecto observado en los resultados de otros estudios similares en donde se valoró el efecto de S/V contra Enalapril^{11,16}.

Los resultados asociados a la mejoría en la clasificación funcional NYHA deberían estar asociados a las mejoras en las actividades diarias recopiladas por el Índice Barthel, el número reducido de pacientes estudiados dificulta la evaluación del comportamiento de éste en relación con las otras

Efecto del Sacubitril / Valsartan sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas utilizadas para el control de la insuficiencia cardíaca ... del Hospital Clínica Bíblica

Speranza-Sánchez M., Díaz-Madriz J.P., Chaverri-Fernández J.M., Zavaleta-Monestel E., Blanco M., Román-Mora, A. & Agüero C.



medicaciones^{1,10,11,17-20}. La combinación S/V ha demostrado mejoría en la tolerabilidad al ejercicio en pacientes con una fracción de eyección reducida como se evidencia en la prueba de caminata de 6 minutos²⁰⁻²².

Además, los beneficios del S/V pueden extenderse a efectos sobre el remodelado ventricular y la fracción de eyección¹⁶⁻¹⁹ aspectos que pueden estar asociados a los resultados encontrados en los pacientes del PIC que utilizaron dicha combinación.

La tendencia a la reducción del NT-proBNP observado puede traer beneficios significativos, es conocido que el NT-proBNP es un biomarcador de la activación neurohumoral, del estrés hemodinámico y que su reducción se puede ver acompañada de una reducción importante de troponinas de alta sensibilidad las cuales están asociadas a daño del miocardio o a la presencia a anomalías estructurales del corazón^{11,16}, dichos beneficios han sido demostrados y se pueden obtener con tan solo unas pocas semanas de tratamiento. La mejoría en dichos parámetros está asociada a una reducción de la morbimortalidad y re-hospitalizaciones^{10,11}.

Las principales limitaciones de esta investigación se asocian con el tamaño de la muestra, el tiempo asociado al seguimiento y el contar con dificultades de obtener datos homogéneos de todos los pacientes durante el proceso de recopilación de la información. Una proporción importante de pacientes no estaban en la dosis considerada como meta, aspecto que podría limitar la cuantificación de los beneficios de dicho medicamento sobre la terapia tradicional.

CONCLUSIONES

Para los 27 pacientes caracterizados y estudiados pertenecientes al PIC en HCB, se establecieron los parámetros clínicos más relevantes los cuales facilitaron su monitorización en el tiempo. Basados en estos parámetros y a través de los cambios generados durante el tiempo de seguimiento, fue posible definir una mejoría con respecto a síntomas, funcionalidad, laboratorio de NT-proBNP, caminata de 6 minutos y FEVI en los pacientes tras el uso de S/V, asociado también a una baja mortalidad e incidencia de hospitalizaciones. Se recomienda continuar el seguimiento y el registro de los parámetros de control definidos por más tiempo con el fin de encontrar otras diferencias significativas en los efectos del S/V en los pacientes con insuficiencia cardíaca activos en el Programa de IC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- José Miguel, C. F.; Angie, O. U.; Jose Pablo, D. M.; Esteban, Z. M. Farmacoterapia de La Insuficiencia Cardíaca: Análisis de Casos de Pacientes Hospitalizados en un Centro de Salud Privado En Costa Rica. Revista de Cardiología de Costa RICA. 20th ed. pp 14-21.
- Gaziano, T. A.; Fonarow, G. C.; Claggett, B.; Chan, W. W.; Deschaseaux-Voinet, C.; Turner, S. J.; Rouleau, J. L.; Zile, M. R.; McMurray, J. J. V.; Solomon, S. D. Cost-Effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2016, 1 (6), 666. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1747>.
- Yancy, C. W.; Januzzi, J. L.; Allen, L. A.; Butler, J.; Davis, L. L.; Fonarow, G. C.; Ibrahim, N. E.; Jessup, M.; Lindenfeld, J.; Maddox, T. M.; et al. 2017. ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 71 (2), 201-230. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.025>.
- Yancy, C. W.; Jessup, M.; Bozkurt, B.; Butler, J.; Casey, D. E.; Drazner, M. H.; Fonarow, G. C.; Geraci, S. A.; Horwich, T.; Januzzi, J. L.; et al. 2013. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013, 62 (16), 1495-1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.020>.
- WRITING COMMITTEE MEMBERS; Yancy, C. W.; Jessup, M.; Bozkurt, B.; Butler, J.; Casey, D. E.; Colvin, M. M.; Drazner, M. H.; Filippatos, G.; Fonarow, G. C.; et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016, 134 (13). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000435>.
- Fonseca, C.; Brito, D.; Ferreira, J.; Franco, F.; Morais, J.; Silva Cardoso, J. Sacubitril/Valsartan: A Practical Guide. *Rev. Port. Cardiol.* 2019, 38 (5), 309-313. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.10.008>.
- Bayard, G.; Da Costa, A.; Pierrard, R.; Roméyer-Bouchard, C.; Guichard, J. B.; Isaaq, K. Impact of Sacubitril/Valsartan on Echo Parameters in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction: A Prospective Evaluation. *IJC Heart Vasc.* 2019, 25, 100418. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100418>.
- Shi, V.; Senni, M.; Streefkerk, H.; Modgill, V.; Zhou, W.; Kaplan, A. Angioedema in Heart Failure Patients Treated with Sacubitril/Valsartan (LCZ696) or Enalapril in the PARADIGM-HF Study. *Int. J. Cardiol.* 2018, 264, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.121>.
- Solomon, S. D.; McMurray, J. J. V.; Anand, I. S.; Ge, J.; Lam, C. S. P.; Maggioni, A. P.; Martinez, F.; Packer, M.; Pfeffer, M. A.; Pieske, B.; et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019, NEJMoa1908655. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>.
- McMurray, J. J. V.; Packer, M.; Desai, A. S.; Gong, J.; Lefkowitz, M. P.; Rizkala, A. R.; Rouleau, J. L.; Shi, V. C.; Solomon, S. D.; Swedberg, K.; et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371 (11), 993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.
- Velazquez, E. J.; Morrow, D. A.; DeVore, A. D.; Duffy, C. I.; Ambrosy, A. P.; McCague, K.; Rocha, R.; Braunwald, E. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2018, 380 (6), 539-548. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>.
- Shen, L.; Jhund, P. S.; Petrie, M. C.; Claggett, B. L.; Barlera, S.; Cleland, J. G. F.; Dargie, H. J.; Granger, C. B.; Kjekshus, J.; Køber, L.; et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377 (1), 41-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609758>.
- Chin, K. L.; Zomer, E.; Wang, B. H.; Liew, D. Cost-Effectiveness of Switching Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction to

Efecto del Sacubitril / Valsartan sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas utilizadas para el control de la insuficiencia cardíaca ... del Hospital Clínica Bíblica

Speranza-Sánchez M., Díaz-Madriz J.P., Chaverri-Fernández J.M., Zavaleta-Monestel E., Blanco M., Román-Mora, A. & Agüero C.



- Sacubitril/Valsartan: The Australian Perspective. *Heart Lung Circ.* 2019, S1443950619302987. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.03.007>.
14. Van der Pol, S.; Degener, F.; Postma, M. J.; Vemer, P. An Economic Evaluation of Sacubitril/Valsartan for Heart Failure Patients in the Netherlands. *Value Health* 2017, 20 (3), 388–396. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.10.015>.
 15. King, J. B.; Shah, R. U.; Bress, A. P.; Nelson, R. E.; Bellows, B. K. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared with Enalapril for the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016, 4 (5), 392–402. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.02.007>.
 16. Jarcho, J. Pioneering the In-Hospital Initiation of Sacubitril–Valsartan. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380 (6), 590–591. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1900139>.
 17. Cosentino E., Esposti D., Miceli R., Bentivenga C., Landolfo M.; et al. Sacubitril/valsartan improves both functional and echocardiographic parameters in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction, *Current Medical Research and Opinion*, 35:sup1, 9-12, DOI:10.1080/03007995.2019.1576481.
 18. Januzzi, J., Prescott, M., Butler, J., Felker, M., Maisel, A., et al. Association of Change in NT-proBNP After Starting Sacubitril-Valsartan with Cardiac Structure and Function in HFrEF. *JAMA.* 2019;322(11):1085-1095. doi:10.1001/jama.2019.12821
 19. Zile, M., Claggett, B., Prescott, M., McMurray, J., Packer, M., et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Heart Failure. *JACC* 2016, 68 (22), 2425-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.931>
 20. Daubert, M., Kirkwood, A., Yow, E., Huiman, B., Douglas, P., et al. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated with Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HFrEF. *JACC* 2019, 7 (2), 158-68.
 21. Marten, P., Belien, H., Dupont, M., Vandervoort, P., Mullens, W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapeutics* 2018, 36 (4), e12435. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12435>
 22. Beltran, P., Palau, P., Dominguez, E., Faraudo, M., Nuñez, E., Guri, O., et al. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study. *International Journal of Cardiology* 2018, 252, 136-139. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.074>

