

## CUERPO EDITORIAL

### DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Consultorio Médico grupo del Sol, Limón, Costa Rica.

### CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSU). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

### COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSU), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Travezio Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

### EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

### EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,  
Sabana Sur, San José-Costa Rica  
Teléfono: 8668002  
E-mail: [revistamedicasinerгия@gmail.com](mailto:revistamedicasinerгия@gmail.com)



### ENTIDAD EDITORA

#### SOMEA

#### SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica  
Teléfono: 8668002  
[Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com](mailto:Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com)  
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





# Sacubitril / valsartán: nueva opción terapéutica en insuficiencia cardíaca

Sacubitril / valsartán: new therapeutic option in heart failure



<sup>1</sup>**Dra. Stephanie María Ferllini Montealegre**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-9445-9730>

<sup>2</sup>**Dra. María Fernanda Miranda Muñoz**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-0981-3791>

<sup>3</sup>**Dr. Allan David Picado Álvarez**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-8282-4219>

RECIBIDO

13/10/2019

CORREGIDO

16/10/2019

ACEPTADO

23/10/2019

## RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico frecuente que representa la etapa terminal de varias cardiopatías y es un grave problema de salud pública. Su prevalencia en la población adulta a nivel mundial es preocupante. Se ha observado que con el desarrollo y el uso de ciertos medicamentos han disminuido la morbilidad y mortalidad de los pacientes, además de mejorar su calidad de vida. En la actualidad, se han realizado investigaciones con resultados muy positivos con tratamientos como el inhibidor dual de la neprilisina y el receptor de la angiotensina.

**PALABRAS CLAVE:** insuficiencia cardíaca, valsartán, neprilisina, angiotensinas

## ABSTRACT

Heart failure (HF) is a frequent clinical syndrome that represents the terminal stage of several heart diseases and is a serious public health problem. The prevalence of HF in the adult population worldwide is worrisome. It has been seen that the development and use of certain medications have decreased the morbidity and mortality of patients in addition to improving their quality of life. Currently, research has been conducted with very positive results with treatments such as the dual neprilysin inhibitor and the angiotensin receptor.

**KEYWORDS:** heart failure, valsartan, neprilysin, angiotensins

<sup>1</sup> Médico general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE).  
cod. [MED16000](#)  
[stephi\\_956@hotmail.com](mailto:stephi_956@hotmail.com)

<sup>2</sup> Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE).  
cod. [MED15979](#)  
[marifermiranda2017@gmail.com](mailto:marifermiranda2017@gmail.com)

<sup>3</sup> Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE).  
cod. [MED15947](#)  
[allanpic93@hotmail.com](mailto:allanpic93@hotmail.com)



## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es uno de los síndromes cardiovasculares que ha despertado más interés en las últimas décadas debido a su elevada prevalencia, además de los altos índices de hospitalización, invalidez, morbilidad, mortalidad y a los excesivos costos que produce para el sistema de salud. El aumento en la incidencia de esta enfermedad se debe al envejecimiento de la población y a la mejoría que ha tenido en la supervivencia de las cardiopatías en general y de la cardiopatía isquémica en particular, asimismo el tratamiento exitoso de la insuficiencia cardíaca explica también el aumento de su prevalencia (1).

Entre finales de 1980 y principios del 2000, el desarrollo y uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA - II), betabloqueadores (BB), y los antagonistas del receptor de aldosterona han demostrado lograr una disminución de la morbilidad y mortalidad, además de mejorar también la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca (2).

A pesar de esto, las tasas de hospitalización y rehospitalización debido a insuficiencia cardíaca aguda descompensada son altas, lo cual ha llevado a la ineludible necesidad de realizar investigaciones con el fin de obtener nuevas terapias prometedoras para esta patología, de manera que la farmacoterapia más reciente que ha logrado demostrar un beneficio en la insuficiencia cardíaca, es el flamante medicamento de doble acción sobre el inhibidor del receptor de neprilisina y el receptor de angiotensina (2).

El objetivo propuesto de esta revisión es determinar la eficacia y seguridad de este fármaco de acción dual el Sacubitril/Valsartán sobre la insuficiencia cardíaca, además de su costo efectividad versus algunas terapias antiguas de uso frecuente, y también determinar cuáles son aquellos pacientes que se verán beneficiados realmente de su uso.

## MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica, donde se utilizaron artículos de los últimos cinco años seleccionados de bases de datos como American College of Cardiology (ACC), The New England Journal of Medicine (NEJM), European Society of Cardiology (ESC), The Lancet, JAMA (The Journal of the American Medical Association), American Heart Association (AHA), Medline, PubMed, Medscape, Google Scholar, utilizando las palabras claves como “insuficiencia cardíaca”, “fracción de eyección”, “neprilisina”, “Valsartán”, “Sacubitril”, “Inhibidor de la neprilisina”, “angiotensinas”, “antagonista de los receptores de angiotensina II”. Se analizaron un total de 12 artículos originales con muestras poblacionales siendo la menor de 56 y la mayor de 21078 participantes para la discusión de este. Además, se utilizaron un total de 1 referencias bibliográficas.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la prevalencia de insuficiencia cardíaca es de aproximadamente 1-2% en países desarrollados, aumentando su incidencia con la edad y con la presencia de comorbilidades. Las tasas de mortalidad

a 1 año en sujetos con insuficiencia cardíaca crónica se estiman en un 7%, incrementando en pacientes hospitalizados hasta un 17% (3).

Un 58% de pacientes con insuficiencia cardíaca corresponde a varones, lo cual también se ve reflejado en estudios como el EHFS I, II 14 ESC-HF Pilot y el estudio ALARMHF. De acuerdo a los grupos etarios, se determinó que la población adulta de más de 70 años es la más afectada (4).

En Costa Rica, un registro observacional y prospectivo realizado entre febrero del 2016 a febrero del 2017 por medio de la Asociación Costarricense de Cardiología, el estudio RENAIC CR, incluyó un total de 695 pacientes con insuficiencia cardíaca en diversos hospitales de este país. Entre los datos reportados por este estudio destacan los principales factores de riesgo de insuficiencia cardíaca, como lo son la hipertensión y la dislipidemia. La etiología más frecuente en estos pacientes fue la cardiopatía isquémica, seguida por hipertensión arterial. Disnea fue el síntoma más prevalente en esta población (3). De acuerdo con un estudio obtenido del registro Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF), que evaluó el uso del sacubitril-valsartán al egreso hospitalario de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida un año después de su aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), únicamente fue prescrita al 2.3% de los individuos (5).

## TIPOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

El síndrome de IC posee múltiples etiologías y es multiorgánico

(compromete inicialmente el corazón, pero también afecta el sistema vascular periférico, renal, neurohumoral, musculoesquelético y el resto del organismo). Generalmente es progresivo y tiene mal pronóstico (1).

La clasificación del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón sobre la base del daño estructural, es valiosa para definir las etapas de la IC en las cuales se pueden implementar conductas terapéuticas preventivas en poblaciones con alto riesgo de desarrollarla. Según estas dos entidades hay dos tipos principales de insuficiencia cardíaca y ambas afectan el ventrículo izquierdo que es la cámara principal de bombeo del corazón, las cuales son: la Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida y la Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (1,6)

- **IC AVANZADA:** Cuadro clínico caracterizado por la persistencia de síntomas en clase funcional (CF) III-IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), a pesar del tratamiento optimizado y completo recomendado por las guías actuales, en un paciente con deterioro grave de la función ventricular (1).
- **IC DIASTÓLICA:** este término se aplica a aquellos casos en que existen signos o síntomas de IC, o ambos, acompañados de función ventricular sistólica conservada o levemente deteriorada, por lo que es preferible el término “IC con función sistólica preservada” para diferenciarlos de aquellos con IC y función sistólica deteriorada (1).

De acuerdo con las recientes guías internacionales, y tomando los puntos de corte de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE), se define (1,6):

- IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr) a quienes presenten una FE <40%.
- IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp) a quienes presenten una fracción de eyección (FE) ≥50%.
- IC con fracción de eyección limítrofe, incluye a los pacientes que presenten una FE entre 40% y 49%.
- IC mejorada, incluye a pacientes con FE >40% que habían iniciado el tratamiento con FE <40% y que mejoraron.

## FISIOPATOLOGÍA

La Insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico, donde por diversos mecanismos se ve afectada la función cardíaca y como consecuencia se altera el aporte sanguíneo hacia los tejidos, provocando así un desbalance en la tasa metabólica (7). Algunos de los fenómenos que participan en la patogenia son los siguientes:

### • **Sobrecarga y adaptación hemodinámica**

Existen situaciones que lesionan el músculo cardíaco, tales como la insuficiencia valvular y la pérdida de contractibilidad, llegan a disminuir la fracción de eyección con un incremento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Esto pone en marcha el mecanismo de Frank Starling, con activación del sistema simpático para estimular la contractibilidad cardíaca. Al tornarse crónico este mecanismo, lo que

al inicio era una respuesta adaptativa, se convierte en un conjunto de cambios en función y forma del ventrículo (remodelado ventricular) el cual finaliza con la aparición de insuficiencia cardíaca (7,8).

### • **Congestión sistémica**

Toda patología que produzca retención de sodio y agua, conlleva a una expansión del líquido extracelular, manifestándose como un incremento de la presión venosa central y del volumen circulante. Ante situaciones agudas de congestión e incrementos de volumen más extremos, pueden existir signos como disnea, crepitaciones pulmonares, ascitis o hepatomegalia (7,8).

La congestión venosa además de ser consecuencia del fallo cardíaco, se asocia con un peor pronóstico, así como de participar en la génesis de la oclusión parcial de la vena renal, lo cual disminuye la tasa de filtración glomerular y la excreción de sodio y agua (7).

### • **Sistema neurohormonal**

Ante la hipoperfusión tisular y la percepción de disminución volumétrica por parte de receptores corporales de presión y volumen, se pone en marcha la actividad del sistema simpático, aumentando la contractilidad cardíaca, la frecuencia cardíaca y la vasoconstricción, gracias a la liberación de noradrenalina. Este mismo mecanismo estimula la liberación de renina, que da inicio al sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (7,8).

El SRAA se activa como respuesta a la hipoperfusión renal, donde la renina incrementará a la angiotensina tipo II y esta a su vez estimula la síntesis de aldosterona a nivel suprarrenal, que estimula la reabsorción de agua y sodio

con el fin de incrementar el volumen sanguíneo hacia los tejidos hipoperfundidos. La angiotensina se relaciona con la vasoconstricción de la arteriola eferente con el objetivo de mantener un filtrado glomerular disminuido.

Estos mecanismos a largo plazo se asocian con disfunción miocárdica y alta mortalidad por congestión (7,8).

- **Daño inflamatorio y estrés oxidativo**

Al cronificarse la IC y lesión en otros órganos, se estimula la activación de marcadores inflamatorios, tales como la proteína c reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral (TNF) y algunas interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-18) que actúan induciendo apoptosis celular y necrosis del miocardio (7,8).

El aumento de especies reactivas de oxígeno y la disminución del óxido nítrico por disfunción del endotelio, favorecen aún más un estado proinflamatorio y profibrótico que incrementa la necrosis del miocardio y favorece el remodelamiento ventricular (7,8).

- **Remodelado patológico**

Es un proceso donde los cambios estructurales del miocardio se acompañan de un empeoramiento funcional. Es conocida que la hipertensión arterial se asocia de forma crónica con la hipertrofia del ventrículo izquierdo del corazón, así como que situaciones de isquemia miocárdica conllevan a necrosis muscular con un posterior remodelamiento fibrótico el cual adelgaza las paredes ventriculares y produce dilatación de la cámara (cardiomiopatía dilatada) (7,8).

## ¿QUÉ ES LA NEPRILISINA?

La neprilisina o la endopeptidasa neutra es una metalopeptidasa de membrana integral tipo II dependiente de zinc, que hidroliza péptidos en el lado amino de los residuos hidrofóbicos. Dicha enzima se puede encontrar en los riñones, pulmones, células endoteliales y del músculo liso vascular, miocitos cardíacos, fibroblastos, neutrófilos, adipocitos, testículos y cerebro. Se necesita, además, para el procesamiento y catabolismo de diversos péptidos como los péptidos natriuréticos, angiotensina I, bradiquinina y endotelina 1 (9).

## PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS Y EFECTOS SOBRE EL ORGANISMO

Es importante comprender el papel que ejercen los péptidos natriuréticos sobre el organismo, el principal objetivo de los inhibidores de la neprilisina es evitar la degradación de los mismos para ofrecer al paciente los beneficios que estos poseen sobre el organismo. Son una familia de 4 tipos, nombrados de la A a la D: Péptido natriurético atrial, péptido natriurético cerebral, péptido natriurético C y péptido natriurético D (10).

- **Efectos cardiovasculares**

Los péptidos natriuréticos tienen varios efectos cardio protectores, dentro de ellos, una disminución en la presión arterial producto de la extravasación desde el líquido intracelular al extracelular provocando reducción en la precarga. Además, promueven la natriuresis y aumento en la capacidad venosa (10, 11).

Cabe destacar que la disminución en la precarga no produce taquicardia refleja secundario a supresión simpática a nivel

central y disminución en la activación vagal. Así mismo, evita o disminuye la remodelación cardíaca debido a efectos sobre la dilatación coronaria, antimitogénicos, antiinflamatorios y el lusitropismo (10).

- **Efectos renales**

Se aumenta la filtración glomerular al producir vasodilatación sobre arteriolas aferentes renales y constricción sobre las eferentes. Hay una elevación de GMPc en las células mesangiales lo que aumenta el área de superficie para la filtración. A nivel de los túbulos colectores, proximales y distales se bloquea la absorción de sodio. Los péptidos natriuréticos pueden reducir la secreción de renina, angiotensina II y aldosterona, además al impedir la liberación de vasopresina se evita el transporte de agua (10,11).

## **CANDIDATOS A SACUBITRIL VALSARTÁN**

La sociedad española de cardiología propone un perfil para el paciente candidato a dicho medicamento, entre ellos (12):

- Insuficiencia cardíaca crónica clase funcional II-III con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor o igual a 35%.
- Ausencia de contraindicaciones y presión arterial y potasio acorde con los umbrales establecidos.
- Tratamiento previo con IECA/ARA-II, beta bloqueadores con o sin antagonistas del receptor de mineralocorticoides, sin cambios en el tratamiento durante al menos un mes.

- Tolera dosis de IECA/ARA-II equivalentes a 10-20mg por día de enalapril.
- Empeoramiento clínico o ausencia de mejoría con el tratamiento anterior optimizado.

## **EVIDENCIA ACTUAL SOBRE EL SACUBITRIL-VALSARTÁN**

### **1. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida**

- **Estudio PARADIGM-HF**

Ensayo doble ciego, con la participación aleatoria de 8442 participantes con insuficiencia cardíaca con clasificación del New York Heart Association (NYHA) II, III o IV, así como una fracción de eyección del 35% o menos. El objetivo de este estudio fue comparar la terapia tradicional (Enalapril) vs LCZ696 (sacubitril-valsartán) durante 27 meses, donde se observó que esta novedosa terapia redujo el riesgo de hospitalización, síntomas, limitaciones físicas y muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como proporciones más bajas de insuficiencia renal, tos e hipercalemia (13).

- **Estudio PIONEER-HF**

El ensayo PIONEER-HF, fue diseñado también de forma aleatorizada y doble ciego en el cual se incluyeron 881 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida pero que habían sido hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda descompensada. El objetivo planteado fue evaluar la eficacia y seguridad de la iniciación de la terapia sacubitril-valsartán en comparación con el tratamiento con enalapril, después de la

estabilización hemodinámica de los pacientes que habían sido ingresados durante 8 semanas. Velázquez y cols. lograron demostrar que el inicio de esta nueva terapia condujo a una reducción significativamente mayor en la concentración del NT-proBNP que con la terapia del enalapril y dicha diferencia fue evidente desde la primera semana. Cabe destacar, que no hubo diferencias significativas entre el grupo sacubitril-valsartán y el grupo del enalapril con respecto a los tipos de insuficiencia renal, hiperpotasemia, hipotensión sintomática, y angioedema (14).

- **Costo-efectividad del sacubitril-valsartán vs enalapril**

Se realizó este estudio para la población estadounidense que utilizó datos derivados de pacientes involucrados en el estudio PARADIGM-HF trial. Se diseñó a doble ciego, aleatorizado y para escoger la muestra simuló una población con características equivalentes a la del PARADIGM-HF, es decir que los pacientes involucrados también tenían IC-FEr y el mismo se condujo durante 30 años.

El objetivo de Gaziano et al., era determinar la coste-efectividad del sacubitril-valsartán vs enalapril, y lograron demostrar asombrosos resultados con una mejoría en la fracción de eyección, los pacientes ganaron más de un año de vida, además de que por cada 100 000 personas disminuía potencialmente el número de hospitalizaciones a 3000 por cada 2 años, disminuyendo a la vez el número de muertes en la misma cantidad por el mismo tiempo, en aquellos pacientes que utilizaban el sacubitril-valsartán vs lo que se trataron con enalapril. Se determinó,

además que con esta nueva farmacoterapia es rentable su uso con ahorros médicos de más de \$ 27 millones por la disminución significativa de las admisiones hospitalarias (15).

- **Eficacia y seguridad del sacubitril-valsartán de acuerdo a la edad**

La edad en que se desarrolla la IC varía mucho entre países, característicamente se considera una condición de las personas mayores en Europa occidental y América del Norte, pero los pacientes con IC en otras regiones del mundo como Asia y América Latina son a menudo mucho más jóvenes. Por lo cual se realizó un estudio de comparación prospectiva basado en el PARADIGM-HF entre el LCZ696 y el enalapril, con el objetivo de determinar el impacto sobre la mortalidad y la morbilidad global según la edad. Para ello, escogieron al azar 8399 pacientes con edades entre los 18-96 años de 47 países, los cuales los dividieron en cuatro categorías < 55 años, 55–64 años, 65–74 años y ≥75 años.

Las características variaron sustancialmente según la edad, aunque aumentó la tasa de hospitalización y muerte por insuficiencia cardíaca con la edad, este gradiente no fue tan pronunciado en PARADIGM-HF como en ensayos anteriores. El hallazgo más importante de este estudio fue que el beneficio de LCZ696 sobre enalapril fue consistente en las categorías de edad estudiadas, aunque hubo cierta incertidumbre sobre los resultados fatales en los pacientes más ancianos debido a la modesta cantidad de pacientes involucrados de 85 años o más (16).



- **Experiencia con sacubitril-valsartán en una clínica de falla cardíaca**

Se realizó un estudio de tipo observacional y cohorte retrospectivo, en el cual se analizaron las historias clínicas de 56 pacientes que recibieron tratamiento con sacubitril/valsartán en la Clínica de Falla Cardíaca de la Fundación Santa Fe de Bogotá entre enero del 2017 y mayo del 2018.

El objetivo de Morales y cols., fue describir las características y el comportamiento clínico de pacientes tratados con esta novedosa terapia.

A pesar de algunas diferencias en las características basales en comparación con la población del estudio PARADIGM HF, los pacientes de este estudio tuvieron una mejoría clínica sustancial con el uso de sacubitril-valsartán, clara demostración de lo anterior, fue que tras el seguimiento de los pacientes la clase funcional NYHA mejoró en el 57% de ellos y el 81,7% estuvo en clase funcional II, esto con una diferencia estadísticamente significativa.

De igual manera, la mejoría no solo fue clínica sino también en la FEVI, ya que el parámetro de función sistólica pasó de tener una media de 31% a 40% también con una diferencia estadísticamente significativa, este hallazgo es positivo si se tiene en cuenta que los pacientes con FEVI recuperada tienen mejor pronóstico a largo plazo en términos de supervivencia frente a los pacientes con FEVI-r (17).

- **Eficacia del sacubitril-valsartán vs enalapril en dosis inferiores**

En esta investigación, se caracterizó a los pacientes del estudio PARADIGM-HF que recibieron dosis máximas de sacubitril-valsartán o enalapril vs

aquellos que utilizaron dosis reducidas de estos mismos fármacos debido a diferentes eventos adversos, con el objetivo de demostrar si existe algún beneficio similar entre uso de dosis máximas y dosis reducidas (18).

Durante la fase doble ciego del estudio, se les permitió a los investigadores disminuir la dosis del fármaco del estudio a dosis más bajas, donde se logró demostrar la eficacia de esta nueva terapia frente al enalapril en participantes que incluso utilizaban dosis más bajas de la dosis objetivo (18).

- **Experiencia en Taiwán**

Estudio retrospectivo observacional con una población de 452 pacientes, que recibieron recetas de sacubitril-valsartán durante un año de seguimiento.

El propósito de este estudio fue investigar la seguridad y efectividad de esta terapia en un centro médico terciario en Taiwán. Posterior al año del inicio del tratamiento se observó una mejora significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), sumado a una reducción del tamaño ventricular y reducción del péptido natriurético tipo B con conservación de la función renal (19).

- **Estudio PROVE-HF**

Estudio prospectivo observacional de 12 meses de duración con una población de 794 pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección menor o igual al 40%, además de una reducción del N-Terminal-Pro Péptido Natriurético (NT-proBNP) en los Estados Unidos de América, donde se logró demostrar que en individuos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida tratados con sacubitril-valsartán, obtuvieron una mejoría significativa en

marcadores de función y de volumen cardíaco, además de una leve disminución en la concentración de NT-proBNP, lo cual sugiere que la reducción de dicho péptido estaba asociada con una posterior remodelación cardíaca inversa (20).

- **Adopción temprana del sacubitril - valsartán**

Estudio a partir de datos del registro Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF), el cual abarcó 21.078 pacientes, quienes padecían de insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección menor del 40% entre julio 2015 y junio 2016.

Este artículo tenía como objetivo evaluar la prescripción de esta nueva terapia al egreso hospitalario. Únicamente fueron prescritos a 495 pacientes (2.3%) al egreso, en los primeros 12 meses posterior a la aprobación de este medicamento en julio 2015 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (21).

- **Presión arterial sistólica, eficacia y seguridad**

Ante la preocupación que existe por el peor pronóstico que tienen los pacientes con una presión arterial sistólica (PAS) baja y la posible hipotensión secundaria al sacubitril- valsartán, se realizó un estudio derivado del PARADIGM-HF que incluyó dos grupos, a uno se le asignó sacubitril-valsartán (200mg BID) y al otro, enalapril (10mg BID) ambos con pacientes que presentaban fracción de eyección disminuida y BNP (Brain Natriuretic Peptide) o N-T pro BNP elevados. Se obtuvo como resultado que la presión arterial baja (menor a 100mmHg) se asoció con un alto riesgo

por todas las causas de muerte con el grupo enalapril, con rangos más bajos con el sacubitril valsartán, además, en el Change in Kansas city cardiomyopathy questionnaire score (KCCQ) hubo una menor caída en cuanto a puntuación en el grupo sacubitrilo-valsartán, lo que traduce mejor calidad de vida para los pacientes, por otro lado, el sacubitril-valsartán fue superior en la reducción de morbimortalidad con respecto al grupo enalapril.

A pesar de que los pacientes con PAS baja tienen peor pronóstico, podrían beneficiarse del uso del sacubitril-valsartán, a expensas de efectos adversos como la hipotensión (22).

- **Sacubitril-valsartán y beneficios a corto plazo**

Un estudio multicéntrico observacional buscó describir los beneficios del estado de salud a corto plazo de los inhibidores de la angiotensina-neprilisina en pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección disminuida donde se evaluaron 3918 pacientes del estudio CHAMP-HF usando el cuestionario Kansas. Se obtuvo como conclusión que los pacientes que utilizaron sacubitril-valsartán tuvieron una mejoría temprana en el estado de salud, por lo tanto, se benefician de su uso a corto plazo en cuanto a síntomas, funciones y calidad de vida (23).

## 2. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

- **Sacubitril-valsartán en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada**

El estudio PARAGON-HF es un estudio randomizado, doble ciego con un total de 4822 que tuvo como objetivo primario

cuantificar el total de hospitalizaciones y muertes por insuficiencia cardíaca en pacientes que utilizan dicho fármaco con fracción de eyección preservada, concluyendo que ambas variables no difirieron entre ambos grupos. Con respecto a los objetivos secundarios, se obtuvo que el sacubitril-valsartán fue asociado con una mayor incidencia de hipotensión y angioedema pero menor incidencia de incremento en niveles de creatinina sérica o potasio que el grupo valsartán. En este estudio se demostró que no hay beneficio en la utilización de sacubitril-valsartán en pacientes con fracción de eyección preservada (24).

## CONCLUSIÓN

Mediante esta revisión se determinó que el sacubitril-valsartán es una terapia de gran impacto que logró demostrar la disminución de hospitalizaciones, así como la mortalidad en pacientes con fracción de eyección disminuida, sin embargo, en individuos con fracción de eyección preservada no se encontró beneficio alguno.

En cuanto a eficacia y seguridad, hay evidencia sobre el riesgo de hipotensión, principalmente en pacientes con una

presión arterial sistólica baja de base, así como de angioedema. Sin embargo, como beneficio se observó que el uso del fármaco en estudio es menos propenso a provocar elevación de creatinina sérica e hiperkalemia, así como la tos observada en pacientes que utilizan IECAS.

Actualmente, esta novedosa terapia tiene una prescripción reducida debido a su elevado costo, así como poca experiencia en su uso por dirigentes de la salud, pero a pesar de esto es importante recalcar que a largo plazo su rentabilidad recae sobre la salud pública, disminuyendo gastos debido al impacto en la disminución en las hospitalizaciones que logra dicho fármaco. Además, su utilización es postergada para casos que se consideran refractarios al uso de terapias convencionales, sin embargo, hay que destacar los beneficios que se demostraron en los estudios para estos pacientes, donde se obtuvieron múltiples efectos positivos sobre la calidad de vida a corto plazo de las personas a las que se les brindó, mejorando la sintomatología, la función cardíaca e incluso revirtiendo algunos cambios patológicos.

## REFERENCIAS

1. Marino J. Consenso de insuficiencia cardíaca crónica. REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA [Internet]. 2016 [cited 10 October 2019];:5,6. Available from: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/10/consenso-de-insuficiencia-cardiaca-cronica-2016-1.pdf>
2. King JB, Shah RU, Bress AP, Nelson RE, Bellows BK. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2016 05;4(5):392-402. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.02.007>
3. Speranza Sánchez M, Quesada Chaves D, Castillo Chaves G, Lainez Sánchez L, Mora Tumminelli L, Brenes Umaña C et al. 21 página Rev. Costarricense Registro nacional de insuficiencia cardíaca de Costa Rica. El estudio RENAIC CR. REVISTA COSTARRICENSE DE CARDIOLOGÍA [Internet]. 2017 [cited 10 October 2019];:22. Available from: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcc/v19n1-2/1409-4142-rcc-19-1-2-21.pdf>

4. Speranza Sánchez M, Fernández González R, Araya Gómez V. Farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca: análisis de casos de pacientes hospitalizados en un centro de salud privado en Costa Rica. *REVISTA COSTARRICENSE DE CARDIOLOGÍA* [Internet]. 2018 [cited 10 October 2019];:17. Available from: <http://www.acc.co.cr/wp-content/uploads/2019/03/2018-v20-n2.pdf>
5. Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, Mi X, Heidenreich PA, Yancy CW, Greiner MA, Hammill BG, Hardy NC, Turner SJ, Laskey WK, Curtis LH, Hernandez AF, Mentz RJ, O'Brien EC. Early Adoption of Sacubitril/Valsartan for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2017 04;5(4):305-309. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.12.018>
6. Heart Failure Guidelines. American Heart Association [Internet]. 2017 [cited 11 October 2019];:7. Available from: [http://hfguidelines.ksw-gtg.com/publication/?i=451480#\(%22issue\\_id%22:451480,%22page%22:0](http://hfguidelines.ksw-gtg.com/publication/?i=451480#(%22issue_id%22:451480,%22page%22:0)
7. Sánchez-Marteles M, Rubio Gracia J, Giménez López I. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda: un mundo por conocer. *Revista Clínica Española*. 2016 01;216(1):38-46. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.010>
8. Ponikowski P, Jankowska E. Patogenia y presentación clínica de la insuficiencia cardíaca aguda. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2015 [cited 7 October 2019];68(4):331-337. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893215000603?via%3Dihub>  
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.01.003>
9. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *European Heart Journal*. 2012 08 31;34(12):886-893. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262>
10. Wills B, Prada LP, Rincón A, Buitrago AF. Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI): una alternativa en los pacientes con falla cardíaca. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016 03;23(2):120-127. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.08.001>
11. Castillo Chaves Gabriela, Cai Daniel, Solís Blanco Agustín. Implicaciones de los péptidos natriuréticos cardíacos en la insuficiencia cardíaca. *Rev. costarric. cardiol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2019 Oct 30]; 5( 3 ): 39-50. Available from: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-41422003000300008&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422003000300008&lng=en).
12. Manito N, Desai A, Núñez J, Crespo M, Martínez-Sellés M, Calvo C et al. Sacubitrilo/valsartán: una nueva referencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. *Sociedad Española de Cardiología* [Internet]. 2017 [cited 5 October 2019];5. Available from: <https://secardiologia.es/images/publicaciones/libros/sacubitrilo-valsartan-en-el-tratamiento-de-la-ic-con-fe-reducida-2017.pdf>
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014 09 11;371(11):993-1004. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409077>
14. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019 02 07;380(6):539-548. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812851>
15. Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, Chan WW, Deschaseaux-Voinet C, Turner SJ, Rouleau JL, Zile MR, McMurray JJV, Solomon SD. Cost-effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2016 09 01;1(6):666. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1747>
16. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen C, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJ, Packer M. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *European Heart Journal*. 2015 07 31;36(38):2576-2584. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv330>

17. 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 03;. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.10.009>
18. 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 06 10;18(10):1228-1234. <https://doi.org/10.1002/ejhf.580>
19. Hsiao F, Wang C, Chang P, Lu Y, Huang C, Chu P. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Real-World Experience From Taiwan. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2019 09 12;:107424841987295. <https://doi.org/10.1177/1074248419872958>
20. Januzzi JL, 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 09 17;322(11):1085. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12821>
21. Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, Mi X, Heidenreich PA, Yancy CW, Greiner MA, Hammill BG, Hardy NC, Turner SJ, Laskey WK, Curtis LH, Hernandez AF, Mentz RJ, O'Brien EC. Early Adoption of Sacubitril/Valsartan for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2017 04;5(4):305-309. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.12.018>
22. 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 02 01;38(15):1132-1143. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw570>
23. Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, Hellkamp A, Nassif ME, Sharma PP, Butler J, Thomas L, Duffy CI, DeVore AD, Albert NM, Patterson JH, Williams FB, McCague K, Spertus JA. Association Between Sacubitril/Valsartan Initiation and Health Status Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2019 Nov;7(11):933-941. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.05.016>
24. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen H, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1908655>