

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Uso de sacubitril/valsartán en pacientes hospitalizados en vida real

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan Carlos López García

DIRECTORES

Manuel Martínez-Sellés D'Oliveira Soares
Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**“USO DE SACUBITRIL/VALSARTAN EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN
VIDA REAL”**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan Carlos López García

DIRECTOR

Dr. Manuel Martínez-Sellés D'Oliveira Soares
Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**“USO DE SACUBITRIL/VALSARTÁN
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN
VIDA REAL”**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR

Juan Carlos López García

DIRECTORES

Dr. Manuel Martínez-Sellés D'Oliveira Soares

Dr. Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Siempre me he sentido bien acompañado por la gente que me rodea. Pero a lo largo de este camino me he dado cuenta de cuanto necesito a aquéllos que más aprecio.

Mi agradecimiento va en primer lugar a mi familia, y muy especialmente a mis padres. Ellos han hecho posible que haya llegado hasta aquí, poniendo cada peldaño hasta elevarme y poder volar sólo. También va para mi hermano y para resto de mi familia, por hacerme sentir querido y arropado. Gracias.

A ese gran grupo de amigos de Madrid y de Almería, y de tantos lados, que me han hecho olvidar los malos momentos y recordar los tantos buenos que hemos vivido. Gracias.

A mis compañeros y amigos del Gregorio Marañón, con quienes compartí miles de momentos y pasé una etapa muy feliz. De ellos aprendí qué es la excelencia en la cardiología y el compañerismo durante todas las horas del día. Gracias.

A Manuel Martínez-Sellés, por su paciencia y sabiduría, y por la libertad que me ha brindado siempre. Gracias.

A Paco Fernández-Avilés, por saber llevar el timón mejor que nadie, y haber confiado en mí en todo momento. Gracias.

A todos aquéllos que en algún u otro momento se han cruzado en mi camino, me han enseñado lo que es la medicina, lo que es la cardiología, o de la vida en general. Gracias a todos, porque habéis hecho de mi lo que soy ahora y habéis contribuido a concluir este trabajo.

*“La ciencia es la progresiva aproximación del hombre al
mundo real”*

Max Planck

RESUMEN

Introducción y objetivos. Sacubitril/valsartán es un inhibidor combinado del enzima neprilisina y del receptor de la angiotensina II. Empleado en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica ha demostrado reducir la mortalidad cardiovascular y los ingresos hospitalarios en comparación con enalapril. Además, presenta un perfil de seguridad comparable. Sin embargo, su tolerancia en poblaciones reales es hasta el momento desconocida. El objetivo primario de este trabajo es perfilar la seguridad y tolerancia de sacubitril/valsartán al ser introducido en una población real hospitalizada y compararlo, en primer lugar, con los resultados del estudio *Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode* (PIONEER-HF), y en segundo lugar con una cohorte no seleccionada de pacientes ambulatorios.

Métodos. Registro multicéntrico con seguimiento prospectivo en el que se incluyeron 527 pacientes: 100 de ellos en los que se introdujo sacubitril/valsartán durante un ingreso hospitalario y 427 en los que se inició de forma ambulatoria. Se recogieron variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas, terapias previas y la dosis de inicio de sacubitril/valsartán así como su modificación o suspensión a lo largo del seguimiento.

Resultados. En comparación con el estudio PIONEER-HF, los pacientes de la cohorte no seleccionada tenían una edad más avanzada (71 [65-80] vs. 61 [51-71] años; $P<0.001$), una mejor clase funcional (clase funcional II 41 [41,0%] vs. 100 [22,7%]; $P<0,001$), mayores niveles de NT-proBNP (4044 [1630-8680] vs. 2013 [1002-4132] pg/mL; $P<0,001$), un mejor filtrado glomerular (63,5 [51,0-80,0] vs. 58,4 [47,5-71-5] mL/kg/min; $P=0,01$), una tensión sistólica superior (121 [110-136] vs. 118 [110-133] mmHg; $P=0,03$), y recibían tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II con mayor frecuencia (92

[92,0%] vs. 208 [52,7%]; $P < 0,001$). En comparación con la población no seleccionada ambulatoria, los pacientes ingresados fueron más añosos (71 ± 12 vs. 68 ± 12 años, $P = 0,02$), tenían con mayor frecuencia una clase funcional III-IV (58 [58,0%] vs. 129 [30,3%], $P < 0,001$), niveles más elevados de NT-proBNP (4044 [1630–8680] vs. 2182 [1134–4172]; $P < 0,001$), y tomaban con mayor frecuencia inhibidores del enzima convertidor de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II a dosis subóptimas (55 [55,0%] vs. 335 [78,5%]; $P < 0,001$). También iniciaron sacubitril/valsartán a dosis bajas (50 mg dos veces al día) (80 [80,0%] vs. 209 [48,8%], $P < 0,001$). La introducción de sacubitril/valsartán de forma ambulatoria fue un predictor independiente de su inicio a dosis altas (odds ratio 3,1; intervalo de confianza al 95% 1,7-5,6; $P < 0,001$). El seguimiento de ambas cohortes fue similar (7,2 [6,2-8,0] meses vs. 6,8 [6,0-7,8] meses; $P = 0,72$). Los reingresos por cualquier causa fueron más frecuentes en la población hospitalizada (30 [30,0%] vs. 68 [15,9%], $P = 0,001$), sin que se registrasen diferencias en la mortalidad. No se registraron diferencias en la incidencia de retirada de sacubitril/valsartán (17 [17,0%] vs. 49 [11,5%], $P = 0,13$). La incidencia de efectos adversos fue también similar: hipotensión (16 [16,0%] vs. 71 [16,7%], $P = 0,88$), empeoramiento de la función renal (7 [7,0%] vs. 29 [6,8%], $P = 0,94$), e hiperpotasemia (1 [1,0%] vs. 21 [4,9%], $P = 0,09$). No registramos ningún caso de angioedema.

Conclusiones. El inicio de sacubitril/valsartán durante el ingreso hospitalario es seguro en la práctica clínica real. Los pacientes hospitalizados tienen un perfil de riesgo superior que los ambulatorios, e inician el fármaco a dosis menores.

ABSTRACT

Aims. Sacubitril/valsartan is safe when initiated during hospitalization in a clinical trial setting. Its safety in real-life population is not established. We compared the initiation of sacubitril/valsartan during hospitalization in a non-selected population, in Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in the Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode (PIONEER-HF) trial, and in non-selected outpatients.

Methods. Multicentre registry including 527 patients: 100 were started on sacubitril/valsartan during hospitalization (19.0%) and 427 as outpatients (81.0%). Clinical, analytical, and echocardiographic variables, previous therapies, and the starting dose of sacubitril/valsartan and its modification or suspension were collected throughout the follow-up.

Results. Compared to the pivotal trial, inpatients in our cohort were older (71 [65-80] vs. 61 [51-71] years; $P<0.001$), had more frequently functional class II (41 [41.0%] vs. 100 [22.7%]; $P<0.001$), higher levels of N-terminal pro-B type natriuretic peptide (4044 [1630-8680] vs. 2013 [1002-4132] pg/mL; $P<0.001$), better glomerular filtration rate (63.5 [51.0-80.0] vs. 58.4 [47.5-71-5] mL/kg/min; $P=0.01$), higher systolic blood pressure (121 [110-136] vs. 118 [110-133] mmHg; $P=0.03$), and received angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers more frequently (92 [92.0%] vs. 208 [52.7%]; $P<0.001$). Compared to non-selected outpatients, inpatients were older (71 ± 12 vs. 68 ± 12 years, $P=0.02$), had more frequent functional class III-IV (58 [58.0%] vs. 129 [30.3%], $P<0.001$), higher levels of N-terminal pro-B type natriuretic peptide (4044 [1630-8680] vs 2182 [1134-4172]; $P<0.001$), and were receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers target dose less frequently (55 [55.0%] vs. 335 [78.5%]; $P<0.001$). They also started sacubitril/valsartan with a low

dose (50 mg/12 hours) more frequently (80 [80.0%] vs. 209 [48.8%], $P < 0.001$). The initiation of sacubitril/valsartan in outpatients was an independent predictor of high-dose use (OR 3.1; 95% confidence interval 1.7-5.6, $P < 0.001$). The follow-up time in both cohorts, including all patients enrolled, was similar (7,2 [6,2-8,0] meses vs. 6,8 [6,0-7,8] months; $P = 0,72$). All-cause admissions during follow-up were more frequent in inpatients (30 [30.0%] vs 68 outpatients [15.9%], $P = 0.001$), with no relevant differences in all-cause mortality. There was no significant difference in sacubitril/valsartan withdrawal rate (17 inpatients [17.0%] vs 49 outpatients [11.5%], $P = 0.13$). The incidence of adverse effects was also similar: hypotension (16 inpatients [16.0%] vs 71 outpatients [16.7%], $P = 0.88$), worsening renal function (7 inpatients [7.0%] vs 29 outpatients [6.8%], $P = 0.94$) and hyperkalaemia (1 inpatient [1.0%] vs. 21 outpatients [4.9%], $P = 0.09$). We did not register any case of angioedema.

Conclusions. It is safe to initiate sacubitril/valsartan during hospitalization in daily clinical practice. Inpatients have a higher risk profile and receive low starting doses more frequently than outpatients.

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| ÍNDICE DE FIGURAS | 15 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 17 |
| ABREVIATURAS..... | 19 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 23 |
| 1.1. La insuficiencia cardiaca..... | 24 |
| 1.1.1. Definición y magnitud del problema..... | 24 |
| 1.1.2. Clasificación..... | 26 |
| 1.2. La insuficiencia cardiaca con FEVI reducida | 30 |
| 1.2.1. Fisiopatología | 30 |
| 1.2.2. Curso clínico y pronóstico | 32 |
| 1.2.3. Diagnóstico..... | 34 |
| 1.2.4. Tratamiento..... | 35 |
| 1.3. Inhibición dual de la neprilisina y del sistema renina angiotensina aldosterona. Implicación en la insuficiencia cardiaca. | 37 |
| 1.3.1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona..... | 37 |
| 1.3.2. Vía de los péptidos natriuréticos..... | 37 |
| 1.3.3. Valor diagnóstico de BNP y NT-proBNP en la insuficiencia cardiaca | 42 |
| 1.3.4. Inhibición dual de la neprilisina y del sistema renina-angiotensina-aldosterona..... | 42 |
| 1.4. Eficacia y seguridad de sacubitril/valsartán en estudios clínicos..... | 47 |
| 1.4.1. Ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca con FEVI reducida | 48 |
| 1.4.2. Estudios en insuficiencia cardiaca con FEVI preservada | 52 |
| 1.4.3. Estudios en otras patologías cardiovasculares..... | 55 |
| 1.5. Estudios en insuficiencia cardiaca con FEVI reducida en vida real | 56 |
| 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS..... | 61 |
| 2.1. Hipótesis..... | 61 |
| 2.2. Objetivos | 61 |
| 3. MÉTODOS..... | 65 |
| 3.1. Diseño del estudio..... | 65 |
| 3.2. Población del estudio | 66 |
| 3.3. Recogidas de las variables basales | 67 |
| 3.4. Seguimiento | 68 |
| 3.5. Métodos estadísticos | 70 |
| 4. RESULTADOS..... | 75 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 4.1. | Características basales de los pacientes hospitalizados | 75 |
| 4.2. | Comparación de las características basales de la cohorte hospitalizada con la población del estudio PIONEER-HF | 78 |
| 4.3. | Comparación de las características basales de la cohorte hospitalizada con la cohorte ambulatoria | 80 |
| 4.4. | Comparación de la dosis de inicio de sacubitril/valsartán entre las dos cohortes no seleccionadas | 83 |
| 4.5. | Comparación del seguimiento entre las dos cohortes no seleccionadas | 87 |
| 4.5.1. | Suspensión y evolución de la dosis de sacubitril/valsartán | 87 |
| 4.5.2. | Factores relacionados con la suspensión de sacubitril/valsartán en la cohorte hospitalizada | 92 |
| 4.5.3. | Factores relacionados con la tolerancia de sacubitril/valsartán a dosis altas frente a bajas..... | 95 |
| 4.5.4. | Efectos adversos..... | 98 |
| 4.5.5. | Evolución clínica, reingreso y mortalidad | 100 |
| 4.5.6. | Evolución de los pacientes hospitalizados que mantuvieron sacubitril/valsartán frente a los que lo suspendieron..... | 103 |
| 5. | DISCUSIÓN | 107 |
| 5.1. | Diferencias entre la población no seleccionada hospitalizada y la incluida en el estudio PIONEER-HF | 107 |
| 5.2. | Diferencias entre la población real ingresada y la ambulatoria..... | 109 |
| 5.3. | Seguridad de sacubitril/valsartán iniciado durante la hospitalización | 110 |
| 5.3.1. | Inicio de dosis y titulación de sacubitril/valsartán | 110 |
| 5.3.2. | Efectos adversos..... | 116 |
| 5.4. | Análisis exploratorio de la eficacia de SV en vida real | 120 |
| 5.4.1. | Reingreso hospitalario..... | 121 |
| 5.4.2. | Mortalidad..... | 123 |
| 5.4.3. | Mejoría de la sintomatología | 124 |
| 6. | CONCLUSIONES | 129 |
| 7. | BIBLIOGRAFÍA | 133 |
| 8. | ANEXO | 153 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Mecanismos compensatorios neurohormonales en la insuficiencia cardiaca | 32 |
| Figura 2. Síntesis y liberación del péptido natriurético tipo B..... | 39 |
| Figura 3. Actividad biológica de los péptidos natriuréticos cardiacos..... | 41 |
| Figura 4. Efecto de sacubitril/valsartán sobre el sistema renina angiotensina aldosterona y sobre el sistema de los péptidos natriuréticos..... | 45 |
| Figura 5. Flujo de inclusión y seguimiento de los pacientes hospitalizados y diseño comparativo del estudio..... | 77 |
| Figura 6. Comparación de la dosis de inicio de SV en las dos cohortes no seleccionadas | 84 |
| Figura 7. Evolución de la suspensión y variación de la dosis de SV desde la inclusión hasta el final del seguimiento de los pacientes de la cohorte hospitalizada | 89 |
| Figura 8. Distribución de la dosis final de sacubitril/valsartán estratificada por la dosis de inicio del fármaco | 91 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Comparación de las características de la IC con FEVI reducida y preservada | 29 |
| Tabla 2. Clasificación de la clase funcional según la New York Heart Association (NYHA)..... | 33 |
| Tabla 3. Ensayos aleatorizados de fase III realizados con sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca..... | 54 |
| Tabla 4. Comparación de las características basales de la población no seleccionada de pacientes hospitalizados con la de la población del estudio PIONEER-HF (<i>Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode</i>)..... | 79 |
| Tabla 5. Comparación de las características basales de la población no seleccionada de pacientes hospitalizados con la cohorte no seleccionada de pacientes ambulatorios..... | 81 |
| Tabla 6. Características basales predictoras independientes del inicio de SV a altas dosis en la cohorte no seleccionada de pacientes | 86 |
| Tabla 7. Comparación de la suspensión y dosis mantenida de SV al final del seguimiento en la cohorte hospitalizada frente a la ambulatoria | 88 |
| Tabla 8. Características basales de los pacientes ingresados que mantuvieron sacubitril/valsartán (SV) frente a los que lo abandonaron en el seguimiento | 93 |
| Tabla 9. Características basales de los pacientes ingresados que alcanzaron dosis altas frente a los los que alcanzaron dosis bajas en el seguimiento | 96 |
| Tabla 10. Efectos adversos atribuidos a sacubitril/valsartán y mortalidad y reingreso en ambas cohortes de pacientes no seleccionados desde la inclusión hasta el final del seguimiento..... | 99 |

Tabla 11. Características en el seguimiento de los pacientes que mantuvieron sacubitril/valsartán en ambas cohortes no seleccionadas 102

Tabla 12. Características en el seguimiento de los pacientes ingresados mantuvieron SV frente a las de los que lo suspendieron 104

ABREVIATURAS

| | |
|------------------|---|
| ARM | Antagonistas del receptor de mineralocorticoides |
| ARA II | Antagonistas del receptor de angiotensina II |
| BB | Betabloqueantes |
| BNP | Péptido natriurético tipo B |
| IC | Insuficiencia cardiaca |
| IECA | Inhibidor del enzima convertidor de angiotensina |
| NT-proBNP | Fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B |
| SRAA | Sistema renina-angiotensina-aldosterona |
| SV | Sacubitril/valsartán |

CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye el síndrome más prevalente de la cardiología actual, ya que afecta aproximadamente al 2% de la población mundial. Dentro de ésta, la mitad de los pacientes tienen una función sistólica del ventrículo izquierdo reducida, definida como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 40%. Tradicionalmente este grupo ha presentado un peor pronóstico que aquél con función ventricular preservada. Sin embargo, en los últimos cuarenta años, han surgido múltiples tratamientos que han demostrado prolongar su supervivencia y calidad de vida. A pesar de ello, esta enfermedad sigue teniendo una gran morbimortalidad a medio plazo.

La mayor parte de los fármacos con eficacia pronóstica demostrada en la IC con FEVI reducida tiene un efecto bloqueador neurohormonal: actúan inhibiendo el reflejo simpático o el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Estos fármacos son los betabloqueantes (BB), los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM). Durante años y hasta la fecha han conformado el patrón oro para el tratamiento de la IC con FEVI reducida.

Sacubitril/valsartán (SV) surge de la búsqueda de una nueva diana terapéutica en la IC. Es un fármaco que se compone de 2 principios activos: valsartán, que es un ARA II, y sacubitril, un inhibidor de la neprilisina. La inhibición de esta segunda vía, asociada a la inhibición del SRAA, ha demostrado superioridad pronóstica frente al tratamiento médico estándar en pacientes con IC con FEVI reducida en ensayos clínicos aleatorizados y un perfil de tolerancia comparable. Sin embargo, de momento su seguridad en la población real, más heterogénea que la de los ensayos clínicos, se desconoce.

En la presente introducción se revisan los fundamentos que justifican este trabajo. En primer lugar, se resumen los aspectos básicos de la IC y la situación actual en nuestro medio. Se exponen las bases fisiopatológicas de la IC con FEVI reducida y se detallan las dianas terapéuticas que han conseguido modificar el curso de la enfermedad. Finalmente se revisa la evidencia disponible sobre la eficacia de SV empleado en poblaciones seleccionadas.

La realización de este trabajo ha sido posible por la colaboración de varias instituciones españolas. El diseño del estudio y la recogida de datos se realizó por un equipo de cardiólogos a lo largo del tiempo del estudio. El análisis y la publicación de sus resultados ha sido llevada a cabo por el doctorando mientras estaba en el Servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

1.1. La insuficiencia cardiaca

1.1.1. Definición y magnitud del problema

La IC consiste en la incapacidad del corazón para mantener la perfusión de órganos y tejidos, o en el requerimiento de elevar las presiones intracardiacas de forma desproporcionada para conseguirlo.⁽¹⁾ La disfunción endomiocárdica es la principal causa de este síndrome. Ésta puede producirse por un defecto de la perfusión secundaria a la enfermedad de las arterias coronarias, por la estenosis o la insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares o ventriculoarteriales, por un defecto de la citoarquitectura de las células y/o el intersticio miocárdico adquirido o heredado, por infecciones agudas o crónicas de diferente naturaleza, por daño catecolaminérgico agudo, o debido a la sobrecarga crónica de presión de las cámaras cardíacas, como ocurre en la hipertensión arterial. Excepcionalmente existen procesos extracardiacos que pueden producir IC por

una alta demanda de flujo sanguíneo sobre un corazón morfológica y funcionalmente sano, como ocurre en el hipertiroidismo y en la cirrosis hepática.(2) Aunque inicialmente la IC se deba a un fallo primario cardíaco, como ocurre en la mayor parte de las ocasiones, a lo largo de su evolución se produce la alteración de múltiples vías fisiopatológicas que condicionan su progresión y el empeoramiento clínico de los pacientes. Entre ellas se encuentran la desregulación del metabolismo miocárdico, la hiperactivación del sistema nervioso simpático y hormonal y la alteración de la inmunomodulación y de la inflamación.

La IC se ha convertido en un problema sanitario de primer orden. Se estima que afecta a más de 63 millones de personas en el mundo. En los países desarrollados, la prevalencia se sitúa en entre el 1 y el 4% de la población general, y hasta uno de cada cinco individuos se espera que desarrolle la enfermedad en algún momento de su vida. Su incidencia se incrementa con la edad: afecta al 10% de los individuos de más de 70 años, y más del 80% de los casos se diagnostica en la población de más de 65 años.(3,4) El envejecimiento progresivo unido al incremento del riesgo cardiovascular basal de la población y a la reducción de la mortalidad asociada a la mejora en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares, hacen prever un incremento de su incidencia. A esto también contribuyen una mayor capacidad de diagnóstico y detección de casos y el aumento de la supervivencia de los pacientes con IC con FEVI reducida.(5,6)

El aumento de la prevalencia de la IC impacta de forma directa en la carga que esta enfermedad tiene en la sociedad y en la organización sanitaria. Actualmente entre el 1 y el 3% del gasto sanitario total de los países desarrollados se destina al manejo de la IC, y se prevé que esta cifra se duplique para 2030. El gasto se destina principalmente a la prevención secundaria, que engloba el cuidado sanitario durante el ingreso hospitalario,

el cuidado extrahospitalario, la dispensación de medicación y el implante de dispositivos de electroestimulación y asistencia ventricular; pero también para instaurar estrategias de prevención primaria destinadas a abordar los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la enfermedad.(7)

A pesar de las estrategias que han demostrado mejorar el pronóstico, la mortalidad por IC en poblaciones contemporáneas sigue siendo elevada. La mortalidad de los pacientes estables es de un 6-7% anual. Este porcentaje se eleva significativamente, hasta el 17-23%, entre aquéllos que ingresan por un episodio de descompensación aguda. También es alta la tasa de hospitalización, que se sitúa en el 10-32% anual en el grupo de pacientes estables, y en el 19-44% en pacientes con un ingreso previo.(8,9)

En España, se estima una prevalencia de IC ligeramente superior a la del resto de países europeos, en torno al 5%. La IC es el primer motivo de ingreso entre los mayores de 65 años, y constituye una de las principales causas de muerte: el 3% de los varones y el 10% de las mujeres falleció por este motivo al comienzo de la década actual. La mortalidad en el primer año tras un episodio de descompensación de IC se sitúa en el 14,5%, y un 32,6% de los pacientes reingresan por un evento cardiovascular a lo largo de ese periodo.(10,11)

1.1.2. Clasificación

La IC puede clasificarse de múltiples formas. La primera de ellas atiende a la etiología de la IC. Ésta puede ser secundaria a enfermedad coronaria, valvular, inflamatoria, a una alteración genética, por el efecto cardiotóxico de fármacos y otras sustancias, por infecciones, por enfermedades congénitas, etc.

La Sociedad Americana de Cardiología reivindica el valor pronóstico de los síntomas, y proponen una forma contemporánea de clasificar la IC en cuatro estadios evolutivos.(12)

- Estadio A: pacientes asintomáticos sin cardiopatía estructural, pero con alto riesgo de desarrollar IC.
- Estadio B: pacientes asintomáticos, pero con una alteración estructural cardíaca.
- Estadio C: pacientes sintomáticos con una alteración estructural cardíaca, pero que responden al tratamiento.
- Estadio D: pacientes sintomáticos con una alteración estructural cardíaca, que no responden al tratamiento.

La forma más habitual de clasificar la IC se realiza considerando la FEVI medida por medio de diferentes técnicas de imagen cardíaca. De esta forma se distinguen, según las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016, tres tipos de IC.(13)

- IC con FEVI preservada ($FEVI \geq 50\%$).
- IC con FEVI en el rango intermedio (FEVI entre el 40 y el 50%).
- IC con FEVI reducida ($FEVI < 40\%$).

La principal relevancia de esta clasificación radica en el valor pronóstico de la FEVI. Tradicionalmente los pacientes con IC con FEVI reducida han gozado de un peor pronóstico que aquéllos que tienen una FEVI preservada. Además, entre ellas existen diferencias epidemiológicas y fisiopatológicas como se recoge en la tabla 1, lo que condiciona que sus tratamientos también sean distintos.(14–16)

La IC con FEVI reducida se presenta en pacientes más jóvenes y predominantemente varones. Su principal causa es la enfermedad coronaria, aunque

también puede estar producida por alteraciones genéticas o congénitas, por procesos inflamatorios agudos o crónicos, por infecciones, o por el efecto cardiotóxico de fármacos y otras sustancias. El pronóstico de esta entidad es muy desfavorable, y todo ello a pesar de la existencia de un arsenal terapéutico que ha demostrado mejorar su supervivencia y reducir los ingresos hospitalarios. La IC con FEVI en el rango intermedio se introdujo por primera vez como entidad propia en las guías de práctica clínica en IC de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016 para favorecer su entendimiento e investigación. Previamente estos pacientes eran incluidos en el grupo de IC con FEVI preservada. En el momento actual, se considera como una entidad más parecida a la IC con FEVI reducida, pero en mayor medida asociada a la cardiopatía isquémica y con un pronóstico más favorable.(17,18) La IC con FEVI preservada se presenta habitualmente en pacientes de edad más avanzada, con mayor frecuencia de sexo femenino y con mayor comorbilidad. Su pronóstico tradicionalmente se ha considerado mejor que el de la IC con FEVI reducida, aunque en la actualidad tiene una supervivencia y tasa de reingresos equiparable. Además, hasta el momento no existe un tratamiento que mejore su pronóstico.(19–21)

Tabla 1. Comparación de las características de la IC con FEVI reducida y preservada

| | IC con FEVI reducida | IC con FEVI preservada |
|--|---|---|
| Comorbilidad y factores de riesgo | Obesidad Hipertensión Diabetes Insuficiencia renal Sexo masculino Individuos más jóvenes | Obesidad Hipertensión Diabetes Síndrome metabólico Insuficiencia renal EPOC Edad avanzada Sexo femenino Anemia Inflamación Enfermedad hepática Apnea del sueño |
| Etiología | Cardiopatía isquémica Miocarditis Cardiopatías hereditarias | Idiopática Hipertrofia ventricular Enfermedades por depósito intersticial |
| Inflamación | Activación menor. Estéril | Activación mayor. Asociada a síndrome metabólico |
| Remodelado ventricular | Fibrosis miocárdica Hipertrofia excéntrica Dilatación ventricular | Fibrosis miocárdica Hipertrofia concéntrica |
| Daño miocitario | Presente | Ausente |
| Disfunción endotelial | Menor. En fases avanzadas. | Mayor. En fases precoces. |
| Hemodinámica | Congestión sistémica y pulmonar. Hipoperfusión periférica. | Congestión pulmonar predominante, mayor con el ejercicio. Patrón restrictivo. |
| Arritmias | Ventriculares. Auriculares en fases avanzadas. | Auriculares muy frecuentes. Ventriculares infrecuentes. |

Pie de tabla. Insuficiencia cardiaca (IC), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

1.2. La insuficiencia cardiaca con FEVI reducida

Aproximadamente el 40-50% de los pacientes con IC tienen una FEVI reducida. Su fisiopatología de la IC gira en torno a la disfunción y el remodelado adverso del ventrículo izquierdo, que puede instaurarse de forma abrupta ante un desencadenante agudo como un infarto agudo de miocardio, o de forma progresiva, como ocurre en el caso de la miocardiopatía dilatada de causa genética o quimiotóxica. Ésta ha centrado el interés de la comunidad científica durante los últimos años debido a que, como se ha referido previamente, afecta a individuos más jóvenes. Actualmente, la cardiopatía isquémica por enfermedad coronaria crónica o aguda es la causa más prevalente, siendo la responsable de dos tercios de los casos. Otras causas son las alteraciones genéticas que afectan a la citoarquitectura del músculo cardiaco, el efecto cardiotóxico de ciertos fármacos y sustancias, algunas infecciones virales, etc.(22)

Fisiopatología

1.2.1. Fisiopatología

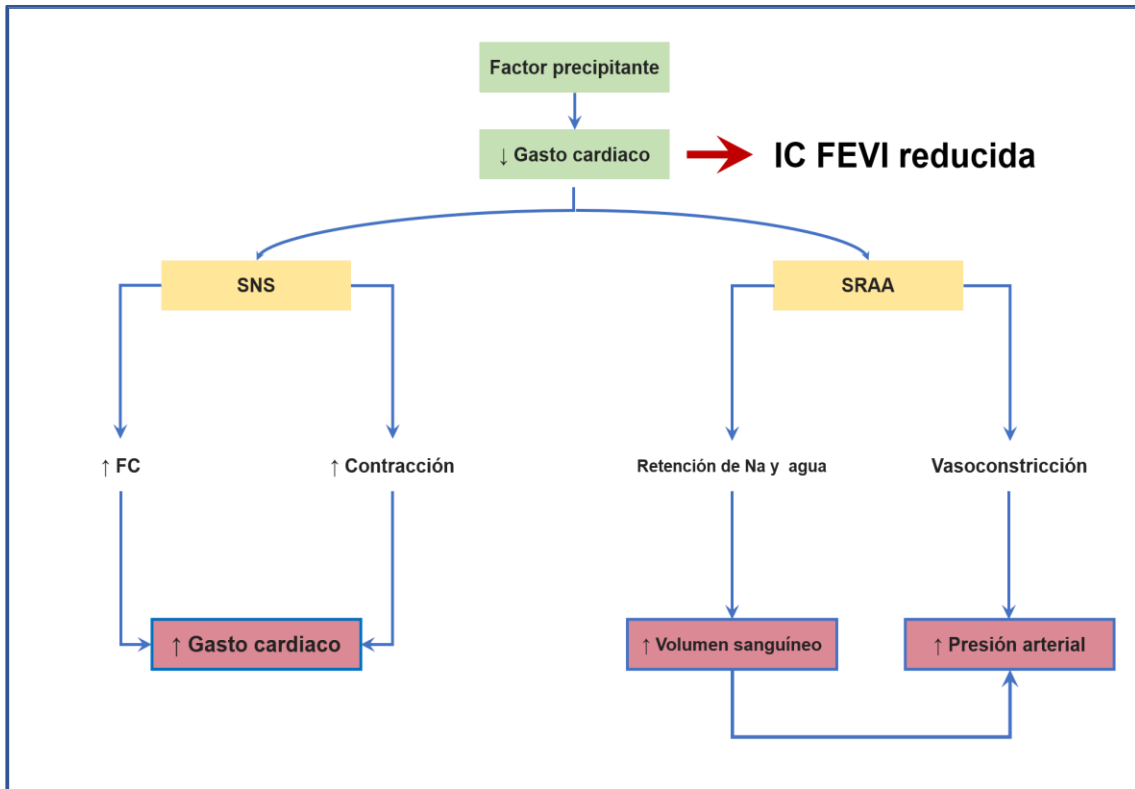
La IC con FEVI reducida constituye un síndrome clínico precipitado por el deterioro de la contractilidad del ventrículo izquierdo agudo o larvado, que se traduce en una disminución de su función sistólica. En respuesta se activan de forma secuencial una serie de mecanismos compensadores que en su conjunto constituyen el modelo de adaptación biomecánica y neurohormonal de la IC (figura 1).(23)

- Fase 1: de compensación hemodinámica. La disfunción ventricular condiciona de forma primaria una reducción del gasto cardiaco, lo que incrementa la precarga del ventrículo izquierdo. El aumento de las presiones intracardiacas produce una distensión de la pared miocárdica que incrementa el volumen-minuto por un aumento del rebote elástico tal y como predice la ley de Frank-Starling.

- Fase 2: de activación neurohormonal. La disminución del gasto cardiaco produce una hiperactivación del SRAA y del sistema nervioso simpático. Como resultado, la descarga simpática aumenta la frecuencia y la contractilidad cardiacas, aumentando el volumen-minuto. Sobre el sistema vasculorrenal, el SRAA incrementa las resistencias vasculares periféricas y la retención de agua y sodio, elevando el volumen plasmático efectivo y favoreciendo su redistribución hacia los órganos principales.(24)

Estos mecanismos, que inicialmente palian el deterioro hemodinámico del paciente y enlentecen el desarrollo de los síntomas, a largo plazo fracasan e incluso favorecen la evolución de la enfermedad. La exposición mantenida a los productos derivados del SRAA y a la hiperactivación adrenérgica producen el incremento de la fibrosis del intersticio miocárdico y el desacoplamiento electromecánico que conducen al remodelado adverso ventricular: el ventrículo se dilata, se profundiza la disfunción sistólica y asocia la alteración de la función diastólica.(25,26) El resultado final es el aumento desproporcionado de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, y secundariamente de la presión capilar pulmonar y de la presión arterial pulmonar. Ésta es la causa inicial del deterioro de la clase funcional y la intolerancia al ejercicio que sufren estos pacientes. La elevación por transmisión retrógrada de las presiones del sistema venoso central y periférico es la responsable de la aparición de síntomas y signos de congestión sistémica. A su vez, la reducción del gasto cardiaco conduce a largo plazo a la aparición de síntomas relacionados con la hipoperfusión de órganos y tejidos. El remodelado adverso miocárdico, una vez establecido, ensombrece el pronóstico de la IC.(27)

Figura 1. Mecanismos compensatorios neurohormonales en la insuficiencia cardiaca



Pie de figura. El daño miocárdico que produce una reducción del gasto cardiaco produce la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Las flechas indican activación. Frecuencia cardiaca (FC), sodio (Na).

1.2.2. Curso clínico y pronóstico

El curso clínico de la IC con FEVI reducida es progresivo. El síntoma más frecuente es la disnea o intolerancia al ejercicio. Su intensidad se evalúa a través de escalas entre las que destaca la de la *New York Heart Association* (NYHA) (tabla 2). Ésta clasifica a los pacientes en cuatro estadios llamados clases funcionales en base al grado de disnea que presentan. En general, los pacientes con una clase funcional más avanzada, se encuentran en un estadio más evolucionado de la enfermedad.(28)

Tabla 2. Clasificación de la clase funcional según la New York Heart Association (NYHA)

| Clase funcional | Síntomas |
|-----------------|---|
| I | No tiene limitación para realizar actividad física. Capacidad para realizar actividad ordinaria sin presentar síntomas. |
| II | Limitación ligera de la actividad física. Presenta disnea con esfuerzos intensos. |
| III | Limitación moderada de la actividad física. Presenta disnea con esfuerzos pequeños. Asintomático en reposo. |
| IV | Disnea de reposo. Presenta incapacidad para realizar cualquier actividad. |

En fases avanzadas, la IC impacta profundamente en la calidad de vida, y se afectan otros sistemas como el gastrointestinal, el endocrino-metabólico, el osteomuscular y el neurológico, lo que aumenta la comorbilidad y acelera el deterioro clínico y psicosocial del paciente. De forma añadida al empeoramiento clínico progresivo, la enfermedad cursa con episodios abruptos de deterioro hemodinámico y sintomático que reciben el nombre de descompensaciones agudas. Éstos se producen por el colapso de los mecanismos compensadores ante determinados factores precipitantes, y se acentúan y se hacen más frecuentes con la evolución de la enfermedad.(29)

Los pacientes con IC con FEVI reducida tienen una supervivencia marcadamente menor que sus pares sanos: el 75% fallece a los 5 años del diagnóstico y el 82% es hospitalizado en algún momento en este periodo (el 48% por IC descompensada). La mortalidad al año tras un ingreso se incrementa de forma significativa, situándose en el 17-38%. La principal causa de la muerte es la cardiovascular (65%), siendo la primera de ellas la muerte súbita cardíaca por arritmias ventriculares malignas, muy frecuentes en estadios finales, seguida del fallecimiento por descompensación de IC.(30,31)

1.2.3. Diagnóstico

En la actualidad, el diagnóstico y el tratamiento de la IC se realiza atendiendo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, que concentran la evidencia científica generada hasta el momento. El diagnóstico de la IC se centra en tres pilares fundamentales: la valoración clínica, la analítica y la ecocardiográfica.(12,13)

La historia clínica y la exploración física son fundamentales para establecer la sospecha inicial, postular su etiología y realizar una primera aproximación pronóstica. Los criterios de Framingham, publicados por primera vez en 1971, se mantienen vigentes hasta la actualidad y fundamentan los recogidos por las guías de práctica clínica de IC de la Sociedad Europea de Cardiología.(13,32)

Posteriormente, está indicada la realización de un electrocardiograma, de un test de laboratorio que incluya la determinación de péptidos natriuréticos si están disponibles y una radiografía de tórax para descartar otras causas atribuibles a la sintomatología del paciente. La asociación de una clínica compatible con la elevación de péptidos natriuréticos aumenta la probabilidad de IC, y es indicativo de hacer un ecocardiograma. Si los péptidos natriuréticos son negativos se debe de considerar otra posibilidad diagnóstica. El ecocardiograma transtorácico se emplea de forma rutinaria en el algoritmo diagnóstico y pronóstico de la IC. Nos permite determinar parámetros estructurales y funcionales cardíacos y en algunos casos determinar la causa de la IC. La asociación de una clínica compatible con alteraciones en el ecocardiograma confirma el diagnóstico de IC. Para determinar la etiología pueden ser necesarias otras pruebas como la resonancia magnética cardíaca o la angiografía coronaria, entre otras.

1.2.4. Tratamiento

La IC con disfunción ventricular se beneficia de un arsenal terapéutico amplio que ha conseguido aumentar de forma significativa la supervivencia y calidad de vida de los pacientes que la padecen. La mayor parte de esos fármacos tienen un efecto regulador sobre la activación catecolaminérgica y el SRAA.(33)

Los fármacos que clásicamente han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con IC con FEVI reducida, entendida como una reducción de la mortalidad cardiovascular y global, bloquean la hiperactivación del sistema neurohormonal. Los primeros fármacos que demostraron beneficio pronóstico de forma consistente en la IC fueron los IECA. Los IECA inhiben al enzima convertidor de angiotensina, bloqueando de forma precoz al SRAA.(34,35) Los ARA II también inhiben el SRAA, en este caso bloqueando al receptor de angiotensina II. Sin embargo, este grupo farmacológico no ha demostrado un efecto consistente sobre el pronóstico, por lo que se consideran de segunda línea para pacientes que no toleren los IECA por cualquier causa.(36,37) Los ARM, que antagonizan a los receptores de mineralocorticoides, han demostrado mejorar la supervivencia en aquellos pacientes que persisten con síntoma a pesar de recibir tratamiento con IECA y BB.(38,39) El otro gran grupo farmacológico con beneficio pronóstico demostrado en la IC es el de los BB, que antagonizan el efecto de la activación del sistema nervioso simpático sobre el músculo cardíaco.(40-42)

El beneficio de estos fármacos, cuando son titulados hasta dosis objetivo, ha demostrado ser aditivo. En IC con FEVI reducida, el tratamiento combinado con inhibidores del SRAA y BB reduce la mortalidad en un 30-35%, y si se añade un ARM en pacientes seleccionados se alcanza una reducción extra del 22-30%. Por ello, las guías para el manejo de la IC con FEVI reducida americanas y europeas recomiendan iniciar el tratamiento con un IECA de primera línea, o un ARA II en su defecto, asociado a un BB,

y reivindican que las dosis de todos los fármacos deben titularse de forma progresiva hasta el máximo tolerado. En pacientes que persisten sintomáticos a pesar de esta combinación recomiendan la asociación de un ARM. Durante dos décadas esta tríada farmacológica ha constituido el tratamiento médico estándar de la IC.

El SV, el primer inhibidor dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II, se considera un fármaco de segunda línea en las guías europeas de 2016. Se recomienda en sustitución de IECA o ARA II en pacientes sintomáticos a pesar de estar tratados con la tríada farmacológica previa. Otro fármaco de segunda línea es la ivabradina, un inhibidor selectivo de las corrientes de sodio auriculares que se emplea en pacientes en ritmo sinusal por encima de los 70 latidos por minuto.⁽⁴³⁾ La combinación de hidralazina y nitratos ha demostrado beneficio en poblaciones seleccionadas, y la digoxina estaría indicada de última línea en pacientes con síntomas refractarios a todas las medidas anteriores.

Los diuréticos son el eje del tratamiento sintomático, ya que mediante su efecto natriurético permiten disminuir la sobrecarga volumétrica y aliviar las presiones de llenado de las cámaras cardíacas, origen de la congestión sistémico-pulmonar. Sin embargo, no han demostrado ningún beneficio pronóstico ni parecen modificar la evolución de la enfermedad.⁽⁴⁴⁾

Finalmente, la terapia de resincronización cardíaca se considera en pacientes sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo y con un QRS prolongado de ≥ 130 ms.⁽⁴⁵⁾ El desfibrilador automático implantable está indicado como prevención secundaria para el tratamiento de arritmias ventriculares malignas, o en prevención primaria en pacientes en clase funcional II o III de la NYHA con una FEVI $\leq 35\%$ estables y bajo tratamiento médico óptimo durante al menos 3 meses.^(46,47)

1.3. Inhibición dual de la neprilisina y del sistema renina angiotensina aldosterona. Implicación en la insuficiencia cardiaca.

1.3.1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona

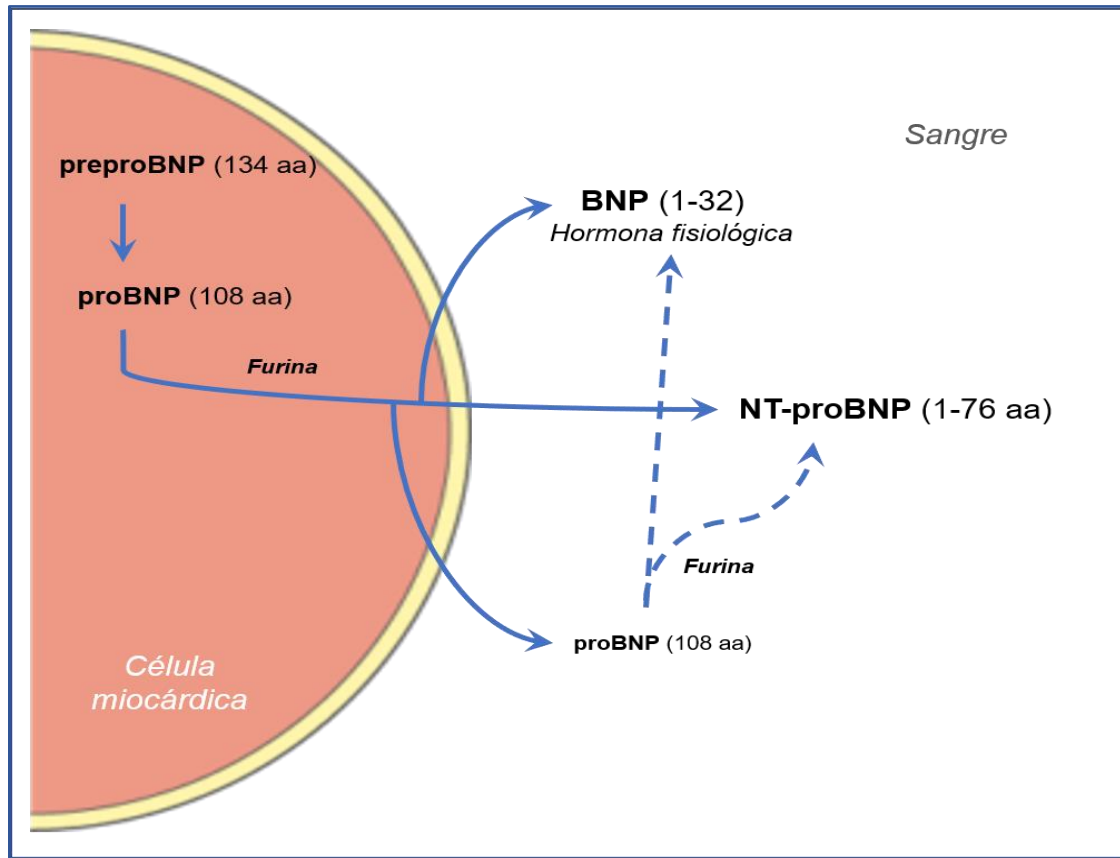
El SRAA tiene un papel fundamental en la IC. El primer eslabón descubierto, a finales del siglo XIX, fue la renina, una proteasa que se metaboliza el angiotensinógeno en angiotensina I. La renina se libera por las células yuxtaglomerulares del riñón en respuesta a la hipoperfusión y al aumento de la actividad simpaticomimética en pacientes con IC. La angiotensina I no tiene actividad biológica, y se somete a una segunda lisis mediada por la enzima convertidora de angiotensina, localizada en el endotelio del lecho vascular renal y pulmonar. Esto provoca la activación de la angiotensina I en angiotensina II, que tiene un gran poder vasoconstrictor y aumenta la resorción de sodio en el túbulo proximal, la liberación de hormona antidiurética y con ello la resorción de agua en el túbulo colector, y la liberación de aldosterona por las glándulas suprarrenales. Esto permite, a través del incremento del volumen circulante, paliar la situación de bajo gasto cardiaco y de hipoperfusión tisular de forma temporal. Sin embargo, a largo plazo acelera el remodelado adverso cardiaco por medio del incremento del estrés oxidativo y de la fibrosis e hipertrofia del intersticio miocárdico.(48,49)

1.3.2. Vía de los péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos son una familia de hormonas que están implicadas en la regulación del balance hidrosalino. Estructuralmente comparten un anillo compuesto por 17 aminoácidos que es fundamental para su actividad biológica. Se han identificado tres tipos de péptidos natriuréticos mayores, dos de ellos liberados a nivel cardiaco. El péptido natriurético atrial tiene 22 aminoácidos y se almacena en la aurícula, y el péptido

natriurético cerebral o tipo B (*brain natriuretic peptide* [BNP]), de 32 aminoácidos, se libera principalmente en el ventrículo izquierdo.(50) El último de ellos, el péptido natriurético tipo C se libera principalmente por el endotelio, aunque también puede hacerlo el miocardio en ciertas condiciones, como tras un infarto agudo de miocardio.(51) El péptido natriurético atrial y el BNP se liberan como respuesta a la distensión parietal que se produce en condiciones de sobrecarga en las cámaras cardíacas. El péptido natriurético atrial se libera de forma inmediata, ya que se almacena en vesículas en las células de la pared auricular. Sin embargo, el BNP se almacena en muy pequeñas cantidades, por lo que su liberación requiere de estímulos sostenidos que activan su producción a través de la transcripción y traducción celulares.(52) En respuesta a la tensión el miocardio ventricular sintetiza pre-proBNP 1-134. Éste se escinde por una serina peptidasa, también denominada furina, en proBNP 1-108, BNP 1-32 (extremo carboxiterminal), molécula plenamente activa, o en el fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B 1-76 (NT-proBNP). Los productos BNP, pro-BNP y NT-proBNP se secretan al plasma sanguíneo, donde puede medirse su concentración (figura 2).(53)

Figura 2. Síntesis y liberación del péptido natriurético tipo B



Pie de figura. Aminoácidos (aa), péptido natriurético tipo B (BNP), fragmento N-Terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP).

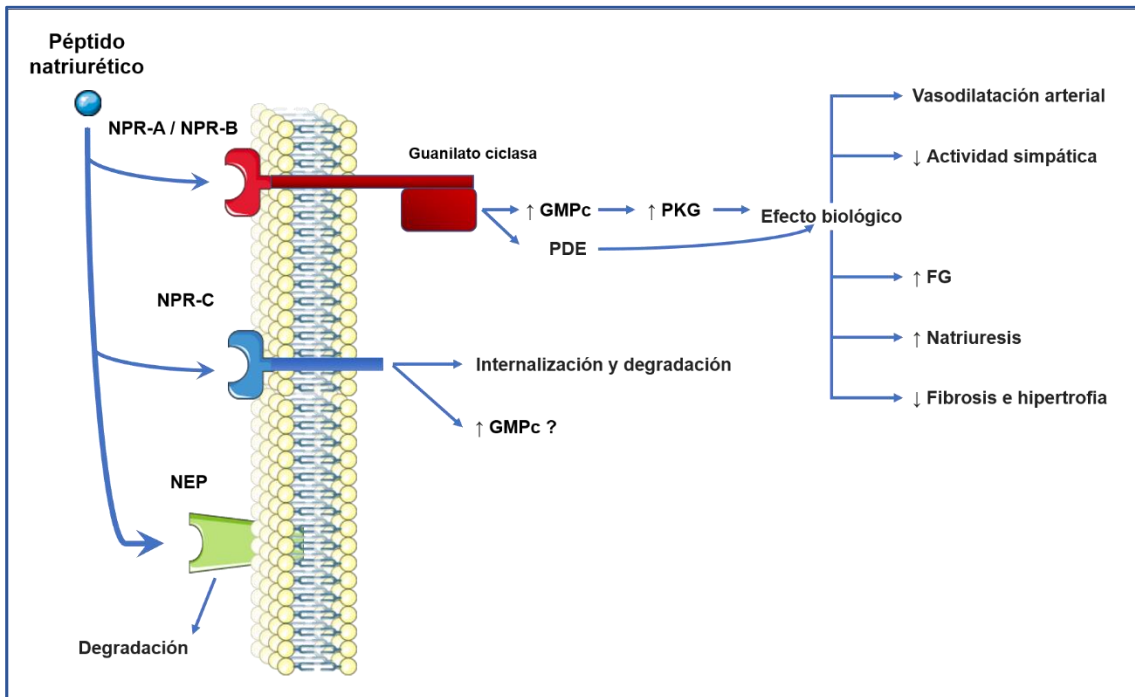
Para ejercer su función los péptidos natriuréticos se unen a dos grandes grupos de receptores de alta afinidad localizados en la superficie de la membrana celular (figura 3). Los receptores tipo A, localizados en el endotelio, se unen con mayor afinidad al péptido natriurético atrial y a BNP. Están acoplados a guanilato ciclasa. Mediante la liberación de guanosín monofosfato cíclico favorecen por efecto paracrino la relajación del miocardio y mejoran su adaptación a la sobrecarga de volumen.⁽⁵⁴⁾ También producen vasodilatación arterial; potencian la diuresis al aumentar el flujo sanguíneo renal, dilatar la arteriola aferente y constreñir la eferente y por efecto natriurético directo sobre el túbulo renal; inhiben la producción de aldosterona, reducen el remodelado adverso, la

hipertrofia ventricular, la fibrosis y la apoptosis celular.(55) Los receptores tipo B, acoplados a protein kinasa G, se localizan principalmente en el cerebro, y se unen preferencialmente al péptido natriurético tipo C. Éstos tienen efecto vasodilatador y potencian el crecimiento óseo.(56)

Los péptidos natriuréticos se eliminan rápidamente del plasma de dos formas. Una parte es inactivada mediante la rotura de su estructura anular por la endopeptidasa neutra neprilisina, que se localiza en el endotelio y en las células del túbulo renal. El resto se elimina al unirse al receptor de aclaramiento de péptidos natriuréticos tipo C de la superficie de las células endoteliales, tras lo cual se internalizan para su escisión enzimática intracelular. El receptor de aclaramiento de péptidos natriuréticos tipo C también parece tener actividad funcional, ya que en estudios preclínicos aumenta la liberación de óxido nítrico por medio de un mecanismo desconocido. El NT-proBNP no es degradado por la neprilisina, sino que tiene una excreción eminentemente renal, por lo que tiene una semivida superior al BNP (de 1-2 horas frente a 20 minutos).(57)

En la IC se produce un incremento progresivo de los péptidos natriuréticos, pero disminuye la respuesta a los mismos. Es lo que se denomina estado de resistencia a los péptidos natriuréticos. Éste se puede producir por una disminución de los receptores de alta afinidad, por un incremento de la actividad de la neprilisina y del receptor de aclaramiento de péptidos natriuréticos tipo C, o por una disminución de las vías de señalización posteriores.(58)

Figura 3. Actividad biológica de los péptidos natriuréticos cardiacos



Pie de figura. Péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético tipo B (BNP), receptor de péptidos natriuréticos tipo A (NPR-R), receptor de péptidos natriuréticos tipo B (NPR-B), receptor de aclaramiento de péptidos natriuréticos tipo C (NPR-C), neprilisina (NEP), guanosín monofosfato cíclico (GMPc), proteína kinasa G (PKG), fosfodiesterasa (PDE), filtrado glomerular (FG).

Finalmente cabe destacar otro péptido con capacidad vasodilatadora y natriurética que se encuentra elevado en pacientes con IC: la adrenomedulina. Es un péptido de 52 aminoácidos secretado por la médula adrenal. Tiene una estructura diferente a los péptidos natriuréticos, pero comparte su misma función. A través de su unión a receptores relacionados con el gen de la calcitonina, incrementa el adenosín monofosfato cíclico intracelular y la concentración de calcio y de óxido nítrico. Se ha objetivado que disminuye la presión arterial sistémica y pulmonar, aumenta el gasto cardiaco, inhibe la liberación de aldosterona y aumenta la diuresis y la excreción de sodio.⁽⁵⁹⁾

1.3.3. Valor diagnóstico de BNP y NT-proBNP en la insuficiencia cardiaca

La concentración de péptidos natriuréticos circulantes en el plasma de sujetos sanos es baja: el 90% tiene niveles de BNP <25 pg/mL y de NT-proBNP <70 pg/mL. Sin embargo, se encuentran aumentados en los pacientes con IC, y su determinación se ha incluido en el algoritmo diagnóstico de esta patología. En pacientes con sospecha clínica de IC en base a la anamnesis, la exploración física y el electrocardiograma, una determinación de NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, o de BNP ≥ 35 pg/mL, con un ecocardiograma compatible, confirmaría el diagnóstico. En pacientes con una presentación aguda se requiere una concentración de NT-proBNP ≥ 300 pg/mL o de BNP ≥ 100 pg/mL. La determinación de péptidos natriuréticos ha demostrado mejorar el diagnóstico diferencial de la disnea en urgencias, y permite la instauración de medidas preventivas que disminuyen la progresión y la incidencia de IC en sujetos con un alto riesgo cardiovascular.(60,61) También tiene valor pronóstico. Niveles más altos se han relacionado de forma significativa con un mayor número de eventos adversos. Además, su variación en el tiempo permite monitorizar la evolución y la respuesta al tratamiento.(62,63)

1.3.4. Inhibición dual de la neprilisina y del sistema renina-angiotensina-aldosterona

1.3.4.1. Antecedentes

La utilidad de los péptidos natriuréticos se ha estudiado aplicada a dos patologías principalmente: la IC y la hipertensión arterial. Inicialmente se teorizó que un incremento de la concentración de péptidos natriuréticos en estos dos grupos de pacientes podría presentar un beneficio hemodinámico y clínico. Para ello se emplearon dos vías: la administración endovenosa de péptidos natriuréticos recombinantes como el aniritide, un

análogo del péptido natriurético atrial, y el nesiritide, un análogo del BNP; y la inhibición de la neprilisina empleando principios activos como el candoxatrilat. A pesar de que ambas estrategias demostraron mejorar parámetros hemodinámicos en modelos animales y en pacientes con IC, no demostraron eficacia en variables con relevancia clínica ni pronóstica. Esto se relacionó con la corta vida media de los análogos de los péptidos natriuréticos y con el efecto hipertensivo generado por la inhibición aislada de la neprilisina, que participa también en el aclaramiento de otros péptidos vasoactivos.(64,65)

Posteriormente se probó la eficacia de la inhibición combinada de la neprilisina y del SRAA. En primer lugar, se combinó la inhibición de la neprilisina y del enzima convertidor de angiotensina. Estudios preclínicos con omapatrilat y fasidotril demostraron beneficio hemodinámico en modelos de IC y cardiopatía isquémica: disminuían la tensión arterial y las presiones intraventriculares, aumentaban la diuresis, disminuían el tamaño de la lesión tras un infarto, el remodelado adverso y la hipertrofia ventricular, e incluso aumentaban la supervivencia.(66) Omapatrilat demostró en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con IC con FEVI reducida beneficio pronóstico. En comparación con enalapril, redujo los ingresos por IC y la mortalidad cardiovascular a costa de un incremento desproporcionado de la incidencia de angioedema grave, que se justificó por la inhibición combinada del enzima convertidor de angiotensina y de la aminopeptidasa P, ambas implicadas en la degradación de la bradiquinina. Este hecho impidió su aprobación por las agencias del medicamento.(67,68)

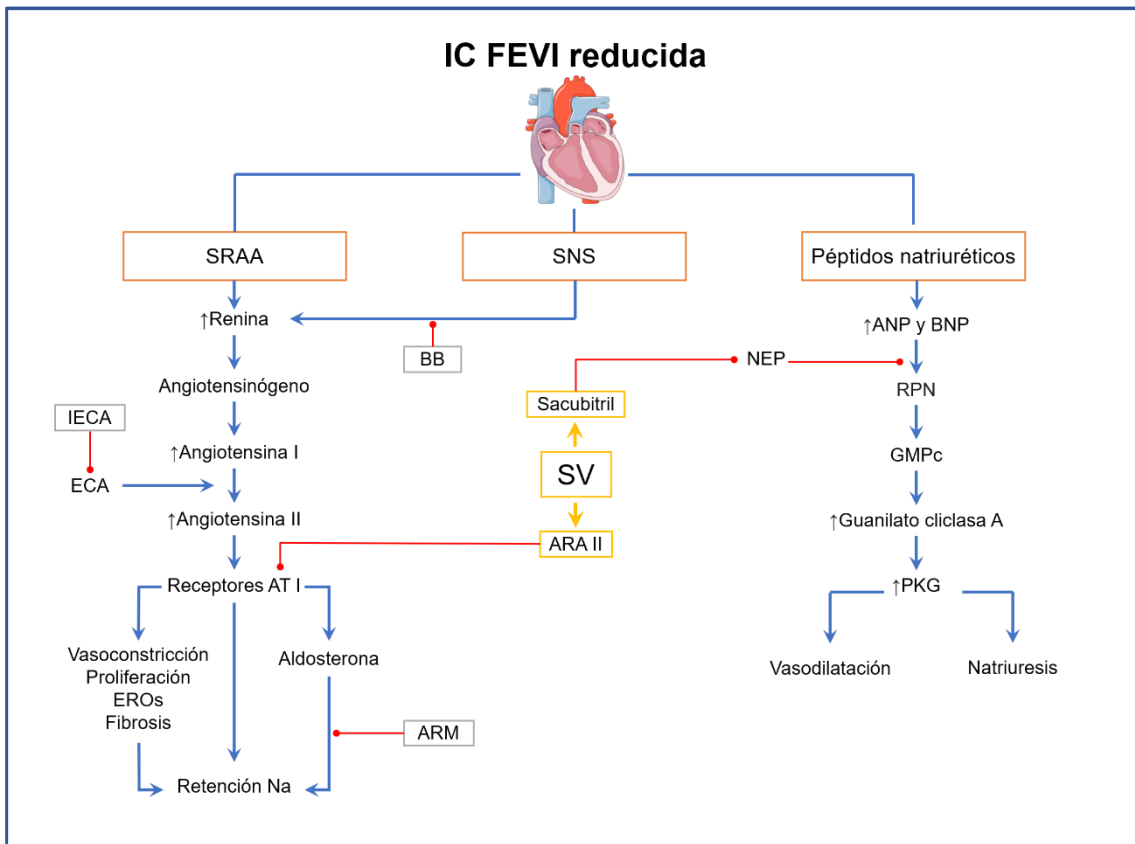
Con el objetivo de reducir la incidencia de angioedema, preservando el doble bloqueo de la neprilisina y del SRAA, se desarrollaron los inhibidores combinados de la neprilisina y del receptor de angiotensina II, entre los que se encuentran candoxatril/valsartán y SV. El primero de ellos, empleado en un modelo animal, demostró

mismo efecto antihipertensivo que el omapatrilat pero con una menor incidencia de angioedema de glotis.(69) El primer inhibidor combinado evaluado en pacientes humanos ha sido sacubitril/valsartán.

1.3.4.2. Mecanismo de acción de sacubitril/valsartán

El SV combina el efecto de valsartán y de sacubitril. Valsartán disminuye la vasoconstricción e incrementa la natriuresis mediante el bloqueo de los receptores de angiotensina II tipo 1 del endotelio y las glándulas suprarrenales. Además, inhibe su expresión y la liberación de aldosterona, reduciendo la fibrosis, la hipertrofia y la inflamación. En respuesta al bloqueo de su receptor, se produce un incremento de la angiotensina II y de la renina que parece tener efectos vasculares favorables a través de su unión a receptores distintos al de angiotensina II tipo 1. La concentración de aldosterona a largo plazo parece normalizarse, lo que justificaría el beneficio de los ARM en coadyuvancia con un ARA II.(70,71) Sacubitril disminuye la degradación de los péptidos natriuréticos, lo que produce un efecto vasodilatador mediado por la activación de la guanilato ciclasa y de la liberación de guanósín monofosfato cíclico. A nivel renal, el aumento de la disponibilidad de péptidos natriuréticos activos incrementa el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular y disminuye la resorción de sodio. También inhibe la activación del SRAA y disminuye la fibrosis y la hipertrofia ventricular, así como la síntesis de adiponectina en el tejido adiposo (figura 4).(72–76)

Figura 4. Efecto de sacubitril/valsartán sobre el sistema renina angiotensina aldosterona y sobre el sistema de los péptidos natriuréticos



Pie de figura. Las flechas amarillas indican la escisión de sacubitril/valsartán (SV). Las flechas azules indican activación. Las líneas rojas indican inhibición. Insuficiencia cardíaca (IC), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), sistema nervioso simpático (SNS), enzima convertidor de angiotensina (ECA), receptores de angiotensina II tipo I (AT I), especies reactivas de oxígeno (EROs), sodio (Na), péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético tipo B (BNP), receptor de los péptidos natriuréticos (RNP), GMP cíclico (GMPCc), proteína kinasa G (PKG), neprilisina (NEP), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM), betabloqueantes (BB).

1.3.4.3. Farmacocinética y farmacodinámica de sacubitril/valsartán

El SV combina el sacubitril y el valsartán en un ratio molar 1:1. Valsartán tiene actividad directa, pero sacubitril es en realidad un profármaco precursor del inhibidor activo de la neprilisina. Tras su administración oral, SV se activa por escisión enzimática en el interior del organismo. Una primera escisión libera el valsartán del sacubitril. En segundo lugar, el sacubitril es metabolizado en el inhibidor activo de la neprilisina LBQ657. Las propiedades farmacocinéticas de valsartán y LBQ657 son similares. La máxima concentración de valsartán se alcanza a las 1,7-2,2 horas desde la ingesta, mientras que el pico de concentración de LBQ657 se establece entre las 1,9 y 3,5 horas. La vida media de LBQ657 es de 9,9-11,1 horas, y la de valsartán es de 8,9-16,6 horas. Tras la administración de SV, el máximo incremento de guanosín monofosfato cíclico se registra a las 4 horas, normalizándose a las 24 horas.(77)

Sacubitril y valsartán tienen un volumen de distribución similar, de 103 y 75 L respectivamente, y más del 94% de ambos principios se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La farmacocinética de SV no difiere entre sexos, pero sí con la edad. Su biodisponibilidad es un 24% superior en individuos mayores de 65 años y alcanza concentraciones mayores en pacientes con insuficiencia renal con un filtrado glomerular inferior a 30 mL/kg/min y en la insuficiencia hepática moderada (clase Child-Pugh clase B o superior). El SV no interacciona con CYP450, pero inhibe al polipéptido transportador de aniones orgánicos implicado en el aclaramiento hepático de algunos fármacos. Además, parece reducir la concentración de furosemida, hidroclorotiazida y metformina, e incrementar la de atorvastatina. Sacubitril se elimina en forma de LBQ657 en un 52-68% por orina y en un 37-48% en las heces. La eliminación de valsartán, sin embargo, es eminentemente digestiva (86%).(78,79)

1.3.4.4. Efecto de sacubitril/valsartán sobre el remodelado cardiaco

La inhibición del SRAA antagoniza el remodelado adverso en la IC con FEVI reducida. Múltiples estudios aleatorizados han puesto de manifiesto que la inhibición combinada del SRAA y de la degradación de los péptidos natriuréticos tiene un efecto antirremodelado reverso superior que se manifiesta precozmente y de forma dosis dependiente. El SV ha demostrado mejorar la FEVI un 5%, disminuir los diámetros ventriculares, el volumen de la aurícula izquierda y el índice de masa cardiaca. Los pacientes que además están bajo tratamiento con un ARM presentan un efecto antirremodelado superior.⁽⁸⁰⁾ El estudio *Effects of Sacubitril/Valsartan Therapy on Biomarkers, Myocardial Remodeling and Outcomes* (PROVE-HF) mostró una correlación entre la reducción de NT-proBNP y la mejoría de la FEVI y del volumen de la aurícula izquierda en pacientes con IC con FEVI reducida y tratamiento previo con IECA o ARA II tras su sustitución por SV.⁽⁸¹⁾ El SV también ha demostrado un efecto beneficioso en pacientes con IC con FEVI 25-50% e insuficiencia mitral severa funcional, demostrando frente a valsartán reducir el volumen regurgitante y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.⁽⁸²⁾ En pacientes con IC con FEVI preservada, el efecto antirremodelado es inferior y en muchos casos carece de significación.

1.4. Eficacia y seguridad de sacubitril/valsartán en estudios clínicos

La inhibición combinada de la neprilisina y del SRAA con SV ha demostrado eficacia clínica en ensayos clínicos en patología cardiovascular, principalmente en la hipertensión arterial y la IC. La tabla 3 al final de este apartado recoge los principales estudios aleatorizados que han evaluado la eficacia de SV en IC.

1.4.1. Ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca con FEVI reducida

1.4.1.1. Estudios aleatorizados en pacientes ambulatorios

El estudio *Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure* (PARADIGM-HF) fue el primer ensayo de fase III realizado sobre pacientes con IC con FEVI reducida.⁽⁸³⁾ En él se aleatorizaron 8442 pacientes con IC con FEVI $\leq 40\%$ en clase funcional II-IV de la NYHA, con péptidos natriuréticos elevados y bajo tratamiento previo con dosis estables de BB y de IECA o ARA II, a recibir dos veces al día SV 200 mg o enalapril 10 mg. Incluyó sólo a aquéllos pacientes que toleraron ambos fármacos tras un periodo de prueba simple ciego compuesto por 2 semanas en las cuales recibieron enalapril 10 mg y 4-6 semanas en las que se les administró SV 200 mg. Sobre una cohorte homogénea con una edad media de 64 años y compuesta por un 87% de varones y un 66% de caucásicos, SV demostró reducir un 20% el evento combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC ($p < 0,001$). La mortalidad total fue menor en el grupo de SV (17% vs. 19,8%, $p < 0,001$) y éste tratamiento asoció un 21% de reducción de ingresos por IC ($p > 0,001$), así como una mejoría sintomática medida por el cuestionario Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ) ($p < 0,001$). Considerando las variables de seguridad, SV produjo con mayor frecuencia hipotensión sintomática (14% vs. 9,2%, $p < 0,001$), mientras que el grupo de enalapril tuvo una mayor incidencia de tos, elevación de creatinina por encima de los 2,5 mg/dL e hiperpotasemia. No hubo diferencias en la incidencia de angioedema, que ocurrió en una proporción muy pequeña en ambos brazos.

Múltiples subanálisis del estudio PARADIGM-HF publicados posteriormente evidenciaron que SV era seguro y eficaz en todos los grupos de edad, en pacientes con o sin ingresos previos por descompensación de IC, en diabéticos y no diabéticos, a lo largo de todo el espectro de la FEVI reducida y que era independiente de las cifras de tensión

arterial y del tratamiento previo.(84–88) Además, demostró beneficio incluso en el grupo de pacientes que tuvo que reducir su dosis por intolerancia y mostró una reducción de la rehospitalización a los 30 días en aquéllos pacientes que ingresaron por IC en el seguimiento del estudio. Considerando el resultado del estudio PARADIGM-HF, las guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Americana incluyeron el SV como fármaco de segunda línea en el tratamiento de la IC con FEVI reducida. El estudio *Efficacy and Safety of LCZ696 in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction* (PARALLEL-HF) tiene el mismo diseño que el estudio PARADIGM-HF, y tras haber completado la fase de reclutamiento evaluará la eficacia de SV en pacientes asiáticos (NCT02468232).

El estudio *Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens* (TITRATION) comparó un régimen de titulación de SV intensivo (alcanzar 200 mg de SV dos veces al día en 3 semanas) con otro conservador (alcanzar dosis objetivo de forma más gradual, en 6 semanas) en una población de 498 pacientes con IC con FEVI reducida estratificados según la tolerancia previa a dosis altas o bajas de IECA o ARA II.(89) En una población homogénea con una edad media de 64 años, mayoritariamente caucásica (92,4%), con alta proporción de varones (78,7%), bajo tratamiento previo con IECA o ARA II (95,4%) y en clase funcional II de la NYHA (70,9%), SV demostró tener un buen perfil de tolerancia. Aunque no excluyó a pacientes ingresados, éstos supusieron tan sólo el 10% del total. El 81,1% de los pacientes alcanzó dosis objetivo sin suspender SV ni desescalarlo en los 11 meses de seguimiento, aunque la proporción fue superior entre aquéllos aleatorizados al régimen conservador (84,3% vs. 77,8%, p=0,08). La dosis previa de IECA o ARA II fue el mejor predictor de la tolerancia a SV, y se identificó que

los pacientes que antes toleraban menores dosis de estos fármacos presentaron un mayor número de efectos adversos.

1.4.1.2. Estudios aleatorizados en insuficiencia cardiaca con FEVI reducida en pacientes ingresados

Tras el ensayo TITRATION quedaban aún por resolver varios conflictos derivados de la homogeneidad de los estudios anteriores: la ausencia de representación significativa de otras razas, la tolerancia en pacientes que no tomaban previamente IECA o ARA II, y la seguridad en pacientes ingresados.

El ensayo *Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode* (PIONEER-HF) comparó la eficacia y seguridad de SV frente a enalapril en 881 pacientes ingresados por IC estables con disfunción sistólica (FEVI \leq 40%) y elevación de NT-proBNP (\geq 1600 pg/mL) o de BNP (\geq 400 pg/mL).⁽⁹⁰⁾ La dosis de inicio y la titulación de SV se realizó según la tensión arterial sistólica, siendo la pauta objetivo 200 mg de SV y 10 mg de enalapril dos veces al día. La población incluida tenía una edad media de 62 años, una proporción de pacientes de raza negra superior a los estudios previos (36%), en un 28% eran mujeres, en el 34% suponía el primer ingreso por IC, y menos de la mitad (48%) tomaba previamente IECA o ARA II. El estudio demostró como objetivo primario de eficacia una mayor reducción de NT-proBNP en el grupo de SV frente a enalapril ([-46,7%] vs. [-25,3%], $p < 0,001$) en el seguimiento de 8 semanas. Además, demostró una reducción del 46% en la variable reingreso por IC (8,0% vs. 13,6%, $p < 0,001$) y en la variable combinada añadida tras el diseño de muerte, rehospitalización por IC, implante de asistencia ventricular o inclusión en lista de trasplante cardiaco (9,3 vs. 16,8%, $p = 0,005$). La discontinuación del fármaco fue similar en ambos brazos (19,6 vs. 20,3%),

una menor proporción de pacientes con SV alcanzaron la dosis objetivo (55,2 vs. 60,8%), y no se registraron diferencias en la incidencia de efectos adversos. A la semana 8, tras la apertura del ciego, los pacientes bajo tratamiento con enalapril cambiaron a SV. Tras ello se objetivó una reducción más significativa de NT-proBNP que en el grupo aleatorizado inicialmente a SV, y el nivel de NT-proBNP se igualó entre ambos grupos a la semana 12. Sin embargo, se mantuvo un menor número de eventos entre los pacientes del primer grupo (bajo tratamiento con SV desde la aleatorización), evidenciando que posiblemente el inicio de SV durante el ingreso presentaba un beneficio precoz y superior.⁽⁹¹⁾

El estudio aleatorizado de diseño abierto *Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event (TRANSITION)*, comparó la tolerancia de dos regímenes distintos de inicio de SV. Incluyó un total de 1002 pacientes hospitalizados por descompensación de IC con FEVI $\leq 40\%$ que se aleatorizaron a iniciar SV durante el ingreso antes de las 12 h del alta, o a hacerlo entre los días 1 y 14 tras el alta. La dosis de inicio de SV fue de 50 o 100 mg dos veces al día, y a lo largo del seguimiento se indicó su titulación hasta los 200 mg dos veces al día. Los pacientes incluidos tuvieron una edad media de 67 años, eran en un 75% varones, en un 97% caucásicos, tenían predominantemente una clase funcional II basal (64,1%), el 24% no tomaba IECA o ARA II y el 51% no había ingresado previamente. En el seguimiento de 10 semanas, una mayor proporción de pacientes en el grupo de inicio tras el alta tendió a alcanzar la dosis objetivo de SV de forma estable durante las dos últimas semanas del seguimiento (objetivo primario) (45,4 vs. 50,7%, $p=0,099$). Una mayor proporción en ambos grupos mantuvo SV en dosis de 100 o 200 mg (62,1 vs. 68,5%), y una gran mayoría mantuvo SV a cualquier dosis (86,0 vs. 89,6%). En este trabajo, la toma previa de IECA o ARA II no se relacionó con la tolerancia a ninguna de las dos pautas. Tener una edad <65 años, una tensión sistólica superior, un mejor filtrado

glomerular, tener un primer diagnóstico de IC y estar en ritmo sinusal se relacionaron de forma independiente con alcanzar el objetivo primario, y no se registraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos.

Los resultados de PIONEER-HF y TRANSITION sentaron la base de la actualización de las guías europeas de IC publicada en 2019, en la que se recomendó el inicio de SV como fármaco de primera línea en pacientes ingresados por IC descompensada frente a IECA o ARA II incluso en pacientes que no tomaban previamente estos fármacos y tras un primer o sucesivo ingreso por IC.(92)

El último ensayo clínico en marcha en pacientes con IC con FEVI reducida es *Entresto TM (LCZ696) In Advanced Heart Failure (LIFE Study)* (NCT02816736). Éste comparará la eficacia y seguridad de SV frente a valsartán en pacientes con IC avanzada y clase funcional IV de la NYHA, una población residual en los estudios previos.

1.4.2. Estudios en insuficiencia cardiaca con FEVI preservada

Dos estudios han analizado la eficacia de SV en pacientes con IC con FEVI preservada. El primero de ellos fue el *Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction* (PARAMOUNT).(93) Es ensayo clínico de fase II aleatorizado, controlado con valsartán que incluyó 301 pacientes con IC sintomática con FEVI $\geq 45\%$ y NT-proBNP ≥ 400 pg/mL que se aleatorizaron a recibir SV o valsartán. En él, SV redujo un 23% más la concentración de NT-proBNP que valsartán de forma significativa, y demostró una tolerancia y una incidencia de efectos adversos similares. El segundo es el ensayo clínico aleatorizado doble ciego de fase III *Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction* (PARAGON-HF).(94) Éste aleatorizó 4822 pacientes con IC con FEVI $\geq 45\%$ sintomáticos y con NT-proBNP elevado a recibir SV o valsartán en dosis objetivo

de 200 mg o 160 mg respectivamente dos veces al día. La población presentó una edad media de 73 años, con una representación equilibrada de hombres (48%) y mujeres (52%), y una alta proporción de diabéticos (44%). En el seguimiento medio de 35 meses, los pacientes con SV y con valsartán presentaron una incidencia similar del evento combinado primario muerte cardiovascular u hospitalización por IC. Sin embargo, en el grupo de mujeres, la diferencia alcanzó diferencia significativa (RR 0,73 a favor de SV [IC 95% 0,59-0,90]), aunque no en el de varones (p para la interacción =0,017). Una mayor proporción de pacientes con SV mejoró su clase funcional (15% vs. 12,6%; $p<0,05$) y un porcentaje menor presentó deterioro de la función renal (1,4% vs. 2,7%; $p<0,05$).

Actualmente hay dos estudios en marcha en pacientes con IC con FEVI preservada. El estudio *A Randomized, Double-blind Controlled Study Comparing LCZ696 to Medical Therapy for Comorbidities in HFpEF Patients* (PARALLAX NCT03066804) evaluará la eficacia de SV frente a enalapril o valsartán para reducir la concentración de NT-proBNP y mejorar la clase funcional medida por el test de la marcha de los 6 minutos. El *Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction* (PERSPECTIVE NCT02884206) evaluará el efecto de SV sobre la actividad cerebral medida por técnicas de imagen por radioisótopos y sobre la función cognitiva.

Tabla 3. Ensayos aleatorizados de fase III realizados con sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca

| Estudio, año | Criterios de inclusión y diseño | N, n | Seguimiento | Eficacia | Seguridad |
|---------------------------------|--|---|-------------|--|---|
| FEVI preservada | | | | | |
| PARAMOUNT 2012 (93) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEVI ≥ 45%. ▪ CF II-III. ▪ NTproBNP ≥ 400 ▪ Ambulatorios. | N=301 SV 200mg (n=149) vs. Valsartán 160mg (n=152) | 12 semanas | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cambio en NTproBNP: ratio de variación 0.77 (p=0,005). | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis objetivo: 81% vs. 78% (p=ns). ▪ No diferencias en EA. |
| PARAGON 2019 (94) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEVI ≥ 45%. ▪ CF II-III. ▪ NTproBNP ≥ 200 si ingreso previo / ≥ 300 si no ingreso. ▪ Ambulatorios. | N=4822 SV 200mg (n=2419) vs. Valsartán 160mg (n=2403) | 35 meses | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muerte CV o ingreso por IC: ns. ▪ Mujeres: RR 0,73 (CI 95%; 0,69-0,90). No en varones. P interacción=0,02. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspensión: 25,3% vs. 26,7% (p=ns). ▪ Dosis objetivo: 82% vs. 85,1% (p=ns). ▪ EA: SV produjo más hTA (RR 1,5), y menos IR (RR 0,8) e hiperpotasemia (RR 0,8). |
| FEVI reducida | | | | | |
| PARADIGM-HF 2014 (83) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEVI ≤ 40%[†]. ▪ CF II-IV. ▪ NTproBNP ≥ 600 o BNP ≥ 150 / NTproBNP > 400 o BNP ≥ 150 si ingreso previo. ▪ Ambulatorios. | N=8442 SV 200mg (n=4212) vs. Enalapril 10mg (n=4187) | 27 meses | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muerte CV o ingreso por IC: RR 0,8 (p<0,001). ▪ Muerte CV: RR 0,8 (p<0,001). ▪ Ingreso por IC: RR 0,79 (p<0,001). | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspensión: 17,8% vs. 19,8% (p=0,02). ▪ EA: SV produjo más hTA (RR 1,6), menos IR (RR 0,7), y menos hiperpotasemia grave (RR 0,8) |
| PIONEER-HF 2018 (90) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEVI ≤ 40%. ▪ CF II-IV. ▪ NTproBNP > 1600. ▪ Hospitalizados. | N=880 SV 200mg (n=440) vs. Enalapril 10mg (n=441) | 8 semanas | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducción de NTproBNP: -46,7% vs. -25,7%. Ratio de cambio 0,71 (p<0,001). | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspensión: 19,6% vs. 20,3% (p=ns). ▪ No diferencias en EA. |
| TITRATION 2016 (89) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEVI ≤ 35%. ▪ CF II-IV. ▪ Ambulatorios^β. | N=498 Comparación de 2 pautas de titulación de SV ^γ : Intensiva (n=247) vs. Conservadora (n=251) | 11 semanas | - | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tolerancia SV^δ: 77,8% vs. 84,3% (p=0,08). ▪ No diferencias en EA. |
| TRANSITION 2019 (95) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEVI ≤ 40%. ▪ CF II-IV. ▪ Aleatorizado abierto. | N=1002. Comparación 2 pautas de inicio de SV: ≥ 12 h prealta (n=493) vs. 1-14 días tras alta (n=489) | 10 semanas | - | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con dosis de 200 mg^τ: 45,4% vs. 50,7% (p=ns). ▪ Suspensión: 7,3% vs. 4,9% (p=ns). ▪ No diferencias en EA. |

Pie de tabla. Las dosis de sacubitril/valsartán y de valsartán se administran dos veces al día. Población total (N), grupos de comparación (n), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), clase funcional NYHA (CF), significación (p), no significativa (ns), efectos adversos (EA), cardiovascular (CV), insuficiencia cardiaca (IC), riesgo relativo (RR), hipotensión arterial (hTA), insuficiencia renal (IR). †. Cambio a ≤ 35% durante del estudio. β. Incluyeron un 10,1% de pacientes ingresados. δ. Pacientes que cumplieron el esquema preespecificado de titulación. τ. Pacientes que mantuvieron dosis de 200 mg al menos las 4 últimas semanas del seguimiento.

1.4.3. Estudios en otras patologías cardiovasculares

Tres ensayos clínicos, uno realizado en población europea y dos en población asiática, han evaluado la eficacia de SV en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve o moderada. En el estudio *Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study* SV en dosis iguales o superiores a 200 mg al día, demostró reducir en mayor medida la tensión arterial que dosis equivalentes de valsartán en monoterapia.(96) En el estudio *Efficacy and Safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian Patients with Hypertension: a Randomized Double-blinded Placebo-controlled Study*, realizado en pacientes asiáticos, SV demostró una reducción de mayor magnitud de las cifras de tensión arterial que en el estudio previo , y su empleo en monoterapia fue suficiente para alcanzar el objetivo de <140/90 mmHg en el 50% de la cohorte.(97) En *Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared with Olmesartan in Elderly Asian Patients (≥ 65 Years) With Systolic Hypertension*, SV demostró reducir un mayor poder antihipertensivo que olmesartan en pacientes asiáticos de más de 65 años.(98) El SV también ha demostrado eficacia antihipertensiva en pacientes con hipertensión arterial severa y añadido a amlodipino en pacientes no controlados con este fármaco en monoterapia.(99,100)

El estudio *Prospective ARNI vs ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI* (PARADISE-MI NCT02924727) comparará la eficacia de SV frente a ramipril iniciados en la primera semana tras un infarto agudo de miocardio con FEVI ≤40% e IC estables hemodinámicamente.

El estudio de fase II *ARNI in Asymptomatic Patients With Elevated Natriuretic Peptide and Elevated Left Atrial Volume Index, eLEVation* (PARABLE NCT02682719)

comprobará si SV es eficaz frente a valsartán en individuos asintomáticos con alto riesgo cardiovascular y elevación de péptidos natriuréticos de forma basal sin IC. Evaluará su efecto sobre parámetros cardíacos ecocardiográficos, en resonancia magnética y sobre la concentración de NT-proBNP, marcadores de inflamación y GMP cíclico.

1.5. Estudios en insuficiencia cardíaca con FEVI reducida en vida real

Los ensayos clínicos aleatorizados de SV en pacientes con IC con FEVI reducida tienen limitaciones a la hora de representar a la población real objetivo. En general han incluido a pacientes jóvenes, con una alta representación masculina, bajo riesgo cardiovascular basal, una baja proporción de pacientes isquémicos, y con función renal normal o en el rango bajo de la normalidad. Varios trabajos han puesto de manifiesto las diferencias entre la población del estudio PARADIGM-HF y la real candidata al inicio de SV. Los pacientes reales son mayores, presentan una peor clase funcional, una peor función ventricular, menor tensión arterial basal y un riesgo cardiovascular más alto.^(101–103) Teniendo en cuenta esto, alrededor del 70% de los pacientes con IC y disfunción ventricular de la práctica clínica diaria no podrían haber entrado en el estudio PARADIGM-HF, considerando sus exigentes criterios de exclusión. Sin embargo, las guías de práctica clínica son más laxas, y sus indicaciones permiten iniciar SV en hasta al 70-75% de ellos.⁽¹⁰⁴⁾ Esto ha despertado dudas en la comunidad médica, que se ha preguntado si la seguridad de SV se puede exportar desde los ensayos clínicos a la vida real. Además, parece justificar al menos en parte que la prescripción de SV en poblaciones contemporáneas sea inferior a la esperada.^(105,106)

Si tenemos en cuenta la introducción de SV en el paciente ingresado real, carecemos de información sobre su beneficio y seguridad en el momento actual. Sólo un

estudio retrospectivo y de muy pequeño tamaño ha evaluado la seguridad de SV iniciado en pacientes con IC con FEVI reducida antes del alta. Incluyó 9 pacientes identificados de forma retrospectiva en los que se introdujo SV durante un ingreso. De todos ellos, sólo 5 lo mantuvieron al alta y el resto lo suspendió principalmente por hipotensión.(107) Además, su empleo en este contexto es minoritario. En un registro de más de 20.000 pacientes ingresados que cumplían todos los criterios para iniciar el fármaco, sólo se prescribió al 2,3% antes del alta.(108)

De esta necesidad de perfilar la seguridad de SV cuando es iniciado en una población real de pacientes con IC con FEVI reducida ingresada surge el presente trabajo.

CAPÍTULO 2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

- Los pacientes con IC con FEVI reducida que iniciaron SV durante un ingreso hospitalario incluidos en el ensayo clínico PIONEER-HF tienen unas características basales distintas de la población real objetivo que cumple los criterios indicados en la ficha técnica del fármaco aprobados por la Agencia Europea del Medicamento.

- Los pacientes con IC con FEVI reducida que inician SV de forma ambulatoria en la práctica clínica real tienen un perfil de mejor pronóstico que aquéllos que lo inician durante un ingreso hospitalario.

- A pesar de las diferencias con la población hospitalizada del ensayo PIONEER-HF y con la población ambulatoria real, SV podría ser seguro y bien tolerado en una población no seleccionada de pacientes ingresados.

2.2. Objetivos

Objetivos principales

- Describir las características basales de una población real de pacientes con IC con FEVI reducida en la que se introduce SV atendiendo a las especificaciones de su ficha técnica.

- Comparar las características basales de una población real de pacientes ingresados en la que se introduce SV con una población altamente seleccionada participante en el ensayo clínico PIONEER-HF.

- Comparar las características basales de una población real de pacientes ingresados en la que se introduce SV con otra en la que se realiza de forma ambulatoria.

Objetivos secundarios

- Valorar la respuesta clínica a SV en una población real de pacientes hospitalizados en términos de variación de clase funcional.

- Describir la tolerancia al fármaco y cómo se modifica la dosis a lo largo del seguimiento.

- Identificar marcadores predictores de la tolerancia al fármaco a lo largo del tiempo, el abandono y la titulación del mismo hasta conseguir dosis plenas.

- Perfilar la seguridad de SV en las diferentes poblaciones reales mediante el registro de la incidencia de efectos adversos.

CAPÍTULO 3
MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes longitudinal con seguimiento prospectivo en el que se incluyeron de forma consecutiva a todos los pacientes con IC con FEVI reducida en los que se introdujo SV durante un ingreso hospitalario no programado, en situación hemodinámica estable y antes del alta. El reclutamiento se produjo entre el 1 de diciembre de 2017 y el 31 de mayo de 2018 y se realizó de forma multicéntrica. Han participado un total de 17 centros, 15 localizados en la Comunidad Autónoma de Madrid, uno en Castilla y León y otro en Andalucía.

Hospitales de alta complejidad con unidad de trasplante cardiaco

- Hospital General Universitario Gregorio Marañón (centro coordinador)
- Hospital Universitario 12 de Octubre
- Hospital Universitario Puerta de Hierro

Hospitales de alta complejidad sin unidad de trasplante cardiaco

- Hospital Universitario de la Princesa
- Hospital Universitario La Paz
- Hospital Universitario Ramón y Cajal
- Hospital Universitario Clínico San Carlos
- Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Hospitales de mediana y pequeña complejidad

- Hospital del Sureste
- Hospital Universitario de Getafe

- Hospital Universitario Infanta Elena
- Hospital Universitario Infanta Sofía
- Hospital Universitario de Móstoles
- Hospital Infanta Cristina
- Hospital Universitario de Burgos (Castilla y León)
- Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez (Andalucía)
- Hospital Universitario del Tajo

3.2. Población del estudio

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de IC con FEVI reducida en los que se inició SV durante un ingreso no programado en fase estable. La introducción de SV se realizó por el cardiólogo clínico responsable de cada paciente atendiendo a las indicaciones para iniciar el fármaco incluidas en su ficha técnica: FEVI $\leq 40\%$, IC sintomática con clase funcional II-IV de la NYHA, tensión arterial sistólica ≥ 100 mmHg y potasio sérico $\leq 5,4$ mmol/L. Para aquellos pacientes que estaban con tratamiento previo con IECA, se recomendó espaciar el inicio de SV tras 36 horas de haber tomado la última dosis de IECA, tal y como recomienda la ficha técnica del fármaco con el objeto de evitar una crisis de angioedema. La titulación de SV se realizó según el criterio del médico tratante, aunque se recomendó seguir las especificaciones de la ficha técnica.

3.3. Recogidas de las variables basales

Las variables se registraron a la inclusión mediante la revisión exhaustiva del historial clínico del paciente.

- Antecedentes clínicos y situación basal antes del ingreso: edad, sexo, antecedentes médicos y quirúrgicos (cardiopatía isquémica, revascularización coronaria, valvulopatías, cardiopatía familiar, cardiopatía congénita, eventos arrítmicos malignos previos), factores de riesgo cardiovascular basales clásicos (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo), fármacos previos y sus dosis (BB, IECA, ARA II, otros antihipertensivos, diurético de asa, digoxina y antiarrítmicos), dispositivos cardiacos (terapia de resincronización cardiaca o desfibrilador automático implantable) e ingreso en los 6 meses previos al actual por cualquier causa y por IC.

- Variables clínicas: motivo de ingreso, tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg), frecuencia cardiaca (latidos por minuto), clase funcional basal previa al ingreso de la NYHA.

- Variables electrocardiográficas: ritmo cardiaco (ritmo sinusal, fibrilación auricular/flutter auricular, ritmo ventricular electroestimulado).

- Variables analíticas: creatinina (mg/dL), filtrado glomerular estimado por creatinina (mL/kg/min), potasio sérico (meq/L), sodio sérico (meq/L), NT-proBNP (pg/mL) y hemoglobina sérica (g/dL).

- Variables por imagen cardiaca: FEVI (%) calculada por ecocardiograma transtorácico previo o durante el ingreso.

- Dosis de introducción de SV (mg).

3.4. Seguimiento

El seguimiento se inició en el mismo momento en el que se introdujo SV en cada paciente. Se registró la dosis de inicio de SV, el tiempo de estancia hospitalaria, si el paciente requirió ingresar en unidad de cuidados intensivos y por cuantos días, si recibió tratamiento con fármacos inotrópicos o vasopresores (adrenalina, noradrenalina, vasopresina, dobutamina, milrinona y levosimendán), la incidencia de efectos adversos durante el mismo, si se suspendió el fármaco y por qué motivo y el tratamiento que mantuvieron al alta.

Posteriormente se realizó el seguimiento clínico de los pacientes de forma ambulatoria. Se preespecificó un seguimiento de 6 meses desde la inclusión. Éste se programó a criterio del cardiólogo clínico responsable empleando la infraestructura de su centro, pero se recomendó al menos una primera consulta en el primer mes tras el alta. En cada contacto se recogieron variables clínicas (tensión arterial sistólica y frecuencia cardiaca), analíticas si las hubo (función renal, sodio sérico, potasio sérico, NT-proBNP y perfil férrico), y FEVI en el caso de que se realizase un nuevo ecocardiograma. A su vez, se registró qué pacientes retiraron SV y el motivo. De aquéllos que mantuvieron el fármaco, se registró a qué dosis lo tomaban en cada momento, indicando si éste era titulado o, por el contrario, veía reducida su dosis, indicando el motivo. Se recogieron los efectos adversos potencialmente relacionados con SV, independientemente de que éstos tuvieran impacto o no en la modificación del tratamiento con SV. También se registraron los ingresos en el seguimiento, así como la incidencia de mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular. Al final del seguimiento, se registraron las variables clínicas y analíticas del paciente, el tratamiento con interés cardiovascular que tomaban, la última FEVI disponible y la dosis de SV.

Para recabar la situación clínica de cada paciente y el tratamiento en el seguimiento y al final del mismo se revisó la historia clínica electrónica en cada centro, las consultas en plataformas que comparten información médica entre la atención primaria y la atención especializada (programa Horus en la Comunidad de Madrid), el programa de prescripción electrónica de la comunidad de Madrid (Módulo Único de Prescripción), y en casos excepcionales, se contactó de forma telefónica con el paciente o sus familiares, en el caso de que éste hubiese fallecido.

El manejo global de los pacientes se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica en IC.(12,13)

Este trabajo cumple con los principios incluidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético del centro coordinador (Hospital General Universitario Gregorio Marañón). Todos los pacientes incluidos prestaron su consentimiento firmado por escrito.

En primer lugar, comparamos las características basales de los pacientes incluidos en nuestro registro con las de los pacientes del ensayo clínico PIONEER-HF.

En segundo lugar, comparamos las características basales y en el seguimiento de nuestros pacientes ingresados con otra cohorte en la que se inició el fármaco de forma ambulatoria también según las especificaciones de la ficha técnica y reclutada por los mismos centros con anterioridad, entre el 1 de octubre de 2016 y el 31 de marzo de 2017.(109)

En tercer lugar, intentamos predecir qué características basales se relacionaron con el abandono de SV en el seguimiento.

3.5. Métodos estadísticos

Para el análisis estadístico se emplearon los programas Stata versión 14,0 (Stata Corp, College Station, Texas USA) y SPSS versión 25 (SPSS statistic versión 25 2019). Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes, y las continuas como la mediana y el rango intercuartílico o como la media \pm la desviación estándar.

Para la comparación de las variables categóricas empleamos el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher, según la distribución de cada variable. Para la comparación de las variables continuas empleamos el test de la t de student, U de Mann-Whitney o el test de la t pareada, según corresponda.

Empleamos un modelo de simulación estadística para crear una población del mismo tamaño que la incluida en el estudio PIONEER-HF, generando para cada variable continua analizada en este estudio una serie de números aleatorios con la misma medida de tendencia central y distribución. Para la construcción de esta población se empleó la información recogida en la publicación de resultados del estudio PIONEER-HF y en el material suplementario. Tras ello comparamos las características basales de esa población simulada con nuestra cohorte ingresada.

Realizamos un análisis multivariable por regresión logística por eliminación hacia atrás (*backward stepwise*) para determinar qué variables estaban relacionadas con el inicio de SV a dosis altas (≥ 100 mg dos veces al día) o bajas (≤ 50 mg dos veces al día) en ambas cohortes reales (ambulatoria y hospitalizada) y con el abandono de SV en el seguimiento, en este caso sólo en los pacientes ingresados. Ajustamos por variables que demostraban significación en el análisis univariante e incluimos aquellas que a nuestro criterio podrían influir en el resultado. Variables dicotómicas: sexo, cardiopatía isquémica, ingreso en los 6 meses previos, dosis alta previa de IECA o ARA II, tratamiento previo con ARM, ser portador de desfibrilador automático o terapia de

resincronización cardiaca, necesidad de soporte inotrópico o vasopresor, e inicio de SV durante el ingreso hospitalario frente al ambulatorio. Variables continuas: edad, clase funcional, FEVI, tensión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, creatinina, NT-proBNP y días de estancia hospitalaria. Se consideró significación estadística un valor de $P < 0,05$ bilateral.

CAPÍTULO 4
RESULTADOS

4. RESULTADOS

En el registro se incluyeron un total de 100 pacientes consecutivos en los que se introdujo SV durante el ingreso hospitalario (cohorte hospitalizada) y 427 que lo iniciaron de forma ambulatoria (cohorte ambulatoria).

4.1. Características basales de los pacientes hospitalizados

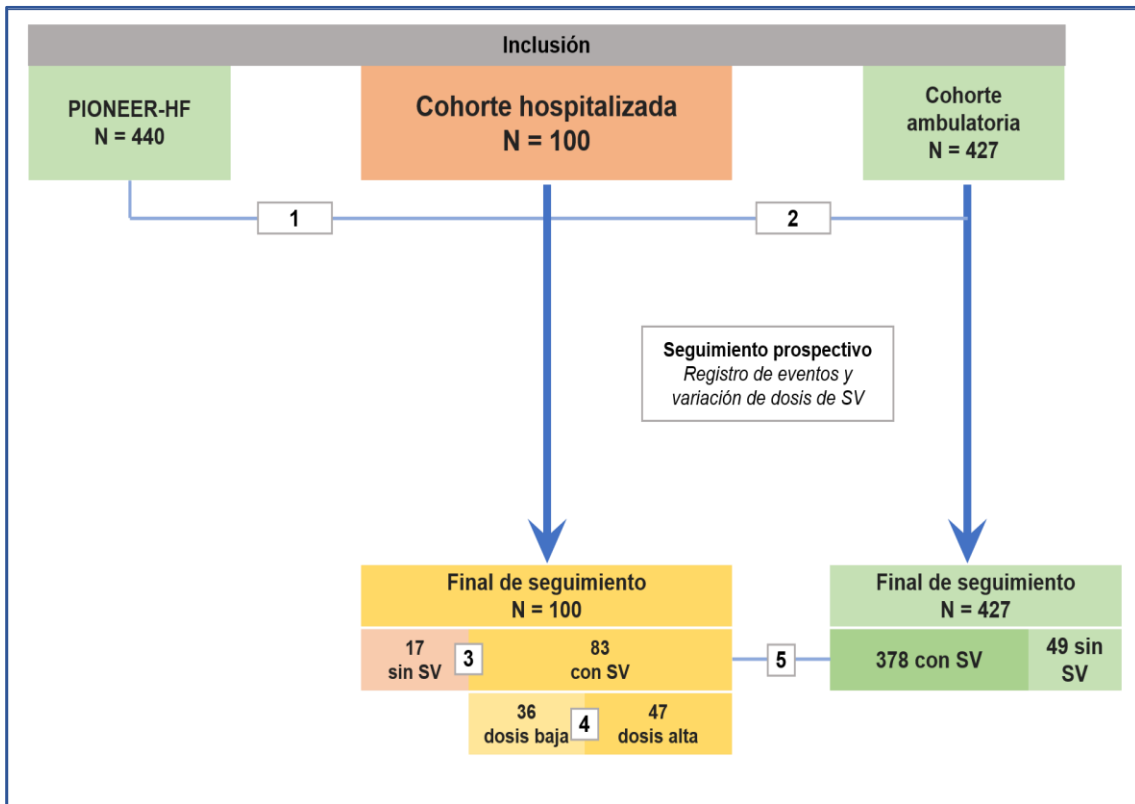
En la figura 5 se muestra el flujo de pacientes incluidos en el estudio y su diseño. El reclutamiento se realizó como prosigue: 30 iniciaron SV en un centro terciario con equipo de trasplante cardiaco (30,0%), 41 en un centro terciario sin equipo de trasplante cardiaco (41,0%), y 29 en hospitales de menor complejidad (29,0%).

Los pacientes hospitalizados tenían una mediana de edad de 71 (65 – 80) años, eran principalmente varones (16, 16,0%), y presentaban en una alta proporción hipertensión arterial (79, 79,0%), diabetes mellitus (53; 53.0%) y dislipemia (64, 64,0%), una proporción menor eran obesos (22, 22,0%), y pocos fumaban (17, 17,0%). Sesenta y seis (66,0%) tenían antecedente de cardiopatía isquémica, 22 (22,0%) una valvulopatía significativa, 15 (15,0%) una miocardiopatía de causa familiar o idiopática y 19 (19,0%) habían presentado arritmias ventriculares previamente. Su tensión arterial sistólica mediana fue de 121 (110-136) mmHg, su tensión arterial diastólica fue de 70 (61-77) mmHg, y su frecuencia cardiaca de 71 (63-84) latidos por minuto. La mayor parte se encontraban en ritmo sinusal (55, 55,0%), 41 en fibrilación auricular o flutter auricular (41,0%), y el resto en ritmo de marcapasos (4, 4,0%). Exceptuando uno de los pacientes, el resto tenía una clase funcional basal deteriorada: cuarenta y uno (41,0%) se encontraban en clase funcional II de la NYHA, 45 (45,0%) en clase funcional III, y el

resto en clase funcional IV (13, 13,0%). Todos los pacientes tenían una FEVI reducida, con un valor mediano del 28% (21%-32%). Considerando los parámetros analíticos, la mediana del NT-proBNP fue de 4146 (1765-9557) pg/mL, presentaron una función renal en el límite inferior de la normalidad por creatinina (mediana de creatinina 1,08 [0,90 – 1,32] mg/dL) y por filtrado glomerular estimado (mediana de 63,5 [51,0-80,0] mL/kg/min) y una concentración de potasio normal (4,22 [4,0-4,6] meq/L). Respecto al tratamiento previo, la mayor parte de los pacientes tomaba IECA o ARA II (92, 92,0%) y BB (88, 88,0%), 46 tomaban ARM (46,0%), 29 tenían implantado un desfibrilador automático (29,0%) y 9 terapia de resincronización cardiaca (9,0%). Tan sólo 2 (2,0%) tomaban digoxina y 37 no tomaban diurético previamente al ingreso (37,0%).

El tiempo de ingreso mediano fue de 9 (5-12) días. La mayor parte de los pacientes ingresaron por descompensación aguda de IC (82, 82,0%), 8 por eventos arrítmicos de distinta naturaleza (8,0%), 5 por un síndrome coronario agudo (5,0%) y los 5 pacientes restantes por otras causas (5,0%): 4 (4,0%) por infecciones, y 1 (1,0%) por isquemia arterial periférica aguda. De todos ellos, 15 (15,0%) requirieron ingresar en una unidad de cuidados cardiológicos agudos, en 11 (11,0%) se iniciaron fármacos inotrópicos o vasopresores y 2 (2,0%) recibieron soporte con una asistencia ventricular de corta duración (en ambos casos con una membrana de oxigenación extracorpórea).

Figura 5. Flujo de inclusión y seguimiento de los pacientes hospitalizados y diseño comparativo del estudio



Pie de figura. La población principal de nuestro estudio está compuesta por una cohorte de 100 pacientes hospitalizados que inician sacubitril/valsartán. 1) Sus características basales se compararon en primer lugar con la de los pacientes del estudio *Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode* (PIONEER HF). 2) En segundo lugar se compararon las características basales de la cohorte hospitalizada con la de otra cohorte ambulatoria. Al final del seguimiento, se intentaron identificar variables asociadas al abandono de SV (3) y con la toma de SV a dosis altas frente a bajas (4). Finalmente se comparó la evolución de los pacientes que mantuvieron SV en ambas cohortes no seleccionadas (5).

4.2. Comparación de las características basales de la cohorte hospitalizada con la población del estudio PIONEER-HF

La comparación de las características basales de la cohorte hospitalizada con los pacientes incluidos en el estudio PIONEER-HF está recogida en la tabla 4. Los pacientes de nuestra cohorte tuvieron una edad 10 años superior, e incluyeron una menor proporción de mujeres. Tenían con más frecuencia diabetes mellitus y dislipemia, pero en una menor proporción fueron hipertensos. Tenían una clase funcional basal menos deteriorada (58,0% vs. 73,2% en clase funcional III o IV, $P < 0,001$) y una FEVI ligeramente superior. Respecto al tratamiento previo, una mayor proporción de nuestros pacientes tomaban BB, IECA o ARA II y ARM, y eran portadores de desfibrilador automático. El implante de la terapia de resincronización cardiaca era similar. A la inclusión, su tensión arterial y su frecuencia cardiaca fueron más altas, y presentaban una mejor función renal tanto considerando las cifras de creatinina como el filtrado glomerular estimado, siendo la concentración sérica de potasio parecida. Los niveles de NT-proBNP fueron superiores en nuestra cohorte.

Los pacientes no seleccionados estuvieron hospitalizados durante una mediana de tiempo superior (9 [5 – 12] vs. 5 [4 – 7] días, $p=0,02$), y en mayor proporción necesitaron ingresar en una unidad de cuidados intensivos (15 [15,0%] vs. 97 [11,0%], $p =0,02$) y soporte con tratamiento inotrópico o vasopresor (11 [11,0] vs. 68 [7,7], $p=0,03$).

Los pacientes de la cohorte hospitalizada no seleccionada iniciaron SV a dosis bajas: el 20% a dosis de 50 mg y el 80% a 100 mg dos veces al día. Los datos de inicio de dosis del estudio PIONEER-HF no han sido publicados.

Tabla 4. Comparación de las características basales de la población no seleccionada de pacientes hospitalizados con la de la población del estudio PIONEER-HF (*Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode*)

| | Cohorte hospitalizada N = 100 | PIONEER-HF N = 440 | P |
|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------|
| Características basales | | | |
| Edad, años | 71 (65-80) | 61 (51-71) | <0,001 |
| Sexo | 16 (16,0) | 113 (25,7) | 0,03 |
| Hipertensión | 79 (79,0) | 384 (87,3) | 0,04 |
| Diabetes | 53 (53,0) | 79 (18,0) | <0,001 |
| Dislipemia | 64 (64,0) | 159 (36,1) | <0,001 |
| Tabaquismo | 17 (17,0) | 92 (20,9) | 0,49 |
| FEVI, % | 28 (21-32) | 24 (18-30) | 0,03 |
| TAS, mmHg | 121 (110-136) | 118 (110-133) | 0,03 |
| FC, lpm | 71 (63-84) | 81 (72-92) | <0,001 |
| Clase funcional NYHA | | | <0,001 |
| - I | 1 (1,0) | 4 (0,9) | |
| - II | 41 (41,0) | 100 (22,7) | |
| - III | 45 (45,0) | 283 (64,3) | |
| - IV | 13 (13,0) | 39 (8,9) | |
| Creatinina sérica, mg/dL | 1,08 (0,90-1,32) | 1,28 (1,07-1,51) | 0,02 |
| FGe, ml/min | 63,5 (51,0-80,0) | 58,4 (47,5-71,5) | 0,01 |
| Potasio sérico, mmol/L | 4,22 (4,0-4,6) | 4,2 (4,0-4,5) | 0,89 |
| NT-proBNP, ng/mL | 4044 (1630-8680) | 2883 (1610-5403) | <0,001 |
| Tratamiento previo | | | |
| - IECA o ARA II * | 92 (92,0) | 208 (47,3) | <0,001 |
| - BB | 88 (88,0) | 262 (59,5) | <0,001 |
| - ARM | 46 (46,0) | 48 (10,9) | <0,001 |
| - DAI | 29 (29,0) | 80 (18,2) | 0,01 |
| - TRC | 9 (9,0) | 43 (9,8) | 0,80 |
| - Diurético de asa | 63 (63,0) | 262 (59,5) | 0,42 |

Pie de tabla. N (%) para las variables categóricas. Mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), tensión sistólica (TAS), frecuencia cardiaca (FC), filtrado glomerular estimado (FGe), inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), betabloqueantes (BB), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), desfibrilador automático implantable (DAI), terapia de resincronización cardiaca (TRC). * Ninguno de los pacientes tomaban ambos fármacos.

4.3. Comparación de las características basales de la cohorte hospitalizada con la cohorte ambulatoria

Al comparar las características de ambas poblaciones no seleccionadas incluidas en nuestro registro (tabla 5) observamos que los pacientes ingresados tuvieron una edad más avanzada, eran en menor proporción mujeres, y tenían una mayor prevalencia de diabetes mellitus y de cardiopatía isquémica. Presentaban también una peor clase funcional basal (58,0% vs. 30,3% en clase funcional III-IV de la NYHA, $p < 0,001$), una FEVI más deprimida, una frecuencia cardíaca más elevada y un NT-proBNP más alto. La función renal medida por creatinina fue similar, aunque los ingresados presentaron un filtrado glomerular discretamente superior. Algo más de un tercio de los pacientes en ambas cohortes habían ingresado en los meses previos por cualquier causa, aunque los pacientes de la cohorte hospitalizada tuvieron un mayor número de ingresos por IC, sin alcanzar significación estadística. Respecto al tratamiento previo, los pacientes hospitalizados tomaban con menor frecuencia IECA, pero más ARA II, y una menor proporción lo hacía a dosis altas (equivalentes a >10 mg de enalapril o >160 mg de valsartán dos veces al día). Además, un mayor número no había tomado antes alguno de estos 2 grupos farmacológicos. También tomaban con menos frecuencia ARM y un menor número portaba un desfibrilador automático y terapia de resincronización cardíaca.

Tabla 5. Comparación de las características basales de la población no seleccionada de pacientes hospitalizados con la cohorte no seleccionada de pacientes ambulatorios.

| | Cohorte hospitalizada N = 100 | Cohorte ambulatoria N = 427 | Total N = 527 | P |
|--|----------------------------------|--------------------------------|------------------|--------|
| Características basales | | | | |
| Edad, años | 71 (65-80) | 69 (61-77) | 70 (62-78) | 0,02 |
| Sexo femenino | 16 (16,0) | 126 (29,5) | 142 (26,9) | 0,006 |
| Hipertensión | 79 (79,0) | 317 (74,2) | 396 (75,1) | 0,37 |
| Diabetes | 53 (53,0) | 170 (39,8) | 223 (42,3) | 0,02 |
| Dislipemia | 64 (64,0) | 278 (65,1) | 342 (65,0) | 0,93 |
| Tabaquismo | 17 (17,0) | 110 (25,8) | 127 (24,1) | 0,07 |
| Obesidad | 21 (21,0) | 106 (24,9) | 127 (24,2) | 0,52 |
| Cardiopatía isquémica | 66 (66,0) | 225 (52,8) | 291 (55,3) | 0,02 |
| FEVI, % | 28,0 (21,0-32,0) | 30,0 (25,0-35,0) | 30,0 (25,0-34,0) | 0,04 |
| TAS, mmHg | 121 (110-136) | 120 (105-130) | 120 (106-130) | 0,17 |
| TAD, mmHg | 70 (61-77) | 70 (62-78) | 70 (62-78) | 0,51 |
| FC, latidos por minuto | 71 (63-84) | 66 (60-75) | 67 (60-75) | <0,001 |
| Hospitalización en los 6 meses previos | 38 (38,0) | 162 (37,9) | 200 (38,0) | 0,13 |
| Hospitalización por IC en los 6 meses previos | 27 (27,0) | 99 (23,2) | 126 (23,9) | 0,08 |
| Clase funcional NYHA | | | | <0,001 |
| - I | 1 (1,0) | 5 (1,2) | 6 (1,1) | |
| - II | 41 (41,0) | 292 (68,5) | 333 (63,3) | |
| - III | 45 (45,0) | 115 (27,0) | 160 (30,4) | |
| - IV | 13 (13,0) | 14 (3,3) | 27 (5,1) | |
| Creatinina sérica, mg/dL | 1,1 (0,9-1,3) | 1,1 (0,9-1,4) | 1,1 (0,9-1,4) | 0,46 |
| FGe, mL/min | 63,5 (51,0-80,0) | 60,0 (45,8-76,0) | 60,0 (47,9-77,0) | 0,04 |
| Potasio sérico, mmol/L | 4,2 (4,0-4,6) | 4,5 (4,2-4,9) | 4,5 (4,2-4,8) | <0,001 |
| Nt-proBNP, ng/mL | 4044 (1630-8680) | 2013 (1002-4132) | 2263 (1060-4764) | <0,001 |

Tabla 5 (continuación). Comparación de las características basales de la población no seleccionada de pacientes hospitalizados con la cohorte no seleccionada de pacientes ambulatorios.

| | Cohorte hospitalizada N = 100 | Cohorte ambulatoria N = 427 | Total N = 527 | P |
|---|----------------------------------|--------------------------------|------------------|--------|
| Tratamiento previo | | | | |
| IECA | 60 (60,0) | 293 (69,4) | 353 (67,6) | 0,07 |
| ARA II | 32 (32,0) | 111 (26,4) | 142 (27,4) | 0,3 |
| Dosis alta de IECA o ARA II * | 55 (55,0) | 335 (78,5) | 390 (74,0) | <0,001 |
| Sin tratamiento previo con IECA o ARA II | 8 (8,0) | 21 (4,9) | 29 (5,5) | 0,05 |
| BB | 88 (88,9) | 388 (91,5) | 476 (91,0) | 0,42 |
| ARM | 72 (72,0) | 259 (61,4) | 331 (63,5) | 0,02 |
| DAI | 29 (29,0) | 230 (54,3) | 259 (49,4) | <0,001 |
| TRC | 9 (9,0) | 109 (25,9) | 118 (22,7) | <0,001 |

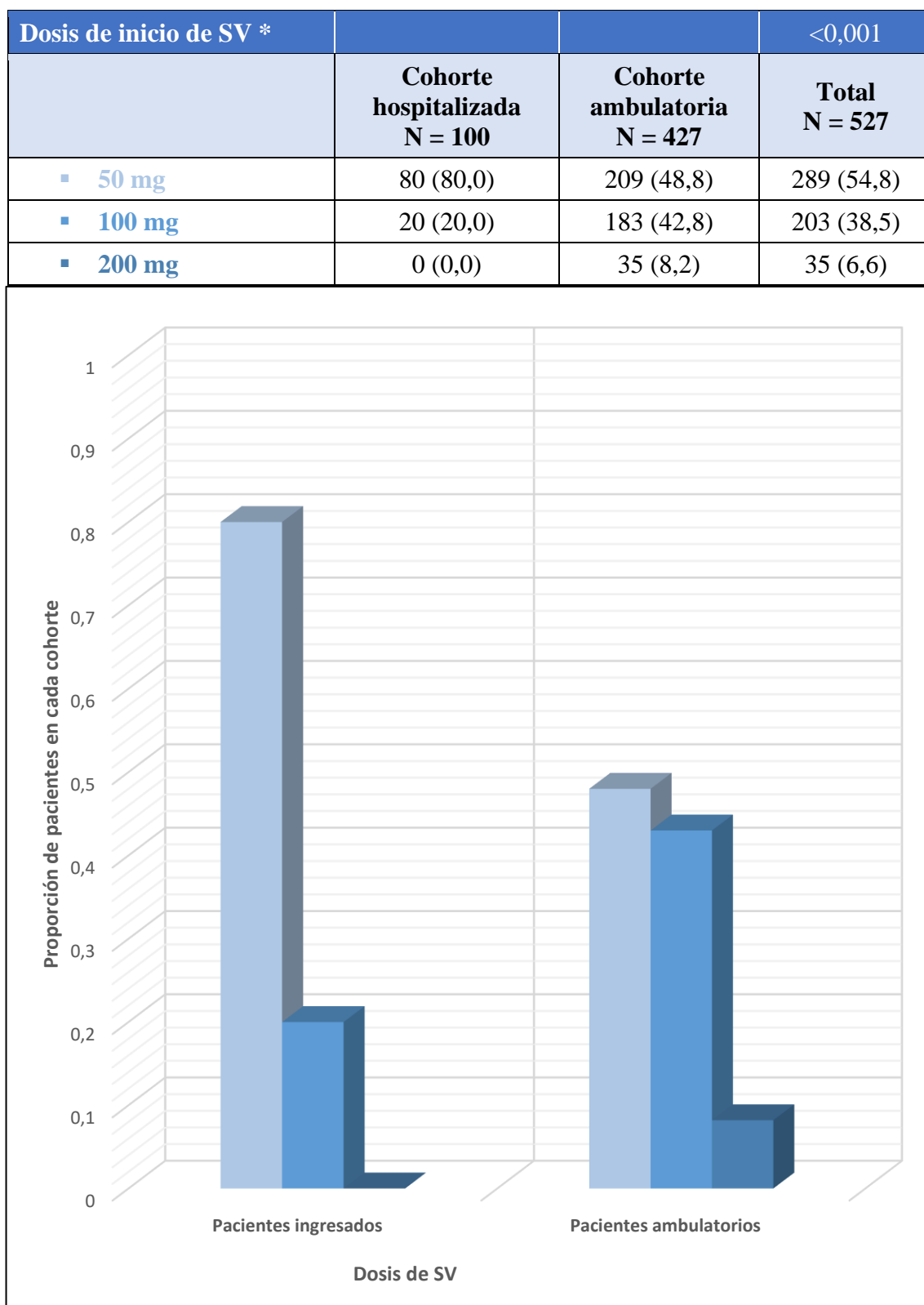
Pie de tabla. N (%) para las variables categóricas. Mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), tensión sistólica (TAS), tensión diastólica (TAD), frecuencia cardíaca (FC), filtrado glomerular estimado (FGe), inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), betabloqueantes (BB), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), desfibrilador automático implantable (DAI), terapia de resincronización cardíaca (TRC). * Ninguno de los pacientes tomaban ambos fármacos.

4.4. Comparación de la dosis de inicio de sacubitril/valsartán entre las dos cohortes no seleccionadas

La figura 6 compara la dosis de inicio de SV empleadas en la cohorte hospitalizada con la ambulatoria. Los pacientes ingresados introdujeron SV a una dosis más baja de forma significativa ($p < 0,001$). La dosis más empleada en ambas poblaciones fue la de 50 mg. La segunda más frecuente fue la de 100 mg. Finalmente, ningún paciente en la cohorte hospitalizada inició SV a dosis plenas de 200 mg, frente a los 35 (8,2%) de la cohorte ambulatoria.

Los pacientes de la cohorte hospitalizada que introdujeron SV a la dosis de 50 mg tenían una edad superior (75 [66 – 81] vs. 65 [58-75], $p=0,05$), una tensión diastólica más baja (68 [61-75] vs. 70 [62-77]mmHg, $p=0,05$), peor cifra de creatinina (1,1 [0,9-1,4 vs. 0,9[0,8-1,1]mg/dL, $p=0,02$) y de filtrado glomerular (61,0 [48,9-80,0] vs. 78,0 [54,0-87,0]mL/kg/min, $p=0,04$) y tendieron a estar más en fibrilación auricular o flutter auricular (37 [46,8%] vs. 4 [20,0%], $p=0,07$), a tener una menor tensión sistólica (120 [110 -132] vs. 131 [110-152]mmHg, $p=0,06$), una FEVI más reducida (27% [20-30%] vs. 30% [26-35%], $p=0,08$), un potasio más elevado (4,3 [4,0 – 4,7] vs. 4,1[3,9-4,5]meq/L, $p=0,09$) y un sodio (139 [136-141] vs. 140[138-142]meq/L, $p=0,07$) y una hemoglobina más bajos (12,8 [11,1-14,2] vs. 13,5 [12,6-14,5]g/dL, $p=0,122$) que los pacientes que iniciaron la dosis de 100 mg. Además, toleraban en menor proporción IECA o ARA II a dosis altas (17 [23,9%] vs. 11 [55,0%], $p=0,008$), y tomaban en mayor número diuréticos de asa (55 [68,8%] vs. 8 [40,0%], $p=0,02$). Sin embargo, tenían un NT-proBNP y una clase funcional basal similares, y tomaban BB y ARM en una proporción parecida.

Figura 6. Comparación de la dosis de inicio de SV en las dos cohortes no seleccionadas



Pie de figura. Los datos se expresan como N (%). SV: sacubitril/valsartán. * Dosis empleada dos veces al día.

Considerando a los pacientes ingresados, aquéllos que iniciaron SV en un centro terciario con unidad de trasplante cardíaco o en un centro de menor complejidad tendieron a hacerlo a una dosis mayor que en centros de alta complejidad sin trasplante ($p=0,09$).

- Centro de alta complejidad con unidad de trasplante cardíaco: 9 de 30 iniciaron SV a dosis de 100 mg (30,0%).
- Centro de alta complejidad sin unidad de trasplante cardíaco: 4 de 41 iniciaron SV a dosis de 100 mg (9,7%).
- Centro de menor complejidad: 7 de 29 iniciaron SV a dosis de 100 mg (24,1%).

En comparación con el resto de la cohorte, los pacientes de centros terciarios con unidad de trasplante cardíaco eran en menor proporción hipertensos (12 [40,0%] vs. 61 [87,1%] en el resto de la cohorte, $p=0,003$), fumaban menos (número de fumadores 2 [6,7%] vs. 15 [21,4%], $p=0,013$) y tendían a tener con menor frecuencia diagnóstico previo de cardiopatía isquémica (15 [50,0%] vs. 51 [72,9%], $p=0,09$), pero incluyeron un porcentaje mayor de individuos con cardiopatía familiar (11 [36,7%] vs. 4 [57,1%], $p<0,001$). El resto de variables se distribuyeron de forma similar en todos los subgrupos.

En el análisis multivariado por regresión logística en el que se incluyeron todos los pacientes de la cohorte ambulatoria y hospitalizada, la introducción de SV de forma ambulatoria, el sexo masculino, recibir tratamiento con dosis previas altas de IECA o ARA II y ser portador de desfibrilador automático se relacionaron de forma independiente con su inicio a dosis altas de ≥ 100 mg ($p<0,05$). No estar bajo tratamiento previo con ARM y presentar niveles más bajos de creatinina, como marcador de una mejor función renal, predijeron el inicio de SV a dosis más altas ($p<0,05$). En la tabla 6 se recogen estos resultados.

Tabla 6. Características basales predictoras independientes del inicio de SV a altas dosis en la cohorte no seleccionada de pacientes

| Variables | OR (IC 95%) | P |
|---|------------------|--------|
| Inicio ambulatorio | 3,08 (1,70-5,58) | <0,001 |
| Sexo masculino | 1,97 (1,23-3,16) | 0,005 |
| Desfibrilador automático | 2,24 (1,50-3,36) | <0,001 |
| Creatinina sérica, mg/dL | 0,45 (0,26-0,78) | 0,005 |
| Tratamiento con dosis altas de IECA o ARA II * | 3,76 (2,25-6,29) | <0,001 |
| Tratamiento previo con ARM | 0,55 (0,36-0,83) | 0,005 |

Pie de tabla. Se incluye en el análisis el total de pacientes no seleccionados (N=527). Engloba a los pacientes ingresados (n=100) y a los ambulatorios (n=427). Los datos se expresan como odds ratio (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM). *Equivalente >10 mg de enalapril o >160 mg de valsartán dos veces al día. Se consideró dosis alta una administración de SV \geq 100 mg dos veces al día)

4.5. Comparación del seguimiento entre las dos cohortes no seleccionadas

Ambas cohortes fueron seguidas durante un periodo de tiempo similar (seguimiento de los pacientes hospitalizados 7,2 [6,2-8,0] meses vs. seguimiento de los ambulatorios 6,8 [6,0-7,8] meses; $p=0,72$). Ningún paciente perdió el seguimiento.

Dentro de la cohorte hospitalizada, 98 pacientes (98,0%) realizaron al menos una consulta presencial con analítica en el primer mes tras el alta, 94 completaron una segunda revisión (94,0%), y 77 (77,0%) una tercera.

4.5.1. Suspensión y evolución de la dosis de sacubitril/valsartán

A lo largo de todo el seguimiento, 17 pacientes de la cohorte hospitalizada discontinuaron SV (17,0%). Cuatro de ellos lo hicieron antes del alta (4,0%). Del total, doce pacientes suspendieron SV por efectos adversos (12,0%) (9 por hipotensión y 3 por deterioro de la función renal), 4 por imposibilidad para financiar el fármaco (4,0%), y en 1 se suspendió por la recuperación de la función ventricular en un paciente con diagnóstico de síndrome de takotsubo. Todos los pacientes que suspendieron SV durante el ingreso lo hicieron por hipotensión. Ninguno lo retomó en el seguimiento.

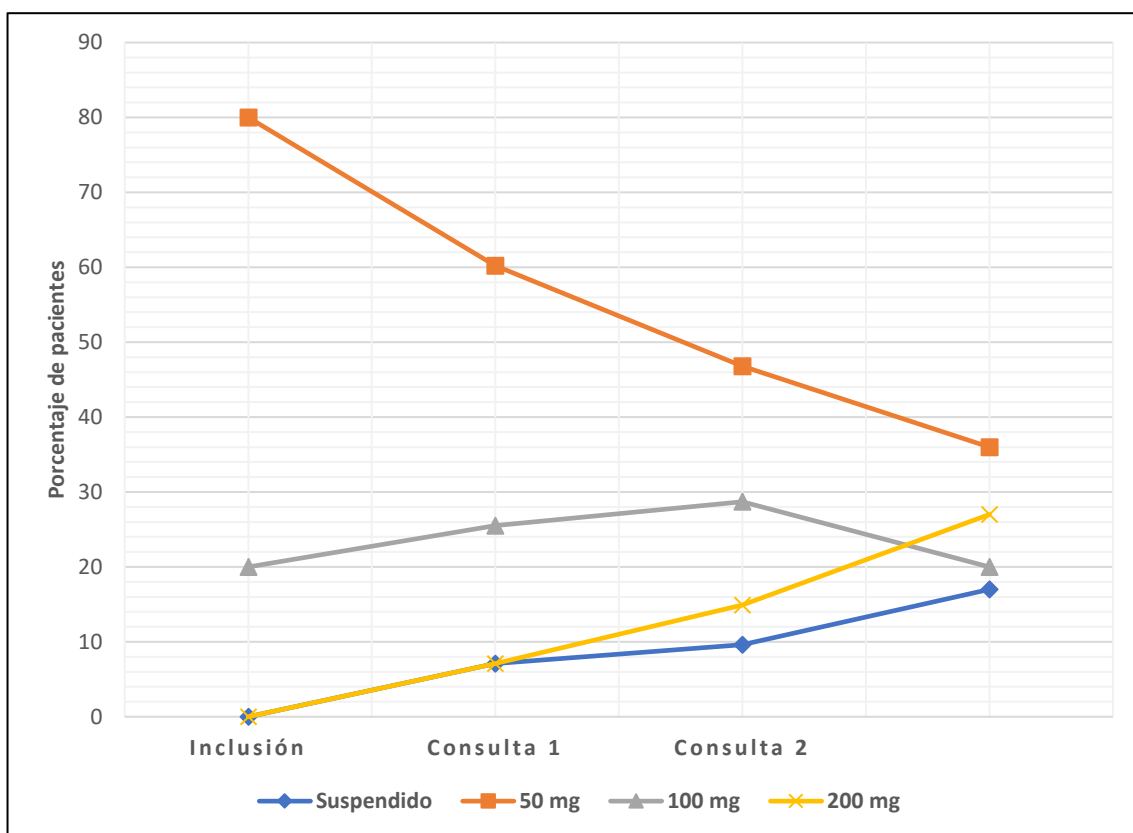
Los pacientes ingresados suspendieron SV con mayor frecuencia que los pacientes ambulatorios, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística, y mantuvieron dosis más bajas al final el seguimiento ($p<0,001$) (ver tabla 7). La figura 7, a continuación, traza la evolución de la dosis de SV que tomaron los pacientes ingresados desde el inicio y a lo largo de su seguimiento.

Tabla 7. Comparación de la suspensión y dosis mantenida de SV al final del seguimiento en la cohorte hospitalizada frente a la ambulatoria

| | Cohorte hospitalizada N = 100 | Cohorte ambulatoria N = 427 | P |
|-------------------------|--|--|----------|
| Suspensión de SV | 17 (17,0) | 49 (11,5) | 0,13 |
| Dosis de SV ** | | | < 0,001 |
| <50 mg | 4 (4,8) | 0 (0,0) | |
| 50 mg | 32 (38,6) | 93 (24,6) | |
| 100 mg | 20 (24,1) | 141 (37,3) | |
| 200 mg | 27 (32,5) | 138 (36,5) | |

Pie de tabla. Los datos se expresan como N (%). Sacubitril/valsartán (SV). * Dosis empleada dos veces al día. ** Considerando sólo los pacientes que no habían suspendido el fármaco: cohorte hospitalizada n = 83; cohorte ambulatoria n = 378.

Figura 7. Evolución de la suspensión y variación de la dosis de SV desde la inclusión hasta el final del seguimiento de los pacientes de la cohorte hospitalizada



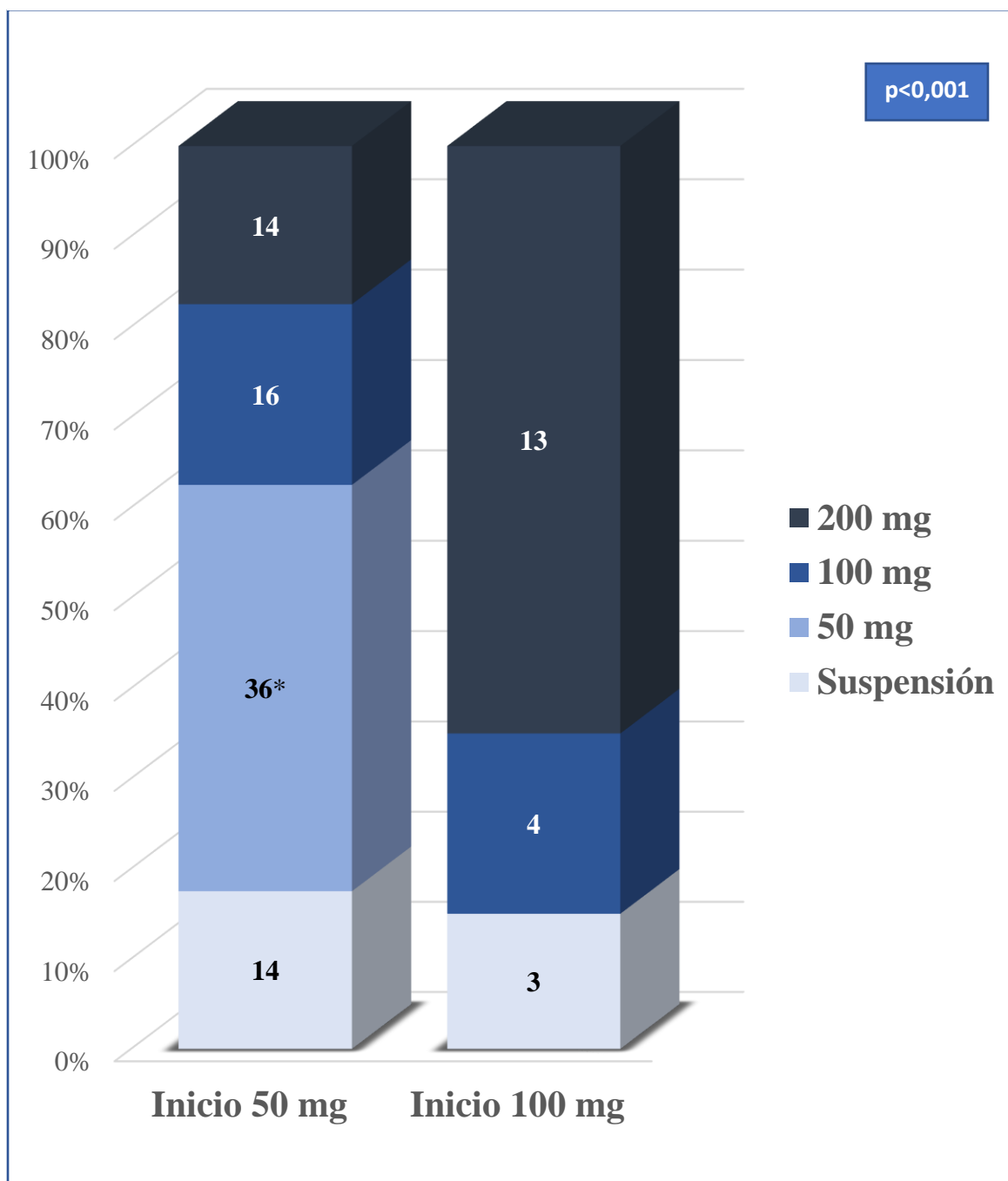
| | Inclusión N = 100 | Consulta 1 N = 98 | Consulta 2 N = 94 | Final del seguimiento N = 100 |
|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|
| ▪ Sin SV | 0 (0,0) | 7 (7,1) | 9 (9,6) | 17 (17,0) |
| ▪ 50 mg * | 80 (80,0) | 59 (60,2) | 44 (46,8) | 36 (36,0) |
| ▪ 100 mg | 20 (20,0) | 25 (25,5) | 27 (28,7) | 20 (20,0) |
| ▪ 200 mg | 0 (0,0) | 7 (7,1) | 14 (14,9) | 27 (27,0) |

Pie de figura. Datos expresados como N (%). SV: sacubitril/valsartán. Incluye los pacientes que tomaban SV \leq 50 mg (4 al final del seguimiento).

En la cohorte hospitalizada, de los 17 pacientes que suspendieron SV, 14 habían iniciado el fármaco a dosis de 50 mg (82,3% del total). De los 83 pacientes que mantuvieron SV, la mayoría habían titulado la dosis sin desescalarla en ningún momento a lo largo del seguimiento (48, 57,8%), 21 permanecieron tomando la misma dosis sin modificarla en las sucesivas revisiones (25,3%), 9 disminuyeron la dosis permanentemente (10,8%), y 5 la redujeron de forma temporal tolerando posteriormente una dosis superior (6,0%). De los 21 pacientes que mantuvieron una dosis estable en el seguimiento, sólo 4 tomaban dosis de 100 mg (19,0%) y 17 la dosis de 50 mg (81,0%). De los que titularon SV sin reducirlo en ningún momento, 35 lo iniciaron a dosis de 50 mg (72,9%) y 13 a dosis de 100 mg (27,1%), y de ellos 38 (79,2%) alcanzaron dosis altas de SV (≥ 100 mg) y 25 (52,1%) la dosis objetivo de 200 mg al final del seguimiento. De los 5 pacientes que redujeron temporalmente la dosis, en 2 se pudo titular posteriormente hasta 200 mg, y 3 alcanzaron una dosis inferior (2 una dosis de 50 mg y 1 la de 100 mg).

Los pacientes que iniciaron SV a dosis de 100 mg consiguieron alcanzar en mayor proporción dosis objetivo de forma significativa ($p < 0,001$) (figura 8). La mayoría de los pacientes que iniciaron 100 mg titularon el fármaco hasta los 200 mg (13, 65,0%), 4 mantuvieron una dosis estable desde su inicio (20,0%) y 3 lo suspendieron (15,0%). Entre los pacientes que iniciaron SV a dosis de 50 mg, 30 lo titularon a dosis más altas (37,5%), aunque sólo 14 alcanzaron la dosis de 200 mg (17,5%) y 16 la de 100 mg (20,0%); 32 mantuvieron la misma dosis (40,0%), 4 la redujeron a menos de 50 mg (5,0%), y 14 suspendieron SV definitivamente (17,5%). No se demostró significación en la incidencia de la suspensión de SV entre los pacientes que lo iniciaron a dosis de 50 mg frente a la de 100 mg ($p=0,47$).

Figura 8. Distribución de la dosis final de sacubitril/valsartán estratificada por la dosis de inicio de SV



Pie de figura. Los datos se expresan como n (número de pacientes) y porcentaje dentro de cada grupo. Pacientes que iniciaron sacubitril/valsartán a dosis de 50 mg (n=80). Pacientes que iniciaron SV a dosis de 100 mg (n=20). *Se han incluido los pacientes que tomaban SV a una dosis inferior a 50 mg dos veces al día (n=4).

4.5.2. Factores relacionados con la suspensión de sacubitril/valsartán en la cohorte hospitalizada

La tabla 8 compara las características del grupo de pacientes ingresados que mantuvo SV con el que lo suspendió a lo largo del seguimiento. La mayor parte de los pacientes que suspendieron SV en el seguimiento tenían basalmente diagnóstico de cardiopatía isquémica y una peor clase funcional (13 [76,5%] en clase funcional III o IV vs. 45 [54,2%], $p=0,02$), y tendieron a tener un potasio más elevado y a ser con más frecuencia diabéticos, aunque de forma no significativa. Sin embargo, la frecuencia del resto de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión y la dislipemia, así como la tensión arterial sistólica y diastólica, fueron similares en ambas poblaciones. También lo fue la frecuencia cardiaca, la creatinina, el ritmo cardiaco y el tratamiento previo, aunque una menor proporción de pacientes que abandonaron SV tomaban ARA II y y toleraba IECA o ARA II a dosis altas, sin alcanzar significación estadística. Considerando los pacientes con cardiopatía isquémica, éstos diferían del resto en que tenían una mayor prevalencia de hipertensión arterial (56 [84,8%] vs. 23 [67,6%], $p=0,04$), diabetes mellitus (40 [60,6%] vs. 13 [38,2%], $p=0,034$) y dislipemia (50 [75,8%] vs. 14 [44,1%], $p=0,002$), y en que presentaban un NT-proBNP superior ($p=0,05$). El resto de variables se distribuían de forma similar.

En el análisis multivariante, ninguna variable demostró ser significativamente predictora del abandono de SV. Los resultados fueron similares excluyendo del análisis a los pacientes que suspendieron SV por motivos económicos ($n=4$).

Tabla 8. Características basales de los pacientes ingresados que mantuvieron sacubitril/valsartán (SV) frente a los que lo abandonaron en el seguimiento

| | Pacientes con SV N = 83 | Pacientes sin SV N = 17 | P |
|---|----------------------------|----------------------------|-------|
| Características basales | | | |
| Edad, años | 75 (66-80) | 72 (60-80) | 0,352 |
| Sexo femenino | 14 (16,9) | 2 (11,8) | 0,601 |
| Hipertensión | 65 (78,3) | 14 (82,4) | 0,709 |
| Diabetes | 41 (49,4) | 12 (70,6) | 0,111 |
| Dislipemia | 54 (65,1) | 11 (64,7) | 0,978 |
| Tabaquismo | 12 (14,5) | 5 (29,4) | 0,135 |
| Obesidad | 20 (24,1) | 2 (11,8) | 0,263 |
| Cardiopatía isquémica | 51 (61,4) | 15 (88,2) | 0,034 |
| Ritmo | | | 0,337 |
| - Sinusal | 43 (51,8) | 11 (64,7) | |
| - Fibrilación auricular o flutter auricular | 37 (44,6) | 4 (23,5) | |
| - Marcapasos | 3 (3,6) | 1 (5,9) | |
| Arritmias ventriculares | 16 (19,2) | 3 (17,6) | 0,876 |
| DAI | 27 (32,5) | 2 (11,8) | 0,086 |
| TRC | 8 (9,6) | 1 (5,9) | 0,622 |
| Clase funcional previa NYHA | | | 0,022 |
| - I | 1 (1,2) | 0 (0,0) | |
| - II | 37 (44,6) | 4 (23,5) | |
| - III | 38 (45,8) | 7 (41,2) | |
| - IV | 7 (8,4) | 6 (35,3) | |
| TAS, mmHg | 120 (110-136) | 125 (108-130) | 0,611 |
| TAD, mmHg | 70 (62-77) | 68 (60-80) | 0,630 |
| FC, latidos por minuto | 71 (62-84) | 70 (65-84) | 0,743 |
| FEVI, % | 29 (22-30) | 25 (20-35) | |
| Creatinina, mg/dL | 1,1 (0,9-1,3) | 1,0 (0,8-1,3) | 0,370 |
| FGe, mL/kg/min | 64,0 (51,0-80,0) | 66,0 (51,5-92,5) | 0,355 |
| Potasio, meq/L | 4,2 (3,9-4,6) | 4,4 (4,2-4,9) | 0,063 |
| NT-proBNP, pg/mL | 3827 (1630-8355) | 5051 (1898-11531) | 0,881 |

Tabla 8 (continuación). Características basales de los pacientes ingresados que mantuvieron SV vs. los que lo abandonaron en el seguimiento.

| | Pacientes con SV N = 83 | Pacientes sin SV N = 17 | P |
|--|----------------------------|----------------------------|-------|
| Tratamiento previo | | | |
| - IECA | 47 (56,6) | 13 (76,5) | 0,128 |
| - ARA II | 30 (36,1) | 2 (11,8) | 0,05 |
| - IECA o ARA II | 77 (92,8) | 15 (88,2) | 0,530 |
| - BB | 68 (81,9) | 13 (76,5) | 0,601 |
| Dosis alta de IECAs o ARA II* | 25 (32,9) | 3 (17,6) | 0,323 |
| Variables del ingreso | | | |
| Días de ingreso | 9 (5-12) | 9 (5-12) | 0,854 |
| Ingreso en centro con trasplante cardiaco | 26 (31,3) | 4 (23,5) | 0,373 |
| Ingreso en UCI | 13 (15,7) | 2 (11,8) | 0,92 |
| Inotrópicos durante el ingreso | 10 (12,0) | 2 (11,8) | 1,0 |

Pie de tabla. N (%) para las variables categóricas. Mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas. Desfibrilador automático implantable (DAI), terapia de resincronización cardiaca (TRC), tensión sistólica (TAS), tensión diastólica (TAD), frecuencia cardiaca (FC), fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), filtrado glomerular estimado (FGe), inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), betabloqueantes (BB), unidad de cuidados intensivos (UCI). * Equivalente >10 mg de enalapril o >160 mg de valsartán dos veces al día.

4.5.3. Factores relacionados con la tolerancia de sacubitril/valsartán a dosis altas frente a bajas

La tabla 9 compara las características basales de los pacientes hospitalizados que alcanzaron dosis altas de SV (≥ 100 mg dos veces al día) frente a los que mantuvieron dosis más bajas (< 100 mg dos veces al día) al final del seguimiento. Los pacientes que alcanzaron dosis más altas fueron significativamente más jóvenes, tenían con menor frecuencia dislipemia, se encontraban más en ritmo sinusal, tenían una tensión sistólica y diastólica superiores, una mayor concentración de hemoglobina, tomaban con mayor frecuencia IECA o ARA II y más diuréticos de ASA. También un número menor de ellos requirieron soporte inotrópico durante el ingreso índice. En el análisis multivariable por regresión logística hacia atrás, en el que se incluyeron todas las variables mencionadas en este párrafo, sólo la hemoglobina persistía siendo un factor predictor de titulación de SV hasta la dosis objetivo (OR 1,47 [1,05-2,08], $p=0,027$). No registramos diferencias en la incidencia de reingreso por cualquier causa ni de mortalidad en el seguimiento de ambos grupos.

Tabla 9. Características basales de los pacientes ingresados que alcanzaron dosis altas frente a los los que alcanzaron dosis bajas en el seguimiento

| | Dosis baja N = 36 | Dosis alta N = 47 | P |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| Características basales | | | |
| Edad, años | 75 (69-83) | 72 (64-79) | 0,039 |
| Sexo femenino | 7 (19,4) | 7 (14,9) | 0,583 |
| Hipertensión | 28 (77,8) | 37 (78,7) | 0,917 |
| Diabetes | 19 (52,8) | 22 (46,8) | 0,590 |
| Dislipemia | 28 (77,8) | 26 (55,3) | 0,033 |
| Tabaquismo | 7 (19,4) | 5 (10,6) | 0,258 |
| Obesidad | 7 (19,4) | 13 (27,7) | 0,386 |
| Cardiopatía isquémica | 24 (66,7) | 27 (57,4) | 0,392 |
| Arritmias ventriculares | 8 (22,2) | 8 (17,0) | 0,552 |
| Ritmo | | | 0,096 |
| - Sinusal | 16 (44,4) | 27 (57,4) | |
| - Fibrilación auricular o flutter | 17 (47,2) | 20 (42,6) | |
| - Marcapasos | 3 (8,3) | 0 (0,0) | |
| DAI | 24 (66,7) | 32 (68,1) | 0,891 |
| TRC | 5 (13,9) | 3 (6,4) | 0,251 |
| Clase funcional previa NYHA | | | 0,543 |
| - I | 0 (0,0) | 1 (2,1) | |
| - II | 17 (47,2) | 20 (42,6) | |
| - III | 15 (41,7) | 23 (48,9) | |
| - IV | 4 (11,1) | 3 (6,4) | |
| FEVI, % | 29 (22-32) | 28 (22-30) | 0,686 |
| TAS, mmHg | 117 (105-129) | 128 (115-143) | 0,003 |
| TAD, mmHg | 66 (59-74) | 75 (68-83) | 0,001 |
| FC, lpm | 70 (60-82) | 71 (65-88) | 0,333 |
| Creatinina, mg/dL | 1,1 (0,9-1,4) | 1,1 (0,9-1,3) | 0,285 |
| FGe, mL/kg/min | 65,0 (50,8-79,1) | 62,0 (51,0-80,0) | 0,646 |
| Potasio, meq/L | 4,3 (4,0-4,7) | 4,1 (3,9-4,6) | 0,121 |
| Sodio, meq/L | 139 (136-141) | 139 (138-142) | 0,440 |
| Hemoglobina, g/dL | 11,9 (10,8-13,6) | 13,3 (12,6-14,6) | <0,001 |
| Ferritina, ng/mL | 112 (55-315) | 102 (53-250) | 0,151 |
| IST, % | 20,0 (15,3-25,0) | 20,0 (12,0-29,0) | 0,705 |
| NT-proBNP, pg/mL | 4378 (1802-13314) | 3635 (1408-5890) | 0,551 |

Tabla 9 (continuación). Características basales de los pacientes ingresados que alcanzaron dosis altas frente a los que alcanzaron dosis bajas en el seguimiento.

| | Dosis baja N = 36 | Dosis alta N = 47 | P |
|--|----------------------|----------------------|-------|
| Tratamiento previo | | | |
| - IECA | 18 (50,0) | 29 (61,7) | 0,286 |
| - ARA II | 13 (36,1) | 17 (36,2) | 0,996 |
| - IECA + ARA II | 31 (86,1) | 46 (97,9) | 0,040 |
| - BB | 30 (83,3) | 38 (80,9) | 0,771 |
| - ARM | 18 (50,0) | 22 (46,8) | 0,666 |
| - Diuréticos de asa | 30 (83,3) | 23 (48,9) | 0,001 |
| Dosis baja de IECA o ARA II* | 23 (76,7) | 28 (60,9) | 0,152 |
| Variables del ingreso | | | |
| Días de hospitalización | 9 (6-13) | 6 (4-12) | 0,236 |
| Ingreso en centro con trasplante cardiaco | 8 (22,2) | 18 (38,3) | 0,154 |
| Inotrópicos durante el ingreso | 7 (19,4) | 3 (6,4) | 0,093 |
| Ingreso en UCI | 6 (16,7) | 7 (14,9) | 0,826 |

Pie de tabla. N (%) para las variables categóricas. Mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas. Desfibrilador automático implantable (DAI), terapia de resincronización cardiaca (TRC), tensión sistólica (TAS), tensión diastólica (TAD), frecuencia cardiaca (FC), fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), filtrado glomerular estimado (FGe), inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), betabloqueantes (BB), unidad de cuidados intensivos (UCI). * Equivalente >10 mg de enalapril o >160 mg de valsartán dos veces al día.

4.5.4. Efectos adversos

La tabla 10 compara la incidencia de efectos adversos, el reingreso y la mortalidad entre la cohorte hospitalizada y la ambulatoria. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambas cohortes. El principal efecto adverso registrado fue la hipotensión sintomática, que presentaron 16 pacientes de la cohorte hospitalizada y 71 de la ambulatoria, seguida de la insuficiencia renal y de la hiperpotasemia. La hiperpotasemia fue más infrecuente entre los pacientes hospitalizados, pero la diferencia no alcanzó significación estadística. No se registró ningún evento de angioedema, ni otros efectos adversos reseñables atribuibles a SV.

En la cohorte hospitalizada, ninguno de los 22 pacientes obesos (hipotensión en pacientes obesos frente a no obesos de 0 [0,0%] vs. 16 [25,8%], $p=0,019$) ni de los 13 que tomaban IECA o ARA II a dosis altas (hipotensión en pacientes que toleraban IECA o ARA II a dosis altas frente a baja de 0 [0,0%] vs. 10 [27,0%], $p=0,09$) tuvieron un evento de hipotensión. Los pacientes que requirieron soporte inotrópico o vasopresor tendieron a tener con más frecuencia este efecto adverso (hipotensión en pacientes que requirieron soporte frente a los que no de 4[50%] vs. 12[15,8%], $p=0,09$). Aunque los pacientes que no presentaron un evento de hipotensión en el seguimiento tuvieron una tensión arterial sistólica ligeramente más alta (123 [110-136] vs. 119 [106-129]mmHg), esta variable no logró predecir la incidencia de este efecto adverso de forma significativa.

Considerando la insuficiencia renal, los pacientes que la presentaron en el seguimiento tenían una peor función renal basal (creat 1,4 [1,2-1,5] vs. 1,1 [0,9-1,3]mg/dL, $p=0,04$), una frecuencia cardiaca más elevada (85 [80 -96] vs. 70 [62-83] latidos por minuto, $p=0,025$) y una clase funcional basal más deteriorada ($p=0,015$).

Tabla 10. Efectos adversos atribuidos a sacubitril/valsartán y mortalidad y reingreso en ambas cohortes de pacientes no seleccionados desde la inclusión hasta el final del seguimiento

| | Cohorte hospitalizada N = 100 | Cohorte ambulatoria N = 427 | Total N = 527 | P |
|--------------------------------------|--|--|--------------------------|----------|
| Suspensión de SV | 17 (17,0) | 49 (11,5) | 66 (12,5) | 0,13 |
| Efectos adversos | | | | |
| Hipotensión | 16 (16,0) | 71 (16,7) | 87 (16,5) | 0,88 |
| Deterioro de la función renal | 7 (7,0) | 29 (6,8) | 36 (6,8) | 0,94 |
| Hiperpotasemia | 1 (1,0) | 21 (4,9) | 22 (4,2) | 0,09 |
| Angioedema | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1,00 |

Pie de tabla. Los datos se expresan como N (%). SV: sacubitril/valsartán.

4.5.5. Evolución clínica, reingreso y mortalidad

La tabla 11 compara la evolución de los pacientes que mantuvieron SV en ambas cohortes. Los pacientes que mantuvieron SV en la cohorte hospitalizada permanecieron estables. La respuesta de la tensión sistólica a SV fue significativamente distinta entre las dos cohortes. Aunque los pacientes ingresados mantuvieron una tensión sistólica más elevada tras el inicio del fármaco, experimentaron una reducción de ésta tras iniciar el tratamiento, mientras que en los pacientes ambulatorios ocurrió lo contrario. La frecuencia cardíaca se mantuvo similar en los dos grupos. En cuanto a la función renal, se mantuvo similar en los grupos tanto considerando las cifras de creatinina sérica como el filtrado glomerular estimado, y no se apreció una variación significativa tras el inicio de SV en ninguno de ellos. La concentración de potasio sérico, que al inicio de SV era significativamente inferior en los pacientes hospitalizados, se igualó en el seguimiento. El NT-proBNP, aunque se redujo tras el ingreso, persistió basalmente más elevado en los pacientes hospitalizados. Aunque la mayor parte de los pacientes que mantuvieron SV en el seguimiento en ambas cohortes mejoró su clase funcional, ésta fue superior entre los pacientes ambulatorios: 306 (72,8%) de los pacientes ambulatorios mejoraron su clase funcional frente a 52 (64,2%) de los pacientes ingresados, $P < 0,001$). La adherencia al resto de tratamientos con interés pronóstico en la IC fue elevada en la cohorte hospitalizada (no se recogió esta variable en la cohorte ambulatoria). La mayoría de los pacientes que mantuvieron SV al final del seguimiento toleraba también BB (76, 91,6%) y ARM (59, 71,1%), 64 tomaban diuréticos de asa (77,1%) y más de la mitad tenía implantado un DAI (51, 61,4%). También se incrementó el número de pacientes con terapia de resincronización cardíaca (14, 16,9%). Se registraron dos muertes por causa no cardiovascular (2,4%) y ninguna por causa cardiovascular (0,0%) en el grupo de ingresados, frente a las 6 muertes por causa no cardiovascular (1,6%) y las 3 por causa

cardiovascular en la cohorte ambulatoria (0,8%). La incidencia de reingresos fue muy superior entre los pacientes hospitalizados.

Los pacientes de la cohorte hospitalizada reingresaron más a lo largo del seguimiento (30 [30,0%] vs. 68 [15,9%], $p=0,001$), y aunque tuvieron una incidencia de exitus mayor, ésta no alcanzó significación. El tiempo mediano desde el alta hasta el reingreso en los pacientes hospitalizados fue de 74 (39-144) días, y sólo 4 reingresaron en los primeros 30 días (4,0%), 12 lo hicieron en los 2 primeros meses (12,0%) y 15 en los 3 primeros meses (15,0%). Los pacientes con cardiopatía isquémica reingresaron en una mayor proporción (24 [36,4%] vs. 6 [17,6%], $p=0,05$), suponiendo el 80% del total de pacientes que lo hicieron en el seguimiento.

En la cohorte hospitalizada, 5 pacientes fallecieron (5,0%), 4 por causas no cardiovasculares (4,0%), y 1 por causa cardiovascular (1,0%). Ninguno falleció durante el ingreso en el que se inició SV. Entre los pacientes ambulatorios, fallecieron 12 (2,8%), 9 por causa cardiovascular (2,1%) y el resto por otras causas.

Tabla 11. Características en el seguimiento de los pacientes que mantuvieron sacubitril/valsartán en ambas cohortes no seleccionadas

| | Cohorte hospitalizada N = 83 | Cohorte ambulatoria N = 378 | P |
|--|---------------------------------|--------------------------------|---------|
| Edad, años | 75 (66-80) | 68 (56-73) | 0,02 |
| TAS, mmHg | 120 (104-135) | 110 (100-121) | 0,002 |
| Variación de la TAS, mmHg | -5 [(-19)-(12)] | 7 [(-2)-(19)] | 0,02 |
| FC, latidos por minuto | 65 (58-75) | 65 (60-72) | 0,83 |
| FEVI, % | 31 (25-40) | 30,0 (25-37) | 0,40 |
| Clase funcional NYHA | | | < 0,001 |
| - I | 27 (32,9%) | 279 (74,6) | |
| - II | 49 (59,8%) | 74 (19,8) | |
| - III | 6 (7,3%) | 17 (4,5) | |
| - IV | 0 (0,0%) | 4 (1,1) | |
| Mejoría de la clase funcional | 52 (64,2%) | 306 (72,8%) | 0,001 |
| Creatinina sérica, mg/dL | 1,2 (0,9-1,4) | 1,1 (0,9-1,4) | 0,51 |
| Variación de la creatinina sérica mg/dL | 0,0 [(-0,2)-(0,2)] | 0,0 [(-0,1)-(0,1)] | 0,91 |
| FGe, mL/kg/min | 60,0 (49,0-67,0) | 60,0 (45,0-73,7) | 0,97 |
| Variación del FGe, mL/kg/min | 2,0 [(-5,0)-(18,0)] | 0,0 [(-5,0)-(6,5)] | 0,07 |
| Potasio sérico, meq/L | 4,5 (4,2-4,7) | 4,5 (4,2-4,8) | 0,55 |
| NT-proBNP, pg/mL | 1809 (767-4117) | 1326 (618-2673) | 0,05 |
| Mortalidad y reingreso | | | |
| Mortalidad total | 2 (2,4) | 6 (1,6) | 0.63 |
| Mortalidad cardiovascular | 0 (0,0) | 3 (0,8) | 0.41 |
| Reingreso | 24 (28,9) | 43 (11,4) | < 0.001 |

Pie de tabla. N (%) para las variables categóricas. Mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas. Tensión sistólica (TAS), frecuencia cardíaca (FC), fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), filtrado glomerular estimado (FGe).

4.5.6. Evolución de los pacientes hospitalizados que mantuvieron sacubitril/valsartán frente a los que lo suspendieron

La tabla 12 compara la evolución de los pacientes hospitalizados que mantuvieron SV (n=83) hasta el final del seguimiento con aquéllos que lo suspendieron (n=17). No difirieron en sus características basales de forma significativa, excepto en que estos últimos tenían con mayor frecuencia cardiopatía isquémica (ver tabla 8).

En el seguimiento, los pacientes que abandonaron SV mejoraron en menor proporción su clase funcional y tendieron a mantener una peor situación al final del seguimiento, a pesar de que ninguno de ellos permaneció en clase funcional IV. Los pacientes con SV reingresaron menos a lo largo de todo el seguimiento, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

▪ Diferencia de reingreso de la población con SV frente a la que lo suspendió en el seguimiento por periodos de tiempo:

- Primeros 30 días (3 [3,6%] vs. 1 [5,0%], no significativo).
- Primeros 90 días (12 [14,5%], vs. 4 [23,5%], no significativo).
- Primeros 6 meses (21 [25,3%], vs. 5 [29,4%], no significativo).
- Hasta el final del seguimiento (24 [28,9%], vs. 6 [35,3%], no significativo).

La distribución de los reingresos en el tiempo en ambos grupos fue similar (mediana de días hasta el reingreso de 56 [40-146] días en el grupo que mantuvo SV vs. 75 [37-166] días en el que lo suspendió). Tampoco hubo diferencias entre los que iniciaron SV a dosis bajas frente a alta ni entre los que mantuvieron dosis altas de frente a bajas al final del seguimiento.

Finalmente cabe destacar que los pacientes que suspendieron SV tuvieron una mortalidad superior.

Tabla 12. Características en el seguimiento de los pacientes ingresados mantuvieron SV frente a las de los que lo suspendieron

| | Pacientes con SV N = 83 | Pacientes sin SV N = 17 | P |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Edad | 75 (66-80) | 72 (60-80) | 0,352 |
| Efectos adversos | 17 (20,5) | 9 (52,9) | 0,005 |
| Hipotensión | 9 (10,8) | 7 (41,2) | 0,02 |
| Insuficiencia renal | 5 (6,0) | 2 (11,8) | 0,398 |
| Clase funcional NYHA | | | 0,11 |
| - I | 27 (32,5) | 6 (35,3) | |
| - II | 49 (59,0) | 4 (23,5) | |
| - III | 3 (3,6) | 6 (35,3) | |
| - IV | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Mejoría de la clase funcional | 52 (64,2) | 8 (47,1) | 0,867 |
| FEVI, % | 31 (25-40) | 33 (20-42) | 0,582 |
| Diferencia de FEVI, % | 2 (0-13) | 0 ([-3]-[7]) | 0,310 |
| TAS, mmHg | 120 (104-135) | 125 (107-138) | 0,468 |
| FC, latidos por minuto | 65 (58-75) | 72 (60-78) | 0,603 |
| Creatinina sérica, mg/dL | 1,2 (0,9-1,4) | 1,3 (0,9-1,6) | 0,412 |
| FGe, mL/kg/min | 60,0 (49,0-67,0) | 59,5 (44,7-95,3) | 0,531 |
| Potasio, meq/L | 4,5 (4,2-4,7) | 4,5 (4,3-4,7) | 0,950 |
| NT-proBNP, pg/mL | 1809 (767-4117) | 2190 (1091-3723) | 0,993 |
| Tratamientos | | | |
| BB | 76 (91,6) | 13 (76,5) | 0,277 |
| ARM | 59 (71,3) | 9 (69,2) | 0,891 |
| Diurético de asa | 64 (77,1) | 12 (92,3) | 0,210 |
| DAI | 28 (33,7) | 3 (23,1) | 0,445 |
| TRC | 13 (15,7) | 0 (0,0) | 0,125 |
| Mortalidad y reingreso | | | |
| Mortalidad total | 2 (2,4) | 3 (17,6) | 0,009 |
| Mortalidad cardiovascular | 0 (0,0) | 1 (5,9) | 0,43 |
| Reingreso | 24 (28,9) | 6 (35,3) | 0,601 |

Pie de tabla. N (%) para las variables categóricas. Mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), tensión sistólica (TAS), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia cardiaca (FC), filtrado glomerular estimado (FGe), betabloqueantes (BB), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), desfibrilador automático implantable (DAI), terapia de resincronización cardiaca (TRC).

CAPÍTULO 5
DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos evaluado la respuesta y la tolerancia a SV en una cohorte multicéntrica de pacientes hospitalizados con IC con FEVI reducida. Nuestro hallazgo principal es que SV es seguro al ser introducido en este contexto, a pesar de que el perfil de los pacientes reales y de la población aleatorizada incluida en el estudio PIONEER-HF es distinto. La tolerancia y la incidencia de efectos adversos de SV además es similar al que presenta al ser iniciado de forma ambulatoria en una población real heterogénea con un perfil basal de mejor pronóstico.

Estos resultados parecen justificarse por la introducción de SV a dosis más bajas y por su titulación más progresiva. De hecho, hemos demostrado que iniciar SV durante el ingreso es uno de los principales factores independientemente relacionados con la toma del fármaco a dosis más bajas. A pesar de ello, los pacientes hospitalizados que mantienen SV en el seguimiento experimentan una mejoría significativa de su clase funcional y toleran en gran proporción otros fármacos con beneficio pronóstico demostrado en la IC con FEVI reducida.

5.1. Diferencias entre la población no seleccionada hospitalizada y la incluida en el estudio PIONEER-HF

En nuestro trabajo hemos presentado una cohorte heterogénea de pacientes reclutados en centros de diferente complejidad, y hemos concluido que existen diferencias significativas con la población del estudio PIONEER-HF. Respecto a las características basales, nuestros pacientes globalmente presentaron un perfil más desfavorable: a pesar de que toleraban en una mayor proporción fármacos con interés pronóstico, tenían una

edad 10 años superior, un mayor riesgo cardiovascular basal y una alta tasa de hospitalización en los 6 meses anteriores. Además, a la inclusión presentaron un NT-proBNP más alto y un mayor número precisó ingresar en una unidad de cuidados intensivos y recibir tratamiento con fármacos inotrópicos o vasopresores. Estas diferencias son más marcadas si comparamos nuestra población con la del estudio TRANSITION, ya que éste incluyó pacientes con un perfil de bajo riesgo: más jóvenes, en mejor clase funcional y con un NT-proBNP inferior.(95)

Nuestro trabajo es uno de los primeros en analizar las características basales de una población hospitalizada no seleccionada sobre la que se inicia SV con el objetivo de identificar factores predictores de la tolerancia y seguridad del fármaco. La validez de nuestros resultados radica en que nuestra cohorte tiene un perfil muy similar a los pacientes incluidos en grandes registros. En un estudio que comparó las características basales de 99.765 individuos con IC con FEVI reducida dados de alta tras un ingreso incluidos en el registro americano *Get With The Guidelines-HF* con las de los pacientes del estudio PIONEER-HF, obtuvieron un resultado muy similar a los nuestros. El perfil de sus pacientes era superponible al de nuestra cohorte, con características pronósticas más desfavorables que los seleccionados en el ensayo clínico. Además, evidenció que tan sólo el 20,8% de la población del registro cumplía los criterios de inclusión y de exclusión del estudio aleatorizado, aunque esta cifra se elevaba hasta el 71,8% si sólo se tenían en cuenta los criterios de inclusión.(110)

Estos resultados están en línea con otros estudios realizados en nuestro medio en poblaciones reales ambulatorias en los que se ha iniciado SV. Éstos destacan que existen diferencias significativas entre la población altamente seleccionada de los ensayos clínicos y la población real objetivo.(101,111,112) En amplios registros de pacientes, tanto europeos como americanos, hasta el 75-80% de los pacientes con IC con FEVI

reducida, y entre el 20–40% del subgrupo que cumple los criterios para iniciar SV recogidos en su ficha técnica, quedarían excluidos del estudio PARADIGM-HF, lo que podría comprometer la extensión de la eficacia y seguridad de SV a un contexto más heterogéneo como es la práctica clínica real.(104,113–116)

5.2. Diferencias entre la población real ingresada y la ambulatoria

Hemos demostrado que la cohorte de pacientes ingresados en la que se introdujo SV tenía un perfil más desfavorable que la población ambulatoria. Esto parece deberse a que el ingreso hospitalario es un marcador selectivo de mal pronóstico asociado a la evolución de la IC: los pacientes en un estadio más avanzado de la enfermedad ingresan de forma más recurrente y tienen una alta mortalidad.(117,118) Un 15% más de los pacientes de nuestra cohorte hospitalizada había ingresado por descompensación de IC en los 6 meses previos. Además, tenían una peor clase funcional, una mayor prevalencia de diabetes, y una menor proporción toleraba fármacos a dosis objetivo. Este resultado se alinea con la bibliografía disponible. En nuestro medio, en un registro europeo multicéntrico de más de 12.000 pacientes con IC con una FEVI media del 35% que comparó a pacientes ingresados con pacientes sin ingresos recientes, los primeros demostraron tener un perfil basal de peor pronóstico, similar al de nuestra cohorte ingresada.(9,119)

Teniendo en cuenta el tratamiento previo, los pacientes de nuestra cohorte se caracterizaban por tomar en una proporción muy elevada IECA o ARA II, BB y ARM en comparación con registros internacionales. Los pacientes ingresados, sin embargo, toleraban dosis más bajas de IECA y ARA II que los ambulatorios. Al comparar con la población de pacientes con IC con FEVI reducida incluida en el registro de la Sociedad Europea de Cardiología *ESC Heart Failure Long-Term Registry*, la adherencia a éstos

fármacos se demuestra similar. En este registro el 92,6% de los pacientes tomaba IECA o ARA II y el 93,3% BB.(120)

Un hallazgo que conviene reseñar es la escasa proporción de mujeres de nuestra cohorte hospitalizada, significativamente inferior a la de la cohorte ambulatoria, y aproximadamente la mitad de la esperable. Aunque este hallazgo parece obedecer en parte a la menor prevalencia de la IC con FEVI reducida en la mujer, a que además ésta alcanza un pico de incidencia más tardío, sobre los 80 años, y a la alta proporción de pacientes con cardiopatía isquémica incluidos en nuestra población, podrían intercurrir otros factores no recogidos en nuestro estudio.

5.3. Seguridad de sacubitril/valsartán iniciado durante la hospitalización

El principal resultado de nuestro trabajo indica que SV es seguro al ser iniciado en pacientes reales ingresados. Tuvo una tolerancia similar en las dos cohortes. La mayoría de los pacientes mantuvo el fármaco al final del seguimiento (el 83% en la cohorte hospitalizada y el 89,5% en la ambulatoria). Sin embargo, también demostramos que existen ciertas diferencias en la pauta de inicio y en su titulación a lo largo del seguimiento.

5.3.1. Inicio de dosis y titulación de sacubitril/valsartán

Nuestro trabajo representa el primer estudio prospectivo y multicéntrico de vida real que ha evaluado la tolerancia de SV en una cohorte hospitalizada y la ha comparado con una población ambulatoria. Demuestra que la tolerancia de SV es similar cuando es iniciado en pacientes con IC con FEVI reducida en la consulta o durante un ingreso hospitalario en vida real, siendo destacable que tan sólo el 4% de los pacientes ingresados

suspendieron el fármaco durante el mismo ingreso en el que se introdujo. Los pacientes ingresados presentaban indicadores de un estadio más avanzado de su enfermedad: eran más añosos, tenían una clase funcional basal más deteriorada, una FEVI ligeramente más deprimida, y tomaban fármacos con interés pronóstico en menor proporción y a una dosis inferior. Todos ellos han demostrado ser marcadores directos de una peor tolerancia a distintos fármacos con efecto pronóstico en la IC, y en concreto también a SV.(121,122)

La alta adherencia de los pacientes ingresados podría estar en relación con que éstos iniciaron SV a dosis más baja. Aunque hay ciertos factores identificados en el análisis multivariante que justifican este hecho, siendo el principal la tolerancia previa a dosis más bajas de IECA o ARA II, hemos demostrado que iniciar SV hospitalizado se asocia independientemente a hacerlo a dosis bajas frente a altas. Podrían existir por ello apreciaciones subjetivas por parte del clínico que le hacen ser más cauto a la hora de iniciar una medicación de reciente introducción en el tratamiento de la IC durante un momento especialmente vulnerable como es una descompensación aguda. La alta tolerancia al inicio de SV durante el ingreso también parece deberse a que los pacientes hospitalizados alcanzaron una dosis más baja de SV al final del seguimiento, a pesar de que mantenían una tensión arterial más alta y un potasio sérico y una función renal similares.

La tolerancia de SV en el estudio PIONEER-HF se demostró inferior. En un tiempo de seguimiento de 8 semanas el 19,6% suspendió SV, el 11,5% si se consideran sólo los pacientes que lo hicieron por efectos adversos.(123) Esto podría estar justificado por varios motivos. El primero de ellos es la alta proporción de pacientes que previamente no tomaba IECA o ARA II, superior a la de nuestro estudio (52,7% vs. 8,0%). En segundo lugar, los pacientes del estudio PIONEER-HF, a pesar de tener un perfil basal más favorable, presentaban a la inclusión una peor función renal, una tensión arterial más baja

y una mayor frecuencia cardíaca, potenciales indicadores de una mayor inestabilidad. La diferencia en la frecuencia cardíaca también podría explicarse por una menor adherencia previa al tratamiento con BB en la cohorte seleccionada. En tercer lugar, los pacientes de nuestra cohorte probablemente introdujeron SV a dosis más baja. Aunque no disponemos de la dosis de inicio de los pacientes de PIONEER-HF, en él se empleó un protocolo de introducción y titulación de SV guiado por la tensión arterial sistólica. La dosis de inicio de SV para los pacientes con una tensión sistólica ≥ 120 mmHg fue de 100 mg dos veces al día. Para los que tenían una cifra inferior se empleó la dosis de 50 mg. Considerando que la mediana de la tensión sistólica fue de 118 mmHg, es previsible que poco menos del 50% de los pacientes iniciaran SV a dosis de 100 mg, aún siendo la de 50 mg la más habitual en la cohorte. Finalmente, la titulación de SV fue más progresiva entre los pacientes reales. La titulación en el ensayo clínico obedeció a un protocolo intensivo también guiado según la tensión sistólica. El fármaco se titulaba por primera vez a la semana de la inclusión y posteriormente a las 2, 4 o 6 semanas siempre y cuando la tensión sistólica fuese ≥ 100 mmHg. De esta forma, el 55,2% alcanzó la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día a las 8 semanas. Los pacientes de nuestra cohorte titularon el fármaco según el criterio clínico del cardiólogo responsable, y a los 7 meses tan sólo el 32,5% alcanzó la dosis máxima.

El inicio de SV y su titulación se ha estudiado ampliamente en otros ensayos clínicos con el objetivo de mejorar la adherencia. En pacientes ambulatorios, en el estudio PARADIGM-HF, un 17,8% de los pacientes aleatorizados a SV abandonó el fármaco en un seguimiento medio de 27 meses. A pesar de la baja suspensión del fármaco, que se reducía al 10,7% si sólo se consideraban los efectos adversos como causa, debe de tenerse en cuenta que este estudio sólo incluyó pacientes que previamente tomaban dosis elevadas de IECA o ARA II, y que excluyó por intolerancia al 12% de pacientes que entraron en

la fase de cribado, en el que se alternaba la administración de 10 mg de enalapril y 100 mg de SV. Este último hecho despertó el recelo de la comunidad médica y obligó a los autores a publicar un subanálisis específico en el que evidenciaron que la alta incidencia abandono precoz no tenía un impacto significativo sobre los resultados de eficacia del fármaco.(122) El estudio TITRATION comparó una pauta de titulación intensiva de SV frente a otra conservadora. Arrojó como resultado que tras iniciar el fármaco a la menor dosis, de 50 mg dos veces al día, una estrategia de titulación más conservadora en una población con un perfil basal homogéneo y con buen pronóstico podría aumentar la adherencia y el mantenimiento del fármaco a largo plazo ($p=0,07$) y de forma independiente en todos los espectros de tensión arterial.(89,124)

El estudio TRANSITION comparó la tolerancia de SV iniciado en fase estable antes del alta por un ingreso por IC frente a su inicio precoz ambulatorio.(95) Considerando sólo la cohorte hospitalizada, un 88,4% de los pacientes inició SV a la dosis de 50 mg dos veces al día. La titulación del fármaco se realizó según las recomendaciones de su ficha técnica, cada 2-4 semanas, y a criterio del clínico tratante. De esta forma, SV se mantuvo en el 92,7% de los pacientes, y el 45,4% alcanzó la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día a las 10 semanas del seguimiento, un porcentaje superior al de nuestra cohorte. La edad, la función renal, la presión sistólica, la IC de nuevo diagnóstico, el antecedente de hipertensión e iniciar SV a dosis de 100 mg se relacionaron de forma independiente con alcanzar la dosis objetivo, en línea con la evidencia previa disponible sobre otros fármacos empleados en la IC.(123,125) En este estudio, la población incluida tenía un perfil pronóstico favorable: eran más jóvenes, con una mejor clase funcional basal, una tensión arterial superior, y un NT-proBNP más elevado. Este factor, unido al hecho de que nuestro estudio refleje la práctica clínica real, en el que la frecuencia de seguimiento se ve alterada por los medios a disposición del médico y por la voluntad del

paciente, puede justificar que nuestra población alcance dosis objetivo de SV en una menor proporción. También puede deberse a que nuestros pacientes tomen en mayor proporción otros fármacos de importancia pronóstica en la IC, como BB (91,6% vs. 43,0%) o ARM (71,1% vs. 34,1%).

Otros dos estudios no aleatorizados, ambos retrospectivos y unicéntricos, a pesar de incluir pacientes con un perfil pronóstico similar, han presentado datos de tolerancia a SV muy inferior. En el primero de ellos, que incluyó 143 pacientes estables sin referir las dosis de SV empleadas, el 20,3% abandonó el fármaco antes del alta.(126) En el segundo, en el que se incluyeron 59 pacientes, el 10,2% lo suspendió durante el mismo ingreso, y 9 pacientes de los 25 que tenían registrado un seguimiento consiguieron alcanzar dosis objetivo. En esta cohorte una proporción ligeramente mayor que en nuestro estudio inició SV a dosis de 100 mg dos veces al día (25,4%), mientras que el resto lo introdujo a 50 mg dos veces al día o menos.(127) Un tercer estudio realizado en 21 pacientes en los que se inició SV tras situación de shock cardiogénico en una unidad de cuidados intensivos demostró que SV es bien tolerado introducido a dosis de 50 mg en este contexto: 16 mantuvieron SV al alta, y 15 en el seguimiento de 1 mes.(128)

Finalmente cabe destacar que nuestro estudio incluye una alta proporción de pacientes con cardiopatía isquémica, y hemos evidenciado que éstos tienen una incidencia de abandono de SV muy superior en vida real. Quince de los diecisiete pacientes que suspendieron SV en el seguimiento tenían este antecedente, lo que supone el 88,2% del total. Basalmente presentaban unas características pronósticas similares a las del resto de la cohorte, a excepción de un mayor riesgo cardiovascular condicionado por su cardiopatía y por una mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos. En el estudio PIONEER-HF este grupo de pacientes está muy infrarrepresentado, ya que tan sólo 27 tenían antecedente de infarto de miocardio (6,1%), y 20 de revascularización coronaria

quirúrgica o percutánea (4,6%). Los estudios TRANSITION y PARADIGM-HF incluyeron una representación significativamente superior, del 44% y del 60% respectivamente. En este último, en línea con nuestros resultados, una mayor proporción de pacientes isquémicos tuvieron que reducir la dosis de SV a lo largo del seguimiento.(129) El estudio PARADISE-MI (NCT02924727), en el que se analizará la seguridad de SV iniciado en pacientes con infarto agudo de miocardio con disfunción ventricular durante el ingreso y en fase estable, arrojará más luz sobre un tema controvertido y de gran relevancia, teniendo en cuenta la prevalencia de la cardiopatía isquémica entre los pacientes con IC con FEVI reducida.

La introducción de fármacos con interés pronóstico durante un ingreso hospitalario está respaldada por la evidencia científica. Los grandes registros existentes indican que en torno al 85-90% de los pacientes inician el BB, el IECA y el ARA II durante un ingreso, y hasta el 25% además un ARM. Esta estrategia de inicio y titulación farmacológica temprana es bien tolerada. Destacan entre sus beneficios que permite monitorizar de forma excepcional la tolerancia al fármaco, realizar una titulación más adaptada al perfil del paciente, e introducir el impacto pronóstico de la terapia de forma más precoz en la evolución de la enfermedad.(130,131) Nuestro trabajo demuestra que el inicio de SV a dosis bajas durante un ingreso y su titulación progresiva podría ser la clave para aumentar su tolerancia y garantizar que un mayor número de pacientes mantengan el fármaco en una población con alta adherencia a otras terapias con eficacia pronóstica en la IC con FEVI reducida. Se alinea con las guías de práctica clínica de las sociedades científicas americanas, que recomiendan iniciar SV a dosis de 50 mg en todos los pacientes, excepto en aquéllos que toleren previamente dosis alta de IECA o ARA II.(132) Sin embargo, también evidenciamos que la titulación de SV podría ser inapropiadamente

baja y no justificable en exclusiva por factores clínicos. Este hecho se ha demostrado en registros ambulatorios de SV en medios parecidos al nuestro.(133,134)

5.3.2. Efectos adversos

Sacubitril/valsartán tuvo un impacto despreciable sobre la función renal en los pacientes reales, tanto en los ambulatorios como en los ingresados. Su efecto sobre la tensión arterial difirió en las dos cohortes: mientras que redujo la tensión arterial sistólica entre los pacientes que lo mantuvieron en la cohorte hospitalizada, de forma paradójica objetivamos un incremento en los pacientes ambulatorios.

La incidencia de efectos adversos en la población real hospitalizada fue muy similar a la de la población ambulatoria a pesar de que iniciaron SV a una dosis menor y lo titularon de forma más progresiva. No se registraron diferencias significativas en la incidencia de insuficiencia renal ni de hipotensión sintomática, e incluso una menor proporción de pacientes ingresados presentó hiperpotasemia. Este último hallazgo parece deberse a que partían de una concentración de potasio sérico inferior, lo que podría estar en relación con que tomaban en menor proporción ARM, y con el hecho de que, como parte de su manejo agudo durante el ingreso, recibieron con mayor probabilidad diuréticos intravenosos con efecto eliminador de potasio.

Considerando un tiempo de seguimiento 5 meses superior, la incidencia de hipotensión sintomática en la cohorte hospitalizada fue similar a la del estudio PIONEER-HF, situada en el 15%. La incidencia reportada de deterioro de la función renal fue superior en el ensayo clínico, del 13,6%, el doble de la reportada en nuestra cohorte. En primer lugar, esto podría deberse a que los pacientes del estudio aleatorizado tenían basalmente una peor función renal y una situación hemodinámica más desfavorable. En nuestro estudio hemos relacionado presentar una peor función renal basal y una

frecuencia cardiaca más elevada, como variable subrogada a la situación hemodinámica del paciente, con la incidencia de este efecto adverso en la cohorte hospitalizada. En segundo lugar, podría justificarse por cómo se definió el deterioro de la función renal en ambas poblaciones. En el estudio PIONEER-HF se consideró un deterioro significativo un incremento de creatinina $\geq 0,5$ mg/dL. En nuestro trabajo se dejó a criterio del médico responsable de cada paciente. Destacó aún más la diferencia en la incidencia de hiperpotasemia, del 1% en la cohorte hospitalizada y del 11,6% en la población del estudio PARADIGM-HF. En este caso se consideró hiperpotasemia la determinación de un potasio sérico de $>5,5$ meq/L en ambos estudios. Esta mayor incidencia de efectos adversos en un tiempo menor de seguimiento en la población seleccionada pudo deberse a una recogida más exhaustiva de estos episodios, aunque una parte de ellos podrían carecer de relevancia clínica al ser trasladados a la práctica clínica real; a un inicio de SV a dosis más altas y a una titulación del fármaco más intensiva. A pesar de esta incidencia mayor, el impacto de los efectos adversos sobre la suspensión de SV en la población del estudio PIONEER-HF fue inferior. El 70,6% de los pacientes ingresados de nuestra cohorte que suspendieron SV lo hicieron por este motivo, frente al 58,6% que lo hicieron en el estudio PIONEER-HF. En nuestro estudio, el 56,3% de los pacientes que sufrieron hipotensión, el 42,9% de los que padecieron deterioro de función renal, y ninguno de los que presentó hiperpotasemia, suspendieron el fármaco. En el estudio PIONEER-HF, de los 66 pacientes que tuvieron un episodio de hipotensión, el fármaco se suspendió en 13 (19,7%). Considerando la insuficiencia renal, un total de 7 pacientes de los 60 que presentaron esta complicación discontinuaron el tratamiento (11,7%). Finalmente, esto ocurrió en tan sólo 2 pacientes de los 51 que presentaron hiperpotasemia (3,9%). Globalmente, las causas principales de la suspensión de SV en ambas poblaciones fueron las mismas: la hipotensión, el deterioro de la función renal y la hiperpotasemia, aunque

influyeron de menor forma en la cohorte seleccionada. La hipotensión motivó la suspensión en 9 de los 17 pacientes de la población real que discontinuó SV y en 13 de los 51 que lo hizo en la población seleccionada (52,9% vs. 25,5%); el deterioro de la función renal fue la causa en 3 y en 7 pacientes respectivamente (17,6% vs. 13,7%); y la hiperpotasemia en ningún paciente real y en 2 pacientes del estudio PIONEER-HF (0% vs. 3,9%). El resto de los pacientes seleccionados suspendió SV por otras complicaciones muy heterogéneas, algunas de ellas difícilmente atribuibles a SV, lo que orienta a que una recogida tan exhaustiva de efectos adversos en un contexto altamente controlado podría haber sobreestimado su relevancia. En la población real ningún paciente más suspendió SV por complicaciones diferentes a las mencionadas. Tampoco identificamos otros efectos adversos potencialmente atribuibles a SV.

En el estudio TRANSITION, los pacientes que iniciaron SV antes del alta tuvieron una incidencia ligeramente superior de hipotensión (12,7% vs. 9,5%) y deterioro de la función renal (5,1% vs. 3,2%) que el grupo que lo hizo de forma ambulatoria. Sin embargo, la incidencia de hiperpotasemia fue de 11,3% en ambos grupos, muy superior a la objetivada en nuestra cohorte hospitalizada. Los efectos adversos fueron responsables de la suspensión del fármaco en el 73,2% de los pacientes que lo retiraron evolutivamente, un impacto similar al observado en nuestra cohorte. La incidencia de efectos adversos en el grupo hospitalizado de TRANSITION fue inferior a la del estudio PIONEER-HF. Este resultado se puede derivar de que los pacientes de TRANSITION tenían un perfil de mejor pronóstico e iniciaron SV a dosis más bajas, titulándolo también de forma más progresiva. La incidencia de efectos adversos a las 10 semanas en TRANSITION a su vez fue superior a la registrada en los 7 meses de seguimiento de nuestra cohorte hospitalizada, que incluyó una población más heterogénea y con un perfil basal más desfavorable. Esto demuestra que SV tiene un buen perfil de seguridad utilizado de forma

indistinta en poblaciones con diferentes perfiles pronósticos. Además, TRANSITION demostró que el 60,6% de los pacientes que suspendieron SV por un efecto adverso pudieron reiniciar el fármaco en el seguimiento. En nuestra cohorte sin embargo ninguno de los pacientes que suspendieron SV por este motivo lo reintrodujo posteriormente, aunque sí apreciamos que el 40% de los que tuvieron que reducir su pauta en algún momento consiguieron alcanzar dosis objetivo de 200 mg al final del seguimiento.

Ningún paciente de nuestro estudio presentó un episodio de angiodema, ni en la población ambulatoria ni en la hospitalizada, lo cual está en consonancia con la baja incidencia demostrada en los ensayos clínicos de referencia, y evidencia que un tiempo de 36 horas de suspensión del IECA es suficiente para poder iniciar SV con seguridad.(135)

Identificamos que los pacientes ingresados de nuestra cohorte que no presentaron hipotensión tenían una tensión sistólica basal más elevada, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística como sí mostraron el estudio PARADIGM-HF y otro trabajo realizado en vida real en nuestro entorno cercano.(136,137) Además, ninguno de los pacientes que tomaban antes de la inclusión IECA o ARA II a dosis altas presentó esta complicación en el seguimiento, reafirmando que esta variable es una de las principales para predecir la tolerancia a SV. Como novedad, objetivamos lo mismo en los 22 pacientes con diagnóstico de obesidad, siendo éste un factor que no se ha relacionado con la tolerancia a SV previamente en la literatura. Esto podría estar en relación con el hecho de que la obesidad tiene cierto efecto protector sobre la IC y podría por ello favorecer la tolerancia a fármacos con interés pronóstico.(138,139)

La incidencia de efectos adversos en nuestra cohorte hospitalizada se alinea con los resultados de otros estudios observacionales. En ellos, la hipotensión arterial es el principal efecto adverso registrado, y es la causa de la suspensión del fármaco en la

mayoría de los pacientes. Sin embargo, refieren una incidencia superior a la de nuestro estudio (26,7-35,6%), probablemente porque iniciaron SV a dosis más altas y definieron esta complicación de forma diferente a nuestro estudio, en el que sólo consideramos los episodios sintomáticos o clínicamente relevantes.(126,127) Uno de ellos resaltó que la hipertensión previa podría ser un factor protector, algo que no hemos observado en nuestro trabajo ni en los ensayos clínicos de referencia. La incidencia de hipotensión tras introducir SV en una unidad de cuidados intensivos fue ligeramente superior a la de nuestro estudio, y se situó en el 28,6%, y en caso parece justificarse por el inicio del fármaco a una dosis más elevada en un contexto clínicamente más vulnerable.(128) Todos ellos también recogen una incidencia de insuficiencia renal e hiperpotasemia inferior a la de los ensayos clínicos, probablemente por el mismo motivo que nuestro estudio: por una definición diferente del efecto adverso y por la consideración en exclusiva de los eventos con relevancia clínica. También pudo influir el diseño retrospectivo de estos estudios, lo que pudo limitar el registro de estos eventos.

Una proporción significativa de los pacientes de nuestro estudio suspendieron SV por otras causas no relacionadas con la intolerancia al fármaco. En concreto el 23,5% lo discontinuó por imposibilidad para la financiación del fármaco. Este hecho se ha referido en otros estudios observacionales en similar proporción, y podría limitar el beneficio global de SV en determinadas poblaciones con una menor cobertura social.

5.4. Análisis exploratorio de la eficacia de SV en vida real

La eficacia de SV en la IC con FEVI reducida se ha demostrado en múltiples ensayos aleatorizados. Sin embargo, su efectividad en una cohorte real de pacientes se desconoce. Nuestro trabajo aporta datos sobre la evolución de una población real bajo

tratamiento con SV, que exponemos de forma exploratoria comparándolo con la evidencia disponible.

5.4.1. Reingreso hospitalario

Los pacientes de nuestra cohorte hospitalizada ingresaron en el seguimiento de 7 meses el doble que los ambulatorios, lo que concuerda con que aquéllos tenían un perfil basal de peor pronóstico. Estudios en cohortes internacionales indican que hasta el 50% de los pacientes hospitalizados por IC reingresa por cualquier causa en 6 meses, y el 67,5% lo hace en el primer año. Los ingresos por IC descompensada suponen aproximadamente el 50% del total.(140) Los datos de nuestro trabajo, mejores que los publicados en dichos estudios, se alinean con los extraídos de poblaciones contemporáneas de nuestro entorno, en el que sitúan la tasa de reingreso por IC al año en torno al 15-30%, estimando una incidencia dos veces superior incluyendo otras causas de ingreso.(8,11)

Los 30 días tras el alta constituyen un periodo especialmente vulnerable en el que se concentran la mayoría de los reingresos, y es un marcador reconocido de mal pronóstico. Según la evidencia disponible, entre un 20-30% de los pacientes reingresan en este periodo.(141,142) En nuestra cohorte ese porcentaje fue muy inferior, tan sólo del 4%, a pesar de que nuestros pacientes tienen un perfil similar al de los incluidos en los registros de IC con FEVI reducida de nuestro medio. Esto podría deberse en primer lugar a que un gran número de pacientes en nuestro estudio fueron reclutados en centros de alta complejidad, que tienden a presentar una incidencia de reingreso ligeramente inferior en algunos estudios,(143) y a que muchos de ellos tenían unidades específicas para el tratamiento de la IC y hospitales de día con posibilidad de dispensar medicación intravenosa sin que sea preciso hospitalizar al paciente (144). Es posible que la

introducción de SV y la alta adherencia a las guías de práctica clínica justifique también este resultado. De hecho, los pacientes que mantuvieron SV al final del seguimiento reingresaron un 18,1% menos, aunque esta diferencia no tuvo significación estadística, siendo el tiempo hasta la rehospitalización similar en ambas cohortes.

El estudio PIONEER-HF publicó una tasa de reingreso por IC en el seguimiento a 8 semanas de tan sólo un 8%, un 26,6% inferior a la de los pacientes que iniciaron enalapril. En nuestra cohorte, contabilizando todos los reingresos por cualquier causa, la incidencia fue similar, y se situó en el 12%. El estudio TRANSITION sólo refirió la incidencia de descompensación de IC aguda tras el inicio de SV, aunque no indicó si esos pacientes requirieron ingreso, y no consideraron otras causas de rehospitalización.

Dos estudios observacionales han publicado datos sobre el reingreso en pacientes con SV. Uno de ellos registró que un 11,9% de los pacientes bajo tratamiento con SV reingresaron durante el primer mes.⁽¹²⁷⁾ El segundo, que comparó al reingreso entre pacientes que toleraron SV (n=114) con los que no (n=29) refirió una tasa de rehospitalización marcadamente superior en el segundo grupo a los 30 días (27,6% vs. 15,8%) que prácticamente se igualó a los 90 días (24,1% vs. 23,7%), sin demostrar significación estadística.⁽¹²⁶⁾ En nuestro estudio sin embargo objetivamos que los pacientes con SV ingresaron menos a lo largo de todo el seguimiento, evidenciándose una reducción máxima, del 38,2%, en los primeros 90 días. Aunque parcialmente pueda deberse al efecto de SV, esta mayor tasa de reingreso entre los pacientes que discontinuaron SV parece explicarse principalmente por el hecho de que éstos tuvieran datos de peor pronóstico, como una clase funcional más deteriorada y niveles más elevados de NT-proBNP (sin significación estadística).

5.4.2. Mortalidad

Los pacientes ingresados de nuestro estudio tuvieron una mortalidad del 5%, siendo superior a la de la cohorte ambulatoria (2,8%). Esta incidencia, calculada a los 7 meses de seguimiento, fue menor a la representada en diferentes registros poblacionales internacionales y de nuestro entorno.(145–147) Evidenciamos además que la mortalidad fue muy superior entre los pacientes que suspendieron SV en el seguimiento frente a los que lo mantuvieron (17,6% vs. 2,4%). Esto en primer lugar pudo deberse a que los pacientes que suspendieron SV presentaban un perfil de peor pronóstico, también relacionado directamente con una menor tolerancia al fármaco. En segundo lugar, presentaron también evolutivamente en el seguimiento marcadores de cardiopatía más avanzada, como un NT-proBNP más elevado y una clase funcional más deteriorada, manteniéndose más del 35% de los pacientes en clase funcional III de la NYHA, frente al 3,6% de los pacientes que estaban con SV al final del seguimiento. Y finalmente podría deberse en parte al beneficio pronóstico de SV, aunque éste sea difícil de cuantificar en un medio no controlado.

El beneficio pronóstico de SV sobre distintos perfiles pronósticos se ha explorado en un subanálisis del estudio PARADIGM-HF. En éste SV demostró reducir la mortalidad en una variedad de perfiles pronósticos de IC con FEVI reducida, pero los pacientes de mayor complejidad, como los incluidos en nuestro estudio, no estaban representados.(148) Tomando como referencia los ensayos realizados en pacientes ingresados, éstos reportan cifras de mortalidad similares en el seguimiento a corto plazo. El estudio PIONEER-HF, como parte de su análisis secundario, comparó la mortalidad a las 8 semanas entre el grupo de SV y de enalapril. Los pacientes aleatorizados a SV tuvieron una mortalidad del 2,3%, y en TRANSITION se situó en el 2,6% en el grupo que inició SV antes del alta y en el 2,0% en el que lo inició de forma ambulatoria. En

ninguno de ellos se reportaron diferencias de mortalidad significativas entre los pacientes que suspendieron y mantuvieron SV, aunque no se diseñaron con este objetivo.

5.4.3. Mejoría de la sintomatología

El estudio PIONEER-HF evaluó la eficacia de SV en pacientes ingresados a través de la reducción del NT-proBNP. Aunque presentó datos sobre mortalidad, no publicó ningún resultado sobre la variación de la sintomatología en los pacientes incluidos. Tampoco lo hizo el estudio TRANSITION. Presentamos por ello el primer trabajo que ha evaluado de forma exploratoria la evolución sintomática de un grupo de pacientes ingresados que inician SV por medio de la valoración de clase funcional NYHA.

Los pacientes que mantuvieron SV en la cohorte hospitalizada mejoraron su clase funcional en mayor proporción que aquéllos que lo suspendieron. También evidenciamos que este efecto fue mayor en la cohorte ambulatoria, que partía de una mejor clase funcional basal. En este grupo el 72% de los pacientes mejoraron su clase funcional, y el 75% alcanzó una clase funcional I de la NYHA tras el inicio de SV. Estos resultados son mejores que los publicados en un estudio de 201 pacientes en vida real también ambulatorios.⁽¹⁴⁹⁾ Considerando la cohorte hospitalizada, un 64% mejoró su clase funcional, pero menos de un tercio de los pacientes recuperaron una capacidad funcional normal. La clase funcional tiene un valor pronóstico demostrado en la IC. Que los pacientes ingresados mejoren menos en este parámetro podría relacionarse con esa mayor incidencia de mortalidad y reingreso en el seguimiento de este grupo observada en nuestro estudio.

Otros dos trabajos en la literatura han evaluado la respuesta de la clase funcional a la introducción de SV durante un ingreso, con resultados contradictorios. El primero de ellos valoró la eficacia de SV en el test de marcha de 6 minutos realizado en una cohorte

de 14 pacientes a los seis meses tras el inicio del fármaco. Aunque los participantes mejoraron la distancia recorrida, el resultado no alcanzó significación estadística (227,5 vs. 257,3 m, $p=0,32$).⁽¹⁵⁰⁾ El segundo, realizado en una cohorte de 40 pacientes, sí que demostró aumentar en gran medida la distancia recorrida (58 vs. 259 m, $p<0,001$).⁽¹²³⁾ Sin embargo, el resultado de este último estudio viene marcado porque la primera prueba se hizo durante el ingreso en el que se inició SV, y probablemente no represente la clase funcional basal previa de los pacientes.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Sacubitril/valsartán ha demostrado beneficio pronóstico empleado en pacientes con IC con FEVI reducida en ensayos clínicos controlados. Mejora la clase funcional y disminuye la mortalidad cardiovascular en comparación con el tratamiento médico estándar hasta la fecha, los IECA. Además, es bien tolerado, con una incidencia de efectos adversos similar.

2. Sacubitril/valsartán es seguro empleado en una cohorte real de pacientes hospitalizados.

3. Los pacientes reales ingresados inician SV a una dosis menor que los pacientes del estudio aleatorizado, y lo titulan de forma más progresiva alcanzando en menor proporción la dosis objetivo. Esto parece relacionarse con una mayor tolerancia al fármaco, ya que los pacientes reales discontinúan el tratamiento con menor frecuencia y tienen una incidencia más reducida de efectos adversos.

4. En la práctica clínica diaria, los pacientes con IC con FEVI reducida que introducen SV durante el ingreso hospitalario tienen un perfil de peor pronóstico que los que lo hacen en la consulta.

5. Iniciar SV durante un ingreso hospitalario se asocia de forma independiente con hacerlo a una dosis más baja. Esto podría relacionarse con una incidencia de efectos adversos similar a la de los pacientes ambulatorios.

6. Los pacientes que toleran SV tras un ingreso persisten teniendo un perfil de peor pronóstico que aquéllos que lo inician de forma ambulatoria. Además, tienen una incidencia de reingreso hospitalario significativamente mayor.

CAPÍTULO 7
BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005 May;365(9474):1877–89.
2. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–78.
3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1858> [Epub ahead of print].
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. 139–596 p.
5. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12–85.
6. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572–80.
7. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Hear Fail*. 2014;1(1):4–25.
8. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808–17.
9. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613–25.
10. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of Heart Failure in Spain Over the Last 20 Years. *Rev Española Cardiol English Ed*. 2013;66(8):649–56.

11. Martínez Santos P, Bover Freire R, Esteban Fernández A, Bernal Sobrino JL, Fernández Pérez C, Elola Somoza FJ, et al. In-hospital Mortality and Readmissions for Heart Failure in Spain. A Study of Index Episodes and 30-Day and 1-year Cardiac Readmissions. *Rev Española Cardiol English Ed.* 2019;72(12):998–1004.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):240–327.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.
14. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved. *Cells.* 2020;9(242):1–22.
15. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail.* 2016;4(6):464–72.
16. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients with Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Hear Fail.* 2017;10(6).
17. Koh AS, Tay WT, Hwa T, Teng K, Vedin O, Benson L, et al. A comprehensive population- based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624-34.
18. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1569–73.
19. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail.* 2018;6(8):678–85.

20. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, et al. Predictors of new-onset heart failure differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Hear Fail.* 2013;6(2):279–86.
21. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018;271(2017):132–9.
22. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:1–20.
23. Braunwald E. Heart failure. *JACC Hear Fail.* 2013;1(1):1–20.
24. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2016;14(1):30–8.
25. Sekaran NK, Crowley AL, de Souza FR, Resende ES, Rao S V. The Role for Cardiovascular Remodeling in Cardiovascular Outcomes. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(5).
26. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet [Internet].* 2014;383(9932):1933–43.
27. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: Current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging [Internet].* 2011;4(1):98–108.
28. White PD, Myers MM. The classification of cardiac diagnosis. *J Am Med Assoc.* 1921;77(18):1414–5.
29. Udelson JE, Stevenson LW. The future of heart failure diagnosis, therapy, and management. *Circulation.* 2016;133(25):2671–86.
30. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476–86.
31. Cheng RK-H, Cox M, Neely M, Heidenreich P, Bhatt D, Eapen Z, et al. Post-Discharge Mortality and Readmission in Heart Failure Patients With Preserved,

- Borderline, and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):A741.
32. AP McKee, WP Castelli, PM McNamara WK. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *1971;285(26):1441–6*.
 33. Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJV, Deschaseaux C, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Hear Fail*. 2017;10(1):1–13.
 34. 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(23):1429–35.
 35. Investigators TS. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug;325(5):293–302.
 36. Ripley TL. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667–75.
 37. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and Morbidity Reduction With Candesartan in Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation*. 2004;110(17):2618–26.
 38. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
 39. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21.
 40. Group MERIT-HF. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet [Internet]*. 1999;353(9169):2001–7.
 41. Committees C-II and. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a

- randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9–13.
42. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1651–8.
 43. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013 Jan 11;102(1):11–22.
 44. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: A meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82(2):149–58.
 45. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(46):3547–56.
 46. McAnulty J, Halperin B, Kron J, Larsen G, Rait M, Swenson R, et al. A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1576–84.
 47. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010;12(11):1564–70.
 48. Lang CC, Struthers AD. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):125–34.
 49. Dostal DE, Baker KM. The cardiac renin-angiotensin system: Conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res*. 1999;85(7):643–50.
 50. Nakao N, Ogawa S, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens*. 1992;10(10):1111-14.

51. Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, Tokudome T, Horio T, Mori K, et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):608–16.
52. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90(1):195–203.
53. Shimizu H, Masuta K, Aono K, Asada H, Sasakura K, Tamaki M, et al. Molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Clin Chim Acta*. 2002;316(1–2):129–35.
54. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol*. 2004;99(2):76–82.
55. Nakagawa H, Oberwinkler H, Nikolaev VO, Gaßner B, Umbenhauer S, Wagner H, et al. Atrial natriuretic peptide locally counteracts the deleterious effects of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor activation. *Circ Hear Fail*. 2014;7(5):814–21.
56. G. Lumsden N, S. Khambata R, J. Hobbs A. C-type Natriuretic Peptide (CNP): Cardiovascular Roles and Potential as a Therapeutic Target. *Curr Pharm Des*. 2011;16(37):4080–8.
57. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2357–68.
58. Chen HH. Heart Failure. A State of Brain Natriuretic Peptide Deficiency or Resistance or Both! *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1089–91.
59. Voors AA, Kremer D, Geven C, ter Maaten JM, Struck J, Bergmann A, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):163–71.
60. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: The STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013;310(1):66–74.

61. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(11):1191–200.
62. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, De Boer RA, Felker GM, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(22):1054–91.
63. Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, McMurray JJV, Rouleau JL, Zile MR, et al. Natriuretic Peptides as Biomarkers of Treatment Response in Clinical Trials of Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2018;6(7):564–9.
64. Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo. *Circulation.* 1998;97(23):2323–30.
65. Kittleson MM. Nesiritide and Me. *Circ Hear Fail.* 2018;11(8):1900–5.
66. 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. *Eur Heart J.* 2013;34(12):886–93.
67. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9230):615–20.
68. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE). *Circulation.* 2002;106(8):920–6.
69. Hegde LG, Yu C, Renner T, Thibodeaux H, Armstrong SR, Park T, et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(4):495–504.

70. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation*. 2001;103(6):904–12.
71. Miura SI, Karnik SS, Saku K. Angiotensin II type 1 receptor blockers: Class effects versus molecular effects. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2011;12(1):1–7.
72. Hayashi D, Kudoh S, Shiojima I, Zou Y, Harada K, Shimoyama M, et al. Atrial natriuretic peptide inhibits cardiomyocyte hypertrophy through mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322(1):310–9.
73. Fujita S, Shimojo N, Terasaki F, Otsuka K, Hosotani N, Kohda Y, et al. Atrial natriuretic peptide exerts protective action against angiotensin II-induced cardiac remodeling by attenuating inflammation via endothelin-1/endothelin receptor A cascade. *Heart Vessels*. 2013;28(5):646–57.
74. Calderone A, Thaik CM, Takahashi N, Chang DLF, Colucci WS. Nitric oxide, atrial natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest*. 1998;101(4):812–8.
75. Kapoun AM, Liang F, O'Young G, Damm DL, Quon D, White RT, et al. B-Type Natriuretic Peptide Exerts Broad Functional Opposition to Transforming Growth Factor- β in Primary Human Cardiac Fibroblasts: Fibrosis, Myofibroblast Conversion, Proliferation, and Inflammation. *Circ Res*. 2004;94(4):453–61.
76. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2013;304(3).
77. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010;50(4):401–14.
78. EMA / EPAR Summary of characteristics of Entresto. Annex I [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>
79. Gan L, Langenickel T, Petruck J, Kode K, Rajman I, Chandra P, et al. Effects of

- age and sex on the pharmacokinetics of LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(1):78–86.
80. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: Meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13).
 81. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. 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;322(11):1085–95.
 82. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation: PRIME Study. *Circulation*. 2019;139(11):1354–65.
 83. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
 84. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: Insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2576–84.
 85. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartan Relative to a Prior Decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Hear Fail*. 2016;4(10):816–22.
 86. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure. *Circ Hear Fail*. 2016;9(3):1–5.
 87. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, et al. 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. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132–

- 43.
88. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) according to background therapy. *Circ Heart Fail.* 2016;9(9):1–8.
89. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1193–202.
90. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539–48.
91. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H, et al. Initiation of Angiotensin-Neprilysin Inhibition after Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):202–7.
92. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1169–86.
93. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9851):1387–95.
94. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609–20.
95. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kopalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart

- failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):998–1007.
96. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010;375(9722):1255–66.
 97. Kario K, Sun N, Chiang FT, Supasyndh O, Baek SH, Inubushi-Molessa A, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in asian patients with hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension.* 2014;63(4):698–705.
 98. Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, Zhang Y, Zhang J, Rakugi H. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with olmesartan in elderly asian patients (≥ 65 years) with systolic hypertension. *Am J Hypertens.* 2017;30(12):1163–9.
 99. Kario K, Tamaki Y, Okino N, Gotou H, Zhu M, Zhang J. LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor: The First Clinical Experience in Patients With Severe Hypertension. *J Clin Hypertens.* 2016;18(4):308–14.
 100. Wang JG, Yukisada K, Sibulo A, Hafeez K, Jia Y, Zhang J. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens.* 2016;35(4):877–85.
 101. Vicent L, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, De-Juan J, Díez-Villanueva P, Iniesta ÁM, et al. Clinical Profile of a Nonselected Population Treated With Sacubitril/Valsartan Is Different From PARADIGM-HF Trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;72(2):112–6.
 102. De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: A retrospective cohort study. *Herz.* 2019;44(5):425–32.
 103. Martens P, Beliën H, Dupont M, Mullens W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice. *ESC Hear Fail.* 2018;5(3):275–83.

104. Perez AL, Kittipibul V, Tang WHW, Starling RC. Patients Not Meeting PARADIGM-HF Enrollment Criteria Are Eligible for Sacubitril/Valsartan on the Basis of FDA Approval: The Need to Close the Gap. *JACC Hear Fail.* 2017;5(6):460–3.
105. O’Connor CM, Fiuzat M, Lindenfeld JA. Are We Really in Love With Old Therapies? *JACC Hear Fail.* 2016;4(5):415–6.
106. Packer M. Love of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in the Time of Cholera. *JACC Hear Fail.* 2016;4(5):403–8.
107. Faulkenberg KMD, Williams JB, Militello M, Perez AL, Starling RC, Tang WHW. Preliminary Observations of the Initiation and Tolerability of Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Patients with Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2016;22(8):S34.
108. Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, Mi X, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Early Adoption of Sacubitril/Valsartan for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Get With the Guidelines–Heart Failure (GWTG-HF). *JACC Hear Fail.* 2017;5(4):305–9.
109. Vicent L, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, De-Juan J, Díez-Villanueva P, Iniesta ÁM, et al. Sacubitril/Valsartan in Daily Clinical Practice: Data from a Prospective Registry. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;73(2):118–24.
110. Fudim M, Sayeed S, Xu H, Matsouaka RA, Heidenreich PA, Velazquez EJ, et al. Representativeness of the PIONEER-HF Clinical Trial Population in Patients Hospitalized with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Hear Fail.* 2020;(April):1–8.
111. Chen X, Schaufelberger M, Fu M. The eligible population of the PARADIGM-HF trial in a real-world outpatient clinic and its cardiovascular risk between 2005 and 2016. *J Cardiovasc Med.* 2020;21(1):6–12.
112. Moliner-Abós C, Rivas-Lasarte M, Pamies Besora J, Fluvià-Brugues P, Solé-González E, Mirabet S, et al. Sacubitril/Valsartan in Real-Life Practice: Experience in Patients with Advanced Heart Failure and Systematic Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(3):307–14.
113. Pellicori P, Urbinati A, Shah P, MacNamara A, Kazmi S, Dierckx R, et al. What

- proportion of patients with chronic heart failure are eligible for sacubitril-valsartan? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):768–78.
114. Parikh KS, Lippmann SJ, Greiner M, Heidenreich PA, Yancy CW, Fonarow GC, et al. Scope of sacubitril/valsartan eligibility after heart failure hospitalization: Findings from the GWTG-HF registry (get with the guidelines-heart failure). *Circulation.* 2017;135(21):2077–80.
 115. Norberg H, Bergdahl E, Lindmark K. Eligibility of sacubitril-valsartan in a real-world heart failure population: a community-based single-centre study. *ESC Hear Fail.* 2018;5(2):337–43.
 116. Simpson J, Benson L, Jhund PS, Dahlström U, McMurray JJV, Lund LH. “Real World” Eligibility for Sacubitril/Valsartan in Unselected Heart Failure Patients: Data from the Swedish Heart Failure Registry. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(3):315-22.
 117. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(13):1482–7.
 118. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):935–44.
 119. O’Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghide M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: Observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail.* 2005;11(3):200–5.
 120. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E, et al. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Española Cardiol English Ed.* 2015;68(9):785–93.
 121. Jankowska EA, Vitale C, Uchmanowicz I, Tkaczyszyn M, Drozd M, Ponikowski P. Drug therapy in elderly heart failure patients. *Eur Hear Journal, Suppl.* 2019;21:L8–11.

122. Desai AS, Solomon S, Claggett B, McMurray JJV, Rouleau J, Swedberg K, et al. Factors Associated with Noncompletion during the Run-In Period before Randomization and Influence on the Estimated Benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9(6):1–6.
123. Acanfora D, Scicchitano P, Acanfora C, Maestri R, Goglia F, Incalzi RA, et al. Early Initiation of Sacubitril/Valsartan in Patients with Chronic Heart Failure After Acute Decompensation: A Case Series Analysis. *Clin Drug Investig.* 2020;40(5):493–501.
124. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, McIntyre HF, Anand IS, Duino V, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):491–500.
125. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of up-titration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: A prospective European study. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1883–90.
126. Akerman CC, Beavers JC. Risk Factors for Intolerance of Inpatient Sacubitril/Valsartan Initiation. *J Pharm Pract.* 2019. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0897190019878948> [Epub ahead of print]
127. Peppin KL, Tellor KB, Armbruster AL, Schwarze MW. Evaluating the safety and tolerability of inpatient sacubitril/valsartan initiation in a community hospital. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(1):38–44.
128. Martyn T, Faulkenberg KD, Yaranov DM, Albert CL, Hutchinson C, Menon V, et al. Initiation of Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor in Heart Failure With Low Cardiac Output. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(18):2326–7.
129. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(10):1228–34.

130. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(15):1966–2011.
131. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization. *JACC Hear Fail*. 2019;7(1):1–12.
132. Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, 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: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):201–30.
133. Wachter R, Fonseca AF, Balas B, Kap E, Engelhard J, Schlienger R, et al. Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):588–97.
134. Duflos C, Troude P, Strainchamps D, Ségouin C, Logeart D, Mercier G. Hospitalization for acute heart failure: the in-hospital care pathway predicts one-year readmission. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–8.
135. 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;264:118–23.
136. Rizzo M. ISCP Posters Tolerability Profile and Discontinuation Causes of Sacubitril / Valsartan Treatment in ‘ Real-life ’ Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. 2020;99.
137. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Desai AS, Packer M, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated with Hypotensive Episodes among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor with Angiotensin-). *Circ Hear Fail*. 2018;11(4):1–8.
138. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity

- paradox in acute heart failure: Analysis of body mass index and inhospital mortality for 108 927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J.* 2007;153(1):74–81.
139. Zafrir B, Goren Y, Salman N, Amir O. Comparison of body mass index and body surface area as outcome predictors in patients with systolic heart failure. *Cardiol J.* 2015;22(4):375–81.
 140. Ziaeeian B, Fonarow GC. The Prevention of Hospital Readmissions in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(4):379–85.
 141. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007;154(2):260–6.
 142. Gheorghide M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: Problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):391–403.
 143. Kumbhani DJ, Fonarow GC, Heidenreich PA, Schulte PJ, Lu D, Hernandez A, et al. Association between hospital volume, processes of care, and outcomes in patients admitted with heart failure: Insights from get with the guidelines-heart failure. *Circulation.* 2018;137(16):1661–70.
 144. Zsilinszka R, Mentz RJ, DeVore AD, Eapen ZJ, Pang PS, Hernandez AF. Acute Heart Failure: Alternatives to Hospitalization. *JACC Hear Fail.* 2017;5(5):329–36.
 145. Buddeke J, Valstar GB, Van Dis I, Visseren FLJ, Rutten FH, Den Ruijter HM, et al. Mortality after hospital admission for heart failure: Improvement over time, equally strong in women as in men. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1–10.
 146. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortality and Cause of Death in Patients With Heart Failure: Findings at a Specialist Multidisciplinary Heart Failure Unit. *Rev Española Cardiol English Ed.* 2010;63(3):303–14.
 147. Crespo-leiro M. European Society of Cardiology Heart Failure follow-up outcomes and differences across regions. *ESC Hear Fail.* 2016;18:613–25.
 148. Simpson J, Jhund PS, Silva Cardoso J, Martinez F, Mosterd A, Ramires F, et al.

Comparing LCZ696 with Enalapril According to Baseline Risk Using the MAGGIC and EMPHASIS-HF Risk Scores An Analysis of Mortality and Morbidity in PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(19):2059–71.

149. Lau CW, Martens P, Lamberts S, Dupont M, Mullens W. Effects of sacubitril/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. *Acta Cardiol.* 2019;74(5):405–12.
150. Parisi C, De Giusti M, Castello L, Dito E, Proietti F, Tomai F. Sacubitril/valsartan: preliminary experience in post-acute stabilized patients with reduced ejection fraction heart failure. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(sup1):17–20.

CAPÍTULO 8

ANEXO

8. ANEXO

8.1. Contenido científico presentado durante la realización del proyecto de tesis

8.1.1. Artículos publicados

- **López-Azor JC**, Vicent L, Valero-Masa MJ, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, Pérez Á, et al. Safety of sacubitril/valsartan initiated during hospitalization: data from a non-selected cohort. ESC Hear Fail. 2019;6(6):1161–6. Disponible online en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.12527>.

8.1.2. Capítulos de libros

- Tamargo M, Postigo A, **López-Azor JC**, Luna R. “Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Inhibiendo la neprilisina” de la obra “Liga de los casos clínicos 2018. Recopilación de los casos clínicos recibidos durante la competición”. 2018. Sociedad Española de Cardiología. ISBN: 978-84-09-06953-8.

8.1.3. Presentaciones a congresos

- **López-Azor JC**, Vicent L, Valero MJ, Esteban A, Gómez Bueno M, Pérez A, Díez Villanueva P, De-juan Bagudá J, Iniasta AM, Bover R, Prado S, Fernández-Avilés FJ. “¿Es seguro iniciar sacubitril/valsartan durante el ingreso hospitalario en vida real?”. Presentado en el II Congreso virtual de la Sociedad Española de Cardiología eCardio. 2020.
- **López-Azor JC**, Vicent L, Valero Masa MJ, Esteban Fernández A, Gómez Bueno M, Pérez A, Díez Villanueva P, De-juan Bagudá J, Iniasta AM, Bover R, Prado S, Martínez-Sellés M. “¿Es seguro iniciar sacubitril/valsartan durante la hospitalización?

Datos de vida real”. Presentado en el XXXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Cardiología 2019. Barcelona (España).

- **JC López-Azor**, L Vicent, MJ Valero Masa, A Esteban Fernández, M Gómez Bueno, A Pérez, P Díez Villanueva, J de Juan Bagudá, AM Iniesta Manjavacas, R Bover Freire, S del Prado Díaz, FJ Fernández-Avilés. “¿Es seguro iniciar sacubitril/valsartan durante el ingreso hospitalario en vida real?”. II Congreso virtual de la Sociedad Española de Cardiología eCardio 2020.

