

# Documento de consenso sobre el uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca: Consejo Interamericano de Falla Cardiaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)

## Consensus document on the use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure: Consejo Interamericano de Falla Cardiaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) of the Inter-American Society of Cardiology (IASC)

Mario Speranza<sup>1</sup>, Clara Saldarriaga<sup>2</sup>, Carlos E. Ramos<sup>3</sup>, Daniel Quesada<sup>4</sup>, Víctor Rosse<sup>5,6</sup>, Jaime R. Ventura-Umanzor<sup>7</sup>, Freddy Pow-Chon<sup>8,9</sup>, Walter Alarco<sup>10</sup>, Yolanda Figueroa<sup>11</sup>, Antonio Magaña<sup>12</sup>, Juan E. Gómez-Mesa<sup>13\*</sup> y David Rodríguez-García<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica; <sup>2</sup>Departamento de Cardiología, Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia; <sup>3</sup>Departamento de Cardiología, Instituto Nacional Cardiopulmonar, Tegucigalpa, Honduras; <sup>4</sup>Departamento de Cardiología, Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica; <sup>5</sup>Departamento de Cardiología, Hospital del Salvador; <sup>6</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile; <sup>7</sup>Departamento de Cardiología, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador; <sup>8</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Luis Vernaza; <sup>9</sup>Departamento de Cardiología, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador; <sup>10</sup>Departamento de Cardiología, Instituto Nacional Cardiovascular, Lima, Perú; <sup>11</sup>Departamento de Cardiología, Legacy Medical Center, Humacao, Puerto Rico; <sup>12</sup>Departamento de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; <sup>13</sup>Departamento de Cardiología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia; <sup>14</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Herrera Llerandi, Guatemala

## Resumen

La insuficiencia cardiaca (IC) es un evento significativo para la salud pública. Tiene una prevalencia entre el 1 y 2%, tasa de mortalidad entre el 7 y 17% y de hospitalización entre el 32 y 44%. Esto implica un riesgo a la salud y calidad de vida, pero también grandes esfuerzos financieros para los sistemas de salud. El sacubitrilo/valsartán es un medicamento reconocido por su eficacia, y este consenso busca sintetizar la información disponible respecto a su uso en búsqueda del beneficio de los pacientes. El presente documento se compone de una descripción de la epidemiología de la IC, farmacología del medicamento, estudios clínicos sobre este, uso del medicamento en casos con fracción de eyección reducida, fracción de eyección ligeramente reducida y fracción de eyección preservada, literatura disponible en guías de IC, recomendaciones y conclusiones.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardiaca. Sacubitrilo-valsartán. Consenso.

## Abstract

Heart failure (HF) is a significant event for public health. It has a prevalence between 1-2%, mortality rate between 7-17%, and hospitalization between 32-44%. This implies a risk to health and quality of life, but also great financial efforts for health systems. Sacubitril/valsartan is a medication recognized for its efficacy, and this consensus seeks to synthesize the available

### \*Correspondencia:

Juan E. Gómez-Mesa  
E-mail: [juan.gomez.me@fvf.org.co](mailto:juan.gomez.me@fvf.org.co)

Fecha de recepción: 10-02-2023  
Fecha de aceptación: 11-07-2023  
DOI: 10.24875/ACM.23000036

Disponible en internet: 27-10-2023  
Arch Cardiol Mex. 2023;93(Supl):1-12  
[www.archivoscardiologia.com](http://www.archivoscardiologia.com)

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

information regarding its use for the benefit of patients. This document consists of a description of the epidemiology of HF, pharmacology of the drug, clinical trials, use of the drug in cases with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction and preserved ejection fraction, available literature on HF guidelines, recommendations and conclusions.

**Keywords:** Heart failure. Sacubitril-valsartan. Consensus.

## Introducción

En general, se ha estimado que la prevalencia de insuficiencia cardiaca (IC) es aproximadamente del 1-2% en la población adulta de países desarrollados. La prevalencia aumenta con la edad y en presencia de otras patologías asociadas<sup>1-3</sup>. A pesar de los avances en el manejo de pacientes con IC que llevaron a una reducción de las tasas de mortalidad y hospitalización en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFER) (FE < 40%), estas continúan siendo inaceptablemente altas<sup>4</sup>. Datos del estudio piloto *EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey* (ESC-HF) demostraron que las tasas de mortalidad por todas las causas a un año en pacientes con IC ambulatorios alcanzan el 7% y aumentan al 17% en los pacientes con IC hospitalizados, mientras que las tasas de hospitalización a un año son marcadamente altas (32 y 44%, respectivamente)<sup>5</sup>. Asimismo, los costos asociados con la IC son enormes e incluyen prestación de cuidados informales, costos de atención de la salud y atención profesional. En general, el rubro principal de estos corresponde a costos hospitalarios, seguidos por uso de medicamentos cardiovasculares<sup>6</sup>.

Cuando nos enfocamos en la medicación cardiovascular disponible en la actualidad, reconocemos la importante dificultad y lentitud en el desarrollo y disposición de nuevas moléculas que han demostrado ser efectivas en reducir morbilidad en la IC y que a pesar de ello una vez que estos fármacos son incluidos en las recomendaciones de expertos, existe en la comunidad médica un retraso en su implementación, siendo el paciente quien finalmente resulta perjudicado<sup>7-9</sup>.

Con el objetivo de acelerar la implementación del manejo basado en las guías de práctica clínica para el manejo actual de la IC, un grupo de trabajo del Consejo Interamericano de Falla Cardiaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) se ha dado a la tarea de recopilar la información disponible sobre el uso de uno de los últimos medicamentos aprobados por su indiscutible eficacia, el sacubitrilo/valsartán (S/V), presentándola de manera resumida, clara y práctica para tratar de colaborar en reducir el tiempo de su prescripción en los pacientes adecuados, según la evidencia científica disponible.

## Epidemiología de la insuficiencia cardiaca

La IC es un síndrome clínico que afecta aproximadamente a 26 millones de personas en el mundo. Este se ha convertido en una pandemia del siglo xxi y representa un reto para la atención sanitaria por causa de las hospitalizaciones recurrentes que en países como EE.UU. corresponde al 10% de los gastos del sistema de salud<sup>10</sup>.

La prevalencia reportada de la IC varía entre el 1 y el 2% en las diferentes regiones, se incrementa a partir de los 60 años y en mayores de 80 años puede afectar hasta el 16% de la población (*Tabla 1*)<sup>11-15</sup>. El 50% de los casos que se presentan en el mundo corresponden a IC con fracción de eyección preservada (ICFEP: FEVI > 50%). Este grupo de pacientes es de gran importancia porque su incidencia se ha incrementado durante la última década, por el envejecimiento de la población y por el incremento en los factores de riesgo, principalmente la hipertensión arterial. Por el contrario, la incidencia de la ICFER se ha estabilizado e incluso ha presentado una tendencia a disminuir su incidencia, gracias a la implementación de la terapia de reperfusión para el tratamiento del síndrome coronario agudo. Sin embargo la prevalencia global de la enfermedad se ha incrementado en el tiempo, gracias a las nuevas terapias con impacto en la mortalidad, especialmente en el grupo de ICFER, donde existe un tratamiento específico mas amplio<sup>16,17</sup>.

Las características demográficas de la población de pacientes con IC varían según su clasificación. Los pacientes con ICFER son principalmente hombres y la principal etiología es isquémica, mientras que los pacientes con ICFEP son en su mayoría mujeres, con historia de hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, fibrilación atrial, o son obesos con múltiples comorbilidades no cardiovasculares. Recientemente, se ha introducido en la definición universal un tercer grupo de pacientes con función sistólica levemente reducida (ICFELR) (FEVI entre el 40 y 50%). Este grupo se parece a los pacientes con ICFER en su etiología, que es principalmente isquémica y se asemeja a la ICFEP en la gran frecuencia de comorbilidades<sup>16,17</sup>.

La mortalidad atribuible a la IC es mayor después de un episodio de agudización de esta y se ha estimado

**Tabla 1.** Prevalencia mundial de insuficiencia cardiaca

Región	Prevalencia
EE.UU.	5.8 millones
Europa	1.3 a 2.2%
Suramérica	1%
Asia	1.3 a 6.7%
Australia	1 a 2%

Adaptada de Mozaffarian et al., 2016<sup>11</sup>; Gómez-Soto et al., 2011<sup>12</sup>; Sakata et al., 2013<sup>13</sup>; Ciapponi et al., 2016<sup>14</sup>, y Sahle et al., 2016<sup>15</sup>.

en un 23.6% al año, mientras que la mortalidad anual de los pacientes crónicos ambulatorios, sin eventos de empeoramiento o agudización de la enfermedad, es del 6.4%. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con ICFER es del 3.9%, superando a la observada en los pacientes con ICFEP, que es del 2.9% y que es similar a la que se observa en la ICFELR<sup>18</sup>.

La frecuencia de hospitalizaciones recurrentes anuales es a su vez del 21 al 36% para el grupo de pacientes con IC aguda y del 6.9 al 15% en los pacientes con IC crónica. La principal causa de hospitalizaciones en los pacientes con ICFER se explica por causas cardiovasculares, mientras que en los pacientes con ICFEP se explican por las comorbilidades<sup>19</sup>. En conclusión, la IC es un problema de salud pública para todas las regiones del mundo y especialmente para América Latina, donde a causa de la transición epidemiológica y de la alta carga de factores de riesgo tendremos un número mayor de casos que generan un reto importante para los sistemas de salud, que deberán reorientar sus esfuerzos a la prevención y al tratamiento y seguimiento en programas multidisciplinarios.

## Farmacología del sacubitrilo/valsartán

El sistema de péptidos natriuréticos se encarga de contrarregular la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la IC, produce inhibición de la vasopresina y modula el sistema nervioso autónomo. El aumento de la precarga y poscarga por los diferentes mecanismos patológicos lleva a la activación y producción de pre/propéptido natriurético tipo B (pre/pro-BNP) que es cortado para formar BNP y N-terminal BNP<sup>20</sup>. Los péptidos natriuréticos promueven la natriuresis/diuresis, disminuyen la resistencia vascular e inhiben el SRAA, la vasopresina, las citocinas y la endotelina, y además disminuyen el tono simpático<sup>21</sup>.

La dilatación auricular favorece la liberación de péptido natriurético auricular (ANP). Múltiples hormonas y neurotransmisores como la endotelina, la vasopresina y las catecolaminas estimulan directamente su secreción. El estímulo principal para su producción es el aumento de la tensión en la pared auricular secundario al aumento del volumen intravascular<sup>21</sup>. El otro péptido natriurético es el tipo C, que se presenta en el cerebro pero que también está en el corazón y en el tejido vascular, aunque su significancia clínica está menos clara<sup>22</sup>.

Los péptidos natriuréticos generan su acción mediante la activación del sistema del guanilato monofosfato cíclico (GMPc). Existen dos vías para aumentar los niveles de péptidos natriuréticos: mediante la administración exógena de los péptidos y mediante la inhibición de su depuración, siendo esta última vía la que ha dado los mejores resultados.

Los compuestos iniciales para inhibir la neprilisina (racecadotril y candoxatrilato) fueron exitosos en aumentar niveles de ANP. Posteriormente el racecadotril fracasó, pues al inhibir la neprilisina se aumentaban también otras sustancias que esta se encarga de degradar, como la angiotensina II, endotelina, vasopresina y bradisinina. La posible solución vino con un medicamento de inhibición dual de la enzima convertidora de angiotensina y la neprilisina (omapatrilat), sin embargo, por su mecanismo de acción se aumentaron significativamente los niveles de bradisininas, lo que llevó a más casos de angioedema, lo que finalmente llevó a retirar el medicamento del arsenal terapéutico. Este medicamento fue evaluado en el estudio *Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE)*<sup>23</sup>.

Posteriormente aparece como una opción farmacológica la combinación del valsartán, un conocido antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II), junto con el sacubitrilo, una prodroga que al activarse tiene un efecto inhibitorio de la neprilisina (Tabla 2)<sup>24</sup>. Luego de la administración del S/V se ha documentado un aumento del GMPc plasmático y de ANP urinario, demostrando una inhibición de la neprilisina. También se produce un aumento de la actividad plasmática de renina y la concentración de renina. Hay disminución significativa de la aldosterona y los niveles de endotelina<sup>25</sup>. La máxima concentración en plasma se alcanza a las 1.5 a 2 horas. La conversión a sacubitrilat es rápida, también con una  $T_{máx}$  de 2 a 3 horas. La biodisponibilidad por vía oral es del 60%, siendo más elevada que la reportada para formulaciones de valsartán solas.

**Tabla 2.** Efectos de la doble inhibición de la neprilisina y el receptor de angiotensina II

Efectos por estimulación de péptidos natriuréticos	Efectos por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diuresis/natriuresis</li> <li>– Presión arterial</li> <li>– Tono simpático</li> <li>– Concentración de aldosterona</li> <li>– Fibrosis</li> <li>– Hipertrofia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Presión arterial</li> <li>– Tono simpático</li> <li>– Concentración de aldosterona</li> <li>– Fibrosis</li> <li>– Hipertrofia</li> </ul>

Adaptada de Gu et al., 2010<sup>24</sup>.

La formulación de 200 mg de S/V contiene 103 mg de valsartán, el cual es equivalente a 160 mg de valsartán de otras presentaciones farmacéuticas<sup>26</sup>.

La absorción al administrarse con la comida puede descender hasta en un 72% de los casos. Tiene también una alta unión a proteínas, cerca del 96%<sup>27</sup>. La vida media del medicamento es de 4 h para sacubitrilo, 18 h para el sacubitrilat y de 14 h para el valsartán<sup>27</sup>. El metabolismo por los citocromos CYP450 de los compuestos del S/V es mínimo y el potencial de inhibición de la CYP450 es muy bajo también. El sacubitrilo y el sacubitrilat son inhibidores débiles de la CYP2C9<sup>26</sup>.

La principal vía de eliminación del sacubitrilo es renal (52 a 68% de la dosis), principalmente como sacubitrilat, mientras que solo el 13% del valsartán es excretado por la orina<sup>28</sup>. En paciente con enfermedad renal se debe evitar el uso en presencia de una tasa de filtración glomerular (TFG) < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. No se ha estudiado en pacientes con hemodiálisis. En pacientes con enfermedad renal leve a moderada no se requiere un ajuste de la dosis (TFG entre 30-90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>26</sup>. De otro lado, la principal vía de eliminación del valsartán es por aclaramiento hepático (cerca del 83% de la dosis) y contribuye para el sacubitrilo en un 37 a 48% de la dosis<sup>27,29</sup>. No se requiere un ajuste de la dosis al administrar S/V en pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación de Child-Pugh A). La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación de Child-Pugh B) es de 50 mg dos veces al día. No se recomienda el uso de S/V en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh C)<sup>25,26</sup>. Dentro de los efectos secundarios más frecuentes del S/V se describen hipotensión arterial, elevación de creatinina y potasio séricos, tos, angioedema, mareos y prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma<sup>26,29</sup>.

## Estudios clínicos con sacubitrilo/valsartán

### PARADIGM-H

La primera evidencia del uso de S/V en IC fue el estudio clínico *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure* (PARADIGM-HF)<sup>29</sup>, el cual demostró el efecto beneficioso de S/V comparado con enalapril en pacientes con ICFER. Este estudio evaluó a 8,442 pacientes en tratamiento médico óptimo (TMO), con una mediana de seguimiento de 27 meses (Tablas 3 y 4). Con S/V se logró reducción del riesgo del 20% del resultado primario de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC (21.8 vs. 26.5%; *hazard ratio* [HR]: 0.80; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.73-0.87); reducción del riesgo del 16% de muerte por todas las causas (17.0 vs. 19.8%; HR: 0.84; IC95%: 0.76-0.93); reducción del riesgo del 20% de muerte por causas cardiovasculares (13.3 vs. 16.5%; HR: 0.80; IC95%: 0.71-0.89), y reducción del riesgo del 21% de hospitalización por IC (12.8 vs. 15.6%; HR: 0.79; IC95%: 0.71-0.89). El efecto favorable de S/V sobre enalapril se volvió estadísticamente significativo dos meses después de la aleatorización.

Más del 80% de las muertes en PARADIGM-HF<sup>29</sup> estaban relacionadas con causas cardiovasculares. La mayoría de estas muertes fueron por muerte súbita (44.8%) o relacionadas con IC (26.5%). La reducción de las muertes cardiovasculares con S/V se observaron tanto para muerte súbita (HR: 0.80; IC95%: 0.68-0.94), como para muerte por empeoramiento de IC (HR: 0.79; IC95%: 0.64-0.98)<sup>28</sup>. Estos resultados han proporcionado evidencia sólida de que la inhibición dual del receptor de angiotensina y la neprilisina es superior a la inhibición del SRAA en pacientes con ICFER crónica, un nuevo concepto que se propuso como «cambio de paradigma» en el tratamiento de la IC.

En el estudio PARADIGM-HF<sup>29</sup>, los pacientes que recibieron tratamiento con S/V no necesitaron la adición de un nuevo fármaco, terapia intravenosa o aumento de la dosis diaria de diurético por al menos un mes (520 vs. 604; HR: 0.84; IC95%: 0.74-0.94)<sup>36</sup>.

La hospitalización por IC es un predictor de resultado negativo, considerándose un punto final significativo en ensayos clínicos. El tratamiento de la IC interfiere con el deterioro temprano y previene el ingreso hospitalario por medio de diuréticos orales o intravenosos.

En un análisis de eventos recurrentes, este estudio mostró una reducción significativa en las hospitalizaciones recurrentes por IC y muerte cardiovascular u

**Tabla 3.** Características sociodemográficas de los estudios clínicos de sacubitrilo/valsartán

Ensayo clínico	Año	n	Tipo de estudio	Población de estudio	FEVI mediana (%)	Edad promedio (años)	Mujeres (%)
PARADIGM-HF <sup>29</sup>	2014	8,442	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Adultos con ICFER < 35%, CF NYHA II-IV, NT-proBNP > 600 pg/ml	29.6	63.8	21.0
TITRATION <sup>30</sup>	2016	429	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos	≥ 18 años, CF NYHA II-IV, ICFER (≤ 35%)	29.7	64.0	21.3
PARADISE-MI <sup>31</sup>	2021	2,830	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	Adultos con IM e ICFER (≤ 40%), congestión pulmonar	36.4	64.0	23.4
PARAGON-HF <sup>32</sup>	2019	4,822	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	> 50 años, CF NYHA II-IV, FEVI 45% o más, nivel elevado de PN (diferentes puntos de corte según hospitalización reciente)	57.0	72.0	51.0
PROVE HF <sup>33</sup>	2019	654	Ensayo clínico abierto	≥ 18 años, CF NYHA II-IV, FEVI ≤ 40%	28.0	65.0	28.0
TRANSITION <sup>34</sup>	2019	1,002	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto	≥ 18 años, HIC <i>de novo</i> o exacerbación, CF NYHA II-IV, PA ≥ 100 mmHg y FEVI ≤ 40%	28.0	66.0	25.0
PIONEER-HF <sup>35</sup>	2019	881	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	Adultos, ICFER < 40%, CF NYHA II-IV, NT-proBNP > 1,600 pg/ml, no menos de 24 horas y hasta 10 días después de HIC, mientras aún estaban hospitalizados	24.0	61.0	25.0

CF NYHA: clasificación funcional de la *New York Heart Association*; ICFER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HIC: hospitalización por insuficiencia cardiaca; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial; PARADIGM-HF: *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*; PARADISE MI: *Prospective ARNI versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after Myocardial Infarction*; PARAGON-HF: *Prospective Comparison of ARNI [angiotensin receptor–neprilysin inhibitor] with ARB [angiotensin-receptor blockers] Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction*; PIONEER-HF: *Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-pro BNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode*; PROVE-HF: *Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure*; PN: péptido natriurético.

hospitalización recurrente por IC con S/V, mostrando la eficacia de este agente en la carga de enfermedad total relacionada con la IC<sup>37</sup>. El tratamiento con S/V podría reducir la necesidad de diuréticos de asa en relación con enalapril en pacientes con ICFER<sup>38</sup>. Un ejemplo reciente de los beneficios de agregar medicamentos con propiedades diuréticas está representado por los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)<sup>39</sup>.

Además del PARADIGM-HF<sup>29</sup>, otros estudios han evaluado la viabilidad del tratamiento con S/V y la posibilidad de su utilización como terapia de primera línea en ICFER. Estos ensayos clínicos evaluaron de manera directa o indirecta tres direcciones: a) acortar la fase inicial de titulación; b) anticipar el tratamiento al periodo

previo al alta, y c) iniciar S/V en pacientes sin tratamiento previo con medicamentos con actividad anti-SRAA.

### TITRATION

El estudio clínico TITRATION<sup>30</sup> evaluó la tolerabilidad de dos regímenes de titulación de S/V en una población de pacientes representativa de la práctica clínica (Tablas 3 y 4). Uno denominado régimen condensado de tres semanas y otro denominado régimen conservador de seis semanas. Un total de 498 pacientes fueron asignados al azar sin lograr diferencia significativa entre ambos regímenes. En este estudio, el 76% de los pacientes aleatorizados alcanzaron la dosis óptima de S/V de 200 mg dos veces al día.

**Tabla 4.** Principales resultados de estudios clínicos de sacubitrilo/valsartán

Ensayo clínico	Año	Intervención	Seguimiento (meses)	Objetivo primario	Resultado principal	Conclusiones
PARADIGM-HF <sup>29</sup>	2014	S/V 200 mg c/12 h vs. enalapril 10 mg c/12 h	27	Muerte por causa CV u hospitalización por ICD	Muerte por causa CV o hospitalización por ICD. 21.8% con S/V vs. 26.5% con enalapril (HR: 0.80; IC95%: 0.73-0.87; p < 0.001)	S/V 200 mg c/12 h superior a enalapril 10 mg c/12 h en reducción de riesgo de muerte y hospitalización por IC
TITRATION <sup>30</sup>	2016	Régimen «condensado»: S/V 100 mg BID (2 semanas), 200 mg BID vs. régimen «conservador»: S/V 50 mg BID (2 semanas), 100 mg BID (3 semanas), 200 mg (BID)	3	Tolerabilidad según eventos adversos predefinidos y exámenes de laboratorio. PAS < 95 mmHg o cualquiera de los siguientes cambios bioquímicos después de la aleatorización: suero potasio > 5.5 mmol/l y ≥ 6.0 mmol/l, creatinina sérica > 3.0 mg/dl (267 μmol/l)	Criterios de tolerabilidad: hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia, y angioedema adjudicado. Ocurrió en «condensado» frente a «conservador»: 9.7 frente a 8.4% (p = 0.570), 7.3 vs. 7.6% (p = 0.990), 7.7 vs. 4.4% (p = 0.114) y 0.0 vs. 0.8%. Proporciones correspondientes para PAS predefinida < 95 mmHg, potasio > 5.5 mmol/l y creatinina > 3.0 mg/dl fueron 8.9 vs. 5.2% (p = 0.102), 7.3 vs. 4.0% (p = 0.097) y 0.4 vs. 0%	El inicio/aumento de la dosis de S/V de 50 a 200 mg BID durante 3 o 6 semanas tuvo un perfil de tolerabilidad en línea con otros tratamientos de IC. Inicio/aumento más gradual maximizó el logro de la dosis objetivo en el grupo de ECA/ARA II dosis baja
PARADISE-MI <sup>31</sup>	2021	S/V (24/26 o 49/51 o 97/103 mg c/12 h) vs. ramipril (1.25 o 2.5 o 5 mg c/12 h)	22	El resultado primario compuesto fue la muerte por causas cardiovasculares o IC	Resultado primario en 338 pacientes (11.9%) en S/V y en 373 pacientes (13.2%) en ramipril (RR: 0.90; IC95%: 0.78-1.04; p = 0.17). Muerte por causas CV o HIC ocurrió en 308 pacientes (10.9%) en SV y en 335 pacientes (11.8%) en ramipril (RR: 0.91; IC95%: 0.78-1.07); muerte por causas CV en 168 (5.9%) y 191 (6.7%), respectivamente (HR: 0.87; IC95%: 0.71-1.08); y muerte por cualquier causa en 213 (7.5%) y 242 (8.5%), respectivamente (HR: 0.88; IC95%: 0.73-1.05). El tratamiento se interrumpe por evento adverso en 357 pacientes (12.6%) en S/V y 379 pacientes (13.4%) en ramipril	S/V no se asoció con incidencia significativamente menor de muerte por causas CV o IC incidental que ramipril entre pacientes con IM
PARAGON-HF <sup>32</sup>	2019	S/V 200 mg BID o valsartán 160 mg BID	35	Compuesto del total de hospitalizaciones por IC y muerte por causas CV	894 eventos primarios en 526 pacientes en S/V y 1,009 eventos primarios en 557 pacientes en valsartán	S/V no resultó en tasa significativamente más baja de HIC y muerte por causas

(Continúa)

**Tabla 4.** Principales resultados de estudios clínicos de sacubitrilo/valsartán (*continuación*)

Ensayo clínico	Año	Intervención	Seguimiento (meses)	Objetivo primario	Resultado principal	Conclusiones
					(HR: 0.87; IC95%: 0.75-1.01; p = 0.06). La incidencia de muerte por causas CV fue 8.5% en S/V y 8.9% en valsartán (HR: 0.95; IC95%: 0.79-1.16); 690 y 797 HIC, respectivamente (HR: 0.85; IC95%: 0.72-1.00)	CV entre pacientes con IC y FEVI 45% o más
PROVE HF <sup>33</sup>	2019	S/V 200 mg c/12 h, determinar cambios en NT-proBNP	12	Correlación entre los cambios en las concentraciones de NT-proBNP y la FEVI), el LVEDVI, el LVESVI, el LAVI y el índice de Doppler transmitral temprano velocidad/ velocidad anular diastólica temprana (E/e')	Mediana de NT-proBNP al inicio 816 pg/ml (RIC: 332-1,822) y 455 pg/ml (RIC: 153-1,090) a 12 meses (p < 0.001). Cambio en concentración NT-proBNP se correlacionó con cambios en FEVI (r: -0.381; RIC: -0.448 a -0.310; p < 0.001), LVEDVI (r: 0.320; RIC: 0.246 a 0.391; p < 0.001), LVESVI (r: 0.405; RIC: 0.335 a 0.470; p < 0.001), LAVI (r: 0.263; RIC: 0.186 a 0.338; p < 0.001), y E/e' (r: 0.269; RIC: 0.182 a 0.353; p < 0.001). A 12 meses, la FEVI aumentó del 28.2 al 37.8% (diferencia: 9.4%, IC95%: 8.8-9.9%; p < 0.001), mientras que el LVEDVI disminuyó de 86.93 a 74.15 ml/m <sup>2</sup> (diferencia: -12.25 ml/m <sup>2</sup> ; RIC: -12.92 a -11.58; p < 0.001) y el LVESVI disminuyó de 61.68 a 45.46 ml/m <sup>2</sup> (diferencia: -15.29 ml/m <sup>2</sup> ; IC95%: -16.03 a -14.55; p < 0.001)	La reducción en la concentración de NT-proBNP se correlacionó de manera débil pero significativa con mejoras en los marcadores de volumen y función cardiaca a 12 meses
TRANSITION <sup>34</sup>	2019	Iniciar S/V ≥ 12 h antes del alta o entre los días 1 y 14 después del alta	4	Proporción de pacientes que alcanzaron la dosis objetivo de S/V (97/103 mg) dos veces al día después de 10 semanas	La dosis objetivo de 97/103 mg BID S/V en la semana 10 después de la aleatorización fue alcanzada por 224 (45.4%) pacientes en el grupo previo al alta y 248 (50.7%) en el grupo posterior al alta, independientemente de interrupción previa de la dosis o reducción de la dosis (RR relativo: 0.90; IC95%: 0.79-1.02)	La proporción de pacientes que alcanzaron la dosis objetivo recomendada por las guías de S/V en 10 semanas después de la aleatorización fue comparable en ambos grupos y se logró en casi la mitad de la población
PIONEER-HF <sup>35</sup>	2019	S/V 200 mg BID vs. enalapril 10 mg BID	2	Cambio proporcional promediado en el	La reducción promediada en el tiempo en la	Entre los pacientes con ICFER que fueron

(Continúa)

**Tabla 4.** Principales resultados de estudios clínicos de sacubitrilo/valsartán (*continuación*)

Ensayo clínico	Año	Intervención	Seguimiento (meses)	Objetivo primario	Resultado principal	Conclusiones
				Tiempo en la concentración del NT-proBNP desde el inicio hasta las semanas 4 y 8	Concentración de NT-proBNP fue significativamente mayor en S/V vs. enalapril; la relación de la media geométrica de los valores obtenidos en las semanas 4 y 8 con el valor basal fue 0.53 en S/V vs. 0.75 en enalapril (cambio porcentual: -46.7 vs. -25.3%; relación de cambio con S/V vs. enalapril: 0.71; IC95%: 0.63-0.81; p < 0.001)	Hospitalizados por ICD, el inicio de S/V condujo a una mayor reducción en la concentración de NT-proBNP que enalapril

BID: dos veces al día; CV: cardiovascular; ICD: insuficiencia cardíaca descompensada; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio; LAVI: índice de volumen auricular izquierdo; LVEDVI: índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; LVESVI: índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; NT-proBNP: péptido natriurético tipo B N-terminal; PARADIGM-HF: *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*; PARADISE MI: *Prospective ARNI versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after Myocardial Infarction*; PARAGON-HF: *Prospective Comparison of ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) with ARB (angiotensin-receptor blockers) Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction*; PAS: *Presión arterial sistólica*; PIONEER-HF: *Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-pro BNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode*; PROVE-HF: *Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure*; RIC: rango intercuartílico; S/V: sacubitrilo/valsartán.

## PIONEER-HF

El estudio clínico *Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-pro BNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode* (PIONEER-HF)<sup>35</sup> evaluó el uso de S/V en IC agudamente descompensada (ICAD). El objetivo principal del estudio fue la reducción proporcional en el tiempo de la concentración de la fracción amino-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) en pacientes con ICAD entre las semanas 4 y 8 (Tablas 3 y 4). Los objetivos de seguridad fueron el deterioro de la función renal, hiperpotasemia, hipotensión sintomática y angioedema. La reducción del NT-proBNP con S/V a las semanas 4 y 8 fue significativamente mayor en comparación con el grupo tratado con enalapril (HR: 0.71; IC95%: 0.63-0.85). Una mayor reducción fue evidente desde la primera semana y la incidencia de deterioro de la función renal, hiperpotasemia, hipotensión sintomática y angioedema no fue diferente entre los dos grupos.

## TRANSITION

El estudio clínico TRANSITION<sup>34</sup> también evaluó el uso de S/V en ICAD. Los pacientes hospitalizados con ICAD fueron manejados con TMO hasta su estabilidad hemodinámica y se realizó lavado de medicación para

evitar eventos adversos por el uso de S/V (Tablas 3 y 4). En un brazo del estudio se tituló S/V previo al alta y en otro brazo del estudio se dio alta y subsecuentemente se tituló S/V de forma ambulatoria. Este estudio proporciona datos sobre el inicio y titulación progresiva de S/V después de la estabilización hemodinámica en pacientes hospitalizados por ICAD que se presentaron como IC *de novo* o deterioro de la IC crónica y en pacientes con o sin tratamiento previo con un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o ARA-II. El estudio clínico TRANSITION demuestra que el tratamiento con S/V iniciado más cerca del evento agudo es seguro y bien tolerado.

## PARAGON-HF

El estudio clínico *Prospective Comparison of ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) with ARB (angiotensin-receptor blockers) Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction* (PARAGON-HF)<sup>32</sup> ha sido el mayor estudio realizado en ICPEP, con 4,822 pacientes de 43 países asignados al azar para recibir S/V o valsartán (Tablas 3 y 4). El objetivo primario de este estudio fue un compuesto de hospitalización total por IC (primera y recurrente) y muerte cardiovascular. S/V redujo el objetivo primario en un 13% sin alcanzar significancia estadística (HR: 0.87; IC95%: 0.75-1.01).



Sin embargo, en dos subgrupos preespecificados se obtuvo reducción significativa de riesgo en mujeres (HR: 0.73; IC95%: 0.59-0.90) y en pacientes con FEV1  $\leq$  57% (HR: 0.78; IC95%: 0.64-0.95).

### **PROVE-HF**

El estudio clínico *Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF)*<sup>33</sup> tenía como objetivo determinar si los cambios de NT-proBNP en pacientes con ICFER se relacionaban con el tratamiento con S/V, así como también los cambios estructurales y funcionales (Tablas 3 y 4). Este estudio prospectivo de un solo grupo evaluó pacientes con ICFER en 78 sitios ambulatorios en los EE.UU. Este estudio demostró que el tratamiento con S/V redujo las concentraciones de NT-proBNP con mejoría significativa de los marcadores de volumen y función ventricular a 12 meses. El remodelado cardiaco reverso observado pudiera proporcionar una explicación mecanicista de los efectos del S/V en pacientes con ICFER.

### **PARADISE MI**

El estudio más reciente *Prospective ARNI versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE MI)*<sup>31</sup> evaluó el uso de S/V en manejo postinfarto. El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de S/V titulado a una dosis objetivo de 200 mg dos veces al día vs. ramipril titulado a una dosis objetivo de 5 mg dos veces al día en el tratamiento de disfunción sistólica postinfarto (Tablas 3 y 4). S/V no redujo con significancia estadística la ocurrencia del punto final compuesto de muerte de causa cardiovascular, hospitalización por IC e IC ambulatoria.

### **Uso de sacubitrilo/valsartán en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida**

El S/V puede ser utilizado en pacientes con ICFER con el objetivo de reducir la mortalidad y el número de hospitalizaciones<sup>29</sup>. El uso de S/V podrá ser iniciado después de que el paciente haya recibido una dosis estable de un IECA o un ARA-II. Se debe suspender el IECA durante al menos 36 horas antes de iniciar el S/V para reducir el riesgo de angioedema<sup>23</sup>. De otro lado, el S/V podrá iniciarse sin que el paciente haya recibido un IECA o un ARA-II, si ha presentado una

descompensación y aun estando hospitalizado, con el objetivo de reducir los niveles de péptidos natriuréticos. El paciente deberá encontrarse hemodinámicamente estable, sin la administración de inotrópicos al menos 24 horas o diuréticos intravenosos al menos 6 horas<sup>35</sup>.

### **Uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida y con fracción de eyección preservada**

El uso de la inhibición dual de receptores de angiotensina y neprilisina ha demostrado su utilidad en términos de reducción de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC en pacientes ambulatorios con ICFER<sup>36</sup>. En pacientes hospitalizados con ICFER, el inicio de S/V previo al alta ha mostrado ser factible y seguro<sup>35</sup>. En aquellos pacientes con ICFER que con el tratamiento con S/V hayan desarrollado remodelamiento reverso y caigan dentro de la categoría de ICFELR deberán permanecer en este tratamiento en forma indefinida, de acuerdo con la información que tenemos disponible de otros estudios con antagonistas neurohormonales, para prevenir una nueva disminución de la fracción de eyección<sup>40</sup>.

En el estudio PARAGON-HF, el S/V no logró demostrar superioridad al valsartán en términos de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC<sup>37</sup>. Sin embargo, este estudio evidencia el beneficio potencial en dos subgrupos: sexo femenino y FE  $\leq$  57%.

Un metaanálisis analizó seis estudios con un total de 5,503 pacientes. En pacientes con ICFELR e ICFEP, el S/V redujo significativamente la tasa de hospitalización (HR: 0.84; IC95%: 0.77-0.91) y mejoría de la clase funcional según la *New York Heart Association (NYHA)* (HR: 1.25; IC95%: 1.10-1.43). Sin embargo, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por toda causa no se redujeron significativamente con el uso de S/V<sup>41</sup>.

### **Espacio de sacubitrilo/valsartán en las guías de insuficiencia cardiaca**

Las guías de práctica clínica (GPC) son un poderoso instrumento para mejorar la atención médica en diferentes padecimientos y escenarios clínicos, además representan el consenso de expertos y líderes de opinión destacados sobre un tema específico, quienes analizan la evidencia científica desde un punto de vista crítico para poder emitir las mejores recomendaciones en cuanto al diagnóstico y tratamiento de las diferentes enfermedades.

En 2016, el S/V fue incorporado por primera vez en las GPC de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Basados en la evidencia del estudio PARADIGM-HF, los autores de este documento decidieron incluir al S/V como una alternativa para optimizar el manejo farmacológico de los pacientes con ICFER, siempre y cuando los pacientes hubiesen recibido como primera opción un IECA o un ARA-II. Esta guía recomendó el empleo de S/V como reemplazo de un IECA o ARA-II para disminuir el riesgo de hospitalizaciones y muerte en pacientes ambulatorios con ICFER que permanecieran sintomáticos a pesar del manejo optimizado con IECA/ARA-II, betabloqueadores y antagonistas de mineralocorticoides. Esta recomendación fue clase I con nivel de evidencia B<sup>1</sup>.

Los resultados de subanálisis del estudio PARADIGM-HF referente al modo de muerte de los pacientes con ICFER sirvieron de base para que, en este mismo documento, el S/V fuera recomendado para disminuir el riesgo de muerte súbita en pacientes con ICFER y evidencia de arritmias ventriculares, lo anterior en combinación con betabloqueadores y antagonistas de mineralocorticoides. Esta recomendación fue clase I con nivel de evidencia A<sup>1</sup>.

En 2017, el Colegio Americano de Cardiología (ACC) en conjunto con la Asociación Americana del Corazón (AHA) actualizaron sus GPC de IC adicionando al S/V como parte importante del manejo farmacológico de la ICFER. En este caso, la indicación fue similar a la ESC considerando que «en pacientes con ICFER crónica sintomática en clase funcional II-III de la NYHA y que toleren un IECA o un ARA-II, el reemplazo por S/V está recomendado para reducir la morbilidad y mortalidad». Esta recomendación fue clase I con nivel de evidencia B. En este documento de consenso también se recomendó el empleo de S/V en aquellos pacientes con ICFER con síntomas previos o presentes y en quienes exista contraindicación para el empleo de IECA. Esta recomendación fue clase I con nivel de evidencia A<sup>7</sup>.

También en el 2017, la Sociedad Canadiense de Cardiología desarrolló sus GPC y definieron el uso de S/V bajo el mismo esquema del estudio PARADIGM-HF. En este sentido, la indicación no cambió mucho de lo recomendado por la ESC o ACC/AHA. Sin embargo, el punto que resaltar es que en estas GPC se consideró que en todo paciente con ICFER se debía considerar como primera línea de tratamiento farmacológico la triple terapia de control neurohumoral con IECA/ARA-II + betabloqueador + antagonista mineralocorticoide<sup>8</sup>. Sin embargo, en estas GPC el uso S/V fue considerado de manera más precoz que en los documentos previos

bajo la premisa de lograr una optimización terapéutica en el menor tiempo posible<sup>8</sup>.

En 2018, el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido publicó sus recomendaciones respecto al uso de S/V en ICFER. Estas GPC establecen que este medicamento debe recomendarse exclusivamente en pacientes con ICFER en clase funcional II-IV de la NYHA con FEVI  $\leq 35\%$  y tomando dosis estables de IECA o ARA-II. Este consenso NICE estableció además que el tratamiento con S/V debía iniciarse por un especialista en IC con acceso a un programa multidisciplinario<sup>9</sup>.

Con respecto al uso de S/V en ICFEP, en las GPC más recientes de la ESC se reconoció que, al momento de publicación, las opciones para el tratamiento de ICFEP estaban en proceso de revisión, por lo que aún no se presentó una recomendación específica para S/V<sup>42</sup>. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) ha aprobado el uso expandido de S/V para pacientes con ICFELR e ICFEP, en adición a los pacientes con ICFER, basándose en los estudios clínicos PARADIGM-HF y PARAGON-HF. La indicación actual aprobada por la FDA para prescribir S/V es «para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC en la población adulta. Los beneficios son más claramente evidentes en pacientes con FEVI por debajo de lo normal». No se mencionan puntos de corte específicos para la definición de IC, y en el anuncio de la aprobación, la FDA indica que «la FEVI es una medición variable, así que se debe usar el juicio clínico para decidir a quién tratar»<sup>42-44</sup>.

## Recomendaciones

Con el objetivo de acelerar la implementación del manejo basado en las GPC para el manejo de pacientes con IC, el grupo de trabajo de este consenso CIFA-CAH/SIAC, luego de analizar la información relevante disponible, recomienda lo siguiente.

### **Uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida**

- En clase funcional II-IV y «pseudo» clase funcional I (prueba de caminata de 6 minutos de menos de 450 metros y/o NT-proBNP mayor de 600 pg/ml), basados en la observación clínica de que la clase funcional tiene un componente claramente subjetivo que lleva a que el paciente pueda percibir la disnea como menos grave y no necesariamente en relación con su deterioro

- funcional, se establece de manera arbitraria la necesidad de poder cuantificar de forma objetiva si la disnea es verdaderamente clase funcional I o pudiera estar más relacionada con clase funcional II, siendo esto de gran importancia, ya que en las guías clínicas se indican cambios en la terapéutica o en las dosis requeridas de acuerdo con la clase funcional y se podría atrasar el inicio de S/V si se confunde la clase funcional.
- En pacientes hospitalizados por IC que se encuentren compensados (sin inotrópicos, sin diuréticos o vasodilatadores IV, 24 horas antes) al momento de iniciar el S/V.
  - En pacientes que estuvieron recientemente hospitalizados por IC, en las dos primeras semanas luego del alta.
  - Se debe cumplir además con:
    - Presión arterial sistólica igual o mayor a 100 mmHg.
    - Potasio sérico menor de 5.2 mEq/l.
    - Creatinina sérica menor de 2.5 mg/dl.
    - TFG mayor de 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
    - Sin insuficiencia hepática severa.
    - Sin historia de angioedema.

### **Uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca con función sistólica levemente reducida y con fracción de eyección preservada\***

- En FEVI menor del 55%, sin distinción de sexo.
- Se aplican las mismas recomendaciones que para pacientes con ICFER.
- Se debe cumplir además con:
  - Presión arterial sistólica igual o mayor a 100 mmHg.
  - Potasio sérico menor de 5.2 mEq/l.
  - Creatinina sérica menor de 2.5 mg/dl.
  - TFG mayor de 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
  - Sin insuficiencia hepática severa.
  - Sin historia de angioedema.

\*Se aclara que los beneficios del uso de S/V en estos fenotipos de FEVI impactan mayormente en hospitalizaciones y calidad de vida, pero no en mortalidad.

### **Titulación del sacubitrilo/valsartán**

- Se hará cada dos a cuatro semanas hasta alcanzar la dosis máxima recomendada (200 mg cada 12 h) de acuerdo con la tolerancia clínica (presión arterial igual o mayor de 100 mmHg) y de laboratorio (creatinina sérica menor de 2.5 mg/dl y potasio sérico menor de 5.5 mEq/l).

- A aquellos pacientes que ya están recibiendo IECA se les debe suspender el medicamento 36 horas previo al inicio del S/V.
- Las dosis de inicio dependerán de los valores de presión arterial:
  - Si está entre 100 y 110 mmHg iniciar con 50 mg cada 12 horas.
  - Si es mayor de 110 mmHg, iniciar con 100 mg cada 12 horas.
- En caso de que la tolerancia se vea comprometida, es aceptable intentar con esquemas intermedios, siempre con el mismo objetivo final; por ejemplo, 50 mg en la mañana y 100 mg en la noche, o 100 mg en la mañana y 200 mg en la noche.
- En caso de hipotensión arterial persistente, verificar el uso de otros medicamentos con efecto presor negativo para suspenderlos o reducir sus dosis si es posible, por ejemplo, diuréticos o vasodilatadores.
- En caso de retiro por eventos adversos, exceptuando el angioedema, una vez corregido este (p. ej., hipotensión arterial, elevación de creatinina sérica o hiperpotasemia) se puede reintentar introducir el S/V en dosis bajas e ir titulando con controles periódicos (p. ej., semanales) de presión arterial y función renal.

### **Recomendaciones especiales**

- El inicio de S/V se realiza con independencia de otras drogas usadas para tratar la IC, las cuales se deberán prescribir como lo recomiendan las GPC vigentes, excepto para los IECA y/o ARA-II, que serán reemplazados por S/V, quedando estos como opción de segunda línea.
- La indicación del inicio de S/V será independiente de la raza, grupo etario y sexo.
- En pacientes con diagnóstico asociado de diabetes *mellitus* tipo 2, se recomienda su uso independientemente de la terapia hipoglucemiante empleada, especialmente el uso de iSGLT-2.
- Actualmente se recomienda el inicio simultáneo de las cuatro drogas fundamentales (betabloqueadores, S/V, iSGLT-2 y antialdosterónicos), de manera temprana, a dosis bajas y luego ir titulando estas con base en la tolerancia clínica y de laboratorio, tratando de que este proceso se realice tan temprano como en al menos 30 a 45 días.

### **Conclusiones**

En Latinoamérica, con aproximadamente 650 millones de habitantes distribuidos en 20 países, se habla

de una prevalencia calculada de IC del 1%, lo cual representa aproximadamente 6.5 millones de pacientes con diagnóstico de IC. Adicionalmente se describe una incidencia y prevalencia en aumento continuo en esta población, lo que hace que este número de pacientes diagnosticados aumente cada año. Este aumento no es solo en número de pacientes, sino también en número de complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares, además de mayores tasas de hospitalización, rehospitalización y mortalidad a corto y largo plazo<sup>1-3,11</sup>. Teniendo en cuenta lo anterior, el profesional de la salud de nuestro continente y también a nivel mundial se verá enfrentado cada vez más al manejo de pacientes con IC que se presentan en diferentes estadios clínicos y en diferentes clases funcionales. Es por todo eso que el CIFACAH de la SIAC ha desarrollado un documento en donde se pueda revisar de manera clara y detallada la fisiopatología, evidencia clínica y recomendaciones del uso de S/V en el manejo del paciente con IC en los diferentes rangos de fracción de eyección.

Los IECA y/o ARA-II fueron el estándar de tratamiento de pacientes con IC durante décadas, sin embargo la evidencia clínica reciente ubica al S/V antes que estas moléculas. El PARADIGM-HF fue uno de los ensayos clínicos más grandes jamás realizados en IC y demostró una reducción significativa en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC con S/V frente a enalapril. Análisis adicionales de PARADIGM-HF<sup>29</sup> y otros estudios como TITRATION<sup>30</sup>, PIONEER-HF<sup>35</sup>, TRANSITION<sup>34</sup>, PARAGON-HF<sup>32</sup>, PARADISE<sup>31</sup> y PROVE-HF<sup>33</sup> han identificado beneficios adicionales que incluyen disminución de valores de biomarcadores (NT-proBNP), reducciones en las tasas de reingreso hospitalario a los 30 y 60 días y prevención de progresión clínica<sup>4,29,45</sup>. Sobre la base de estos resultados y publicaciones posteriores de S/V, es necesario hacer un cambio en la práctica clínica para superar los obstáculos para la implementación oportuna de esta terapia.

Las barreras para la aceptación e implementación de S/V en Latinoamérica se pueden abordar con educación, ya que la evidencia que respalda sus beneficios continúa creciendo. De acuerdo con las GPC internacionales y datos emergentes, es beneficioso implementar S/V en pacientes elegibles para proporcionar reducciones adicionales en la mortalidad.

Con este documento de consenso sobre el uso de S/V en pacientes con IC se espera que la comunidad médica de Latinoamérica tenga aún más herramientas académicas que permitan trabajar con los pacientes

para lograr un TMO en el menor tiempo posible, así como un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes, y de esta manera poder cambiar el curso ominoso de esta patología.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart Br Card Soc*. 2007;93(9):1137-46.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614-9.
4. Bergethon KE, Ju C, DeVore AD, Hardy NC, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Trends in 30-day readmission rates for patients hospitalized with heart failure: Findings from the get with the Guidelines-Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2016;9(6):e002594.
5. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). 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.
6. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, et al. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(8):643-50.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161.

8. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-433.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management [Internet]. NICE; 2018 [citado: 26 ago 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>
10. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1(1):4-25.
11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-e360
12. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol.* 2011;151(1):40-5.
13. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J Off Jpn Circ Soc.* 2013;77(9):2209-17.
14. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of heart failure in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(11):1051-60.
15. Sahle B, Owen A, Gumbie M, Krum H, Reid C. Prevalence of heart failure in Australia: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(32):1-6.
16. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J.* 2004;25(14):1214-20.
17. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006;296(18):2209-16.
18. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768-77.
19. 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 Heart Fail.* 2016;4(6):464-72.
20. Jhund PS, McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart Br Card Soc.* 2016;102(17):1342-7.
21. Anguita M, Manito N. Sacubitrilo/valsartán: un cambio de paradigma en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. *Soc Esp Cardiol.* 2017;5(2):1-70.
22. Lother A, Hein L. Pharmacology of heart failure: From basic science to novel therapies. *Pharmacol Ther.* 2016;166:136-49.
23. 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.
24. 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-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* 2010;50(4):401-14.
25. Kobalava Z, Kotovskaya Y, Averkov O, Pavlikova E, Moiseev V, Albrecht D, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther.* 2016;34(4):191-8.
26. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2012;9(4):e131-e139.
27. Flarakos J, Du Y, Bedman T, Al-Share Q, Jordaan P, Chandra P, et al. Disposition and metabolism of [(14)C] sacubitril/valsartan (formerly LCZ696) an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in healthy subjects. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* 2016;46(11):986-1000.
28. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1990-7.
29. 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.
30. 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.
31. Kimura G. Diuretic action of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its importance in the management of heart failure. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2016;80(11):2277-81.
32. 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.
33. 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.
34. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava 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.
35. 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.
36. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131(1):54-61.
37. Mogensen UM, Gong J, Jhund PS, Shen L, Køber L, Desai AS, et al. Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):760-8.
38. Vardeny O, Claggett B, Kachourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):337-41.
39. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1845-55.
40. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10166):61-73.
41. Nie D, Xiong B, Qian J, Rong S, Yao Y, Huang J. The effect of sacubitril-valsartan in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction: A meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2021;30(5):683-91.
42. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
43. Neale T. New FDA indication opens up use of sacubitril/valsartan in HFpEF [Internet]. TCTMD.com; 2021 [citado: 26 ago 2022]. Disponible en: <https://www.tctmd.com/news/new-fda-indication-opens-use-sacubitril-valsartan-hfpef>
44. U.S. Food and Drug Administration. ENTRESTO prescription [Internet]. FDA; 2021. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/207620s018lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s018lbl.pdf)
45. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2019;24(2):167-76.