



Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

**Evidencia actual respecto a la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos
utilizados en el tratamiento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección
reducida. Revisión bibliográfica**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Autores:

Pamela Nicole Gordillo Ullaguari

María Belén Merchán Farfán

Director:

Marco Ribelino Ojeda Orellana

ORCID:  0000-0001-8473-6442

Cuenca, Ecuador

2024-06-20

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial y es la primera causa de hospitalización en adultos mayores, con un riesgo de mortalidad del 50-75% a los 5 años. Por ello se investigó el uso de nuevos grupos farmacológicos que mejoren la calidad de vida de estos pacientes. El objetivo general de esta investigación fue describir la evidencia actual existente respecto a la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos utilizados en el tratamiento de Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr). Este es un estudio descriptivo, narrativo, que utilizó la estrategia PICO aplicada a ensayos controlados aleatorizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados en el período enero 2018-enero 2022, en los idiomas español e inglés, obtenidos de las plataformas Pubmed, Scielo, Cochrane y Scopus. Fueron analizados 24 artículos. Los resultados indican que los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNIs: sacubitrilo/valsartán) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2: empagliflozina y dapagliflozina) son seguros y reducen las hospitalizaciones por IC, la mortalidad cardiovascular y la limitación física en pacientes con ICFEr al compararlos con enalapril y otros IECAs; además son beneficiosos al producir un decremento de los biomarcadores de mal pronóstico y se asocian a mejoras en la función ventricular izquierda.

Palabras clave del autor: insuficiencia cardíaca, fracción eyección reducida, angiotensina-neprilisina, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Heart failure (HF) is one of the main causes of mortality and morbidity worldwide and is the leading cause of hospitalization in older adults, with a mortality risk of 50-75% at 5 years. Therefore, the use of new pharmacological groups that improve the quality of life of these patients was investigated. The general objective of this research was to describe the current evidence regarding the safety and efficacy of new drugs used in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). This is a descriptive, narrative study, which used the PICO strategy applied to randomized controlled trials, meta-analyses and systematic reviews published in the period January 2018-January 2022, in the Spanish and English languages, obtained from the Pubmed, Scielo, Cochrane and Scopus platforms. Twenty-four articles were analyzed. The results indicate that angiotensin-neprilysin receptor inhibitors (ARNIs: sacubitril/valsartan) and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2: empagliflozin and dapagliflozin) are safe and reduce HF hospitalizations, cardiovascular mortality and physical limitation in patients with HFrEF when compared with enalapril and other ACEIs; they are also beneficial in producing a decrease in biomarkers of poor prognosis and are associated with improvements in left ventricular function.

Author Keywords: heart failure, reduced ejection fraction, angiotensin-neprilysin, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I.....	13
1.1. Introducción.....	13
1.2. Planteamiento del problema.....	13
1.3. Justificación.....	14
Capítulo II.....	15
2. Fundamento teórico.....	15
2.1. Insuficiencia Cardíaca: Concepto.....	15
2.2. Epidemiología.....	15
2.3. Fisiopatología.....	15
2.4. Etiopatogenia.....	16
2.5. Clasificación.....	17
2.6. Factores de riesgo.....	20
2.7. Directrices diagnósticas.....	20
2.8. Tratamiento.....	21
2.9. Terapia farmacológica.....	21
2.10. Nuevos fármacos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca.....	22
2.10.1. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2).....	22
2.10.2. Inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina.....	23
Capítulo III.....	25
3. Objetivos.....	25
3.1. Objetivo general.....	25
3.2. Objetivos específicos.....	25
Capítulo IV.....	26
4. Metodología.....	26
4.1. Diseño del estudio.....	26
4.2. Área de estudio.....	26
4.3. Universo y muestra.....	26
4.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	26
4.4.1. Criterios de inclusión.....	26

4.4.2. Criterios de exclusión.....	26
4.5. Método.....	27
4.6. Técnicas.....	27
4.7. Instrumento.....	27
4.8. Control de Calidad.....	28
4.9. Autorización.....	28
4.10. Capacitación.....	28
4.11. Supervisión.....	28
4.12. Plan de tabulación y análisis.....	28
4.13. Conflicto de interés.....	28
Capítulo V.....	29
5. Resultados.....	29
5.1. Selección de los estudios.....	29
5.2. Calidad metodológica de la evidencia obtenida.....	29
5.3. Resultados de la búsqueda.....	31
5.4. Evaluación de la calidad y evidencia.....	45
Capítulo VI.....	49
6.1. Discusión.....	49
6.1.1. Beneficios farmacológicos y eficacia.....	49
Inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNIs).....	49
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).....	49
Vericiguat.....	50
6.1.2. Seguridad.....	50
6.1.3. Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones y pronóstico.....	50
6.2. Limitaciones y fortalezas.....	51
Capítulo VII.....	52
7. Conclusiones y recomendaciones.....	52
7.1. Conclusiones.....	52
7.2. Recomendaciones.....	53
Referencias bibliográficas.....	54

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos.....	30
--	----

Índice de tablas

Tabla 1. Situaciones clínicas predominantes en insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica..	17
Tabla 2. Clasificación de IC según NYHA.....	17
Tabla 3. Clasificación de IC según FEVI.....	18
Tabla 4. Clasificación de IC según ACC/AHA.....	19
Tabla 5. Clasificación de IC según el tiempo de aparición.....	19
Tabla 6. Estudios diagnósticos útiles en insuficiencia cardiaca.....	20
Tabla 7. Matriz de datos informativos de los artículos elegido.....	31
Tabla 8. Matriz de resumen de artículos encontrados del uso de ARNI en ICFeR.....	34
Tabla 9. Matriz de resumen de artículos seleccionados del uso de iSGLT2 en ICFeR.....	43
Tabla 10. Matriz de resumen de artículos seleccionados del uso de Vericiguat en ICFeR.....	44
Tabla 11. Matriz de evaluación de la Calidad de Evidencia GRADE.....	45

Dedicatoria

A Dios por guiarme en cada uno de mis pasos y permitirme llegar hasta aquí.

A mis padres Luis y Marisol por ser mi pilar y creer siempre en mí, ser mi apoyo incondicional en estos años, junto con mis hermanas Ma. José y Michelle que no dudaron de mi capacidad y fueron mi fortaleza para lograr este gran triunfo.

A mis amigos Camila, Henry, Damaris y Mateo que me acompañaron estos años entre risas, llantos y desvelos, convirtiéndolos en mi familia y apoyándonos siempre en este camino.

A mi mejor amiga Paula que supo apoyarme, brindarme consejos y creer en mí.

A mi compañera de tesis por las noches largas y el apoyo siempre y así lograr culminar esta gran etapa de nuestras vidas.

Pamela Nicole Gordillo Ullaguari

Dedicatoria

A Dios, por darme la fortaleza para cumplir mis sueños y aspiraciones, y por brindarme esta oportunidad de experimentar en el mundo del saber.

A mi padre, Efrén y a mi madre, Magaly; por cultivar en mí valores que me ayudan todos los días a crecer como ser humano, por su entereza de carácter y sus esfuerzos constantes por mi bienestar.

A mi hermana, Ma. Cecivel por el entusiasmo, afecto y calidez que me demuestra cada día.

A mis amigas, Geovanna y Sonia por todas las sonrisas y pequeños momentos que me han regalado, por compartir su felicidad conmigo y ayudarme también a superar los obstáculos más difíciles. A mi compañera de tesis, Pamela, por todo el esfuerzo dedicado a esta investigación y el gran trabajo que ha desempeñado para finalizar la misma.

“Nunca es demasiado tarde para ser, lo que podrías haber sido”.

María Belén Merchán Farfán

Agradecimiento

Expreso mi agradecimiento en primer lugar a Dios por ser mi guía en todo este proceso. Agradezco a mis padres Luis y Marisol quienes estuvieron brindándome su apoyo en todo momento, han sido mi fortaleza para poder salir adelante a pesar de las adversidades.

A mi Universidad porque me ayudó a crecer, me dejó muchas enseñanzas y me ayudó a cumplir una de mis grandes metas.

A mis docentes que me ayudaron a formarme durante toda la carrera profesional.

A mis amigos con los que compartía diario, que las risas y tristezas marcaron mucho mi corazón e hicieron que todo este proceso sea más fácil.

A mi tutor de tesis el Dr. Marco Ojeda que me supo guiar por el camino correcto en cada paso que dimos y gracias a su conocimiento pudimos desarrollar esta investigación.

Pamela Nicole Gordillo Ullaguari

Agradecimiento

A Dios, por mostrarme que siempre existe una luz al final del camino, donde quiera que vaya, y por bendecirme con personas maravillosas que están a mi lado y celebran mis logros como si fueran los suyos.

A mis padres, Efrén y Magaly, por sus sacrificios a lo largo de todos estos años, su sabiduría y su presencia en los momentos donde me sentía derrotada.

A mis abuelas, Ma. Carmita y Rosita; a mis hermanos, Ma. Cecivel y Boris; a mi prima, Gaby Merchán; a mis familiares, docentes de cátedra y amigos por su compañía y aliento en los días gratificantes y también en los días que parecían oscuros.

A nuestro tutor de tesis, el Dr. Marco Ojeda por su vocación y paciencia a lo largo de este proceso de aprendizaje.

María Belén Merchán Farfán

Capítulo I

1.1. Introducción

Esta es una revisión bibliográfica de información científica sobre la evidencia actual respecto a la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes adultos con Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER). Debido a la variedad de nuevos fármacos aprobados para el tratamiento de estos pacientes, es necesario el conocimiento de evidencia respecto a su verdadera eficacia, beneficios farmacológicos, seguridad, mortalidad cardiovascular y riesgo de hospitalización. (1)

Los grupos farmacológicos que han demostrado mejoría en el pronóstico, disminución de la mortalidad e ingresos hospitalarios por IC son los siguientes: antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes, antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs). Los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de asa han sido utilizados clásicamente para mejorar los síntomas de congestión cardíaca, sin embargo, no disminuyen la mortalidad. (2)

A pesar del uso de estos grupos farmacológicos clásicos, la IC sigue siendo una causa importante de morbi-mortalidad en adultos. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha tenido una evolución progresiva en los últimos años, y por ello han sido ampliamente estudiados y aprobados nuevos grupos de fármacos en pacientes con IC sintomática con fracción de eyección reducida como: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2), inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI). (3,4)

Por ello, consideramos de gran importancia describir la evidencia actual existente respecto a los nuevos fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes adultos con ICFER. Específicamente se busca revisar la eficacia, beneficios farmacológicos y seguridad del uso de los ARNIs y iSGLT2, así como establecer diferencias respecto al riesgo de mortalidad cardiovascular y al número de hospitalizaciones con el uso de estos fármacos comparados con enalapril (IECAs) y otros fármacos clásicos utilizados como terapia en estos pacientes.

1.2. Planteamiento del problema

A nivel mundial, la insuficiencia cardíaca impacta de forma importante al sistema de salud, afecta alrededor de 1,3 billones de personas, y es la primera causa de ingreso hospitalario en adultos mayores, además, es una causa relevante de mortalidad global, en América Latina y en nuestro país. (5)

El deterioro en la función ventricular cardíaca es precipitada por condiciones como edad avanzada (alcanzó hasta el 10% de prevalencia en personas de 75-80 años en Ecuador

durante el periodo 2014-2018), sexo (la mortalidad a los 5 años tras el diagnóstico fue de 50-75% en hombres y 62% en mujeres), hipertensión arterial (es dos veces mayor en hipertensos), infarto agudo de miocardio (es cinco veces mayor en pacientes con antecedentes de IAM), diabetes mellitus tipo 2, valvulopatías, enfermedad renal crónica, obesidad y hábitos tóxicos como tabaquismo. (6)

Un estudio realizado en la ciudad de Cuenca en el Hospital Homero Castanier Crespo en el período 2015-2019 indica una prevalencia de IC de 39.9%, aumentando a mayor edad y comorbilidades. La ICFEr afecta la calidad de vida las personas, generando un importante impacto en cuanto al número de hospitalizaciones. (7)

Por lo antes mencionado, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la evidencia actual respecto a la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes adultos con Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida?

1.3. Justificación

Esta revisión bibliográfica se encuentra enmarcada en la línea de investigación número 6 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (Patologías cardiovasculares y circulatorias) y en las líneas 5 y 13 de investigación de la Universidad de Cuenca (Enfermedades crónicas no transmisibles y Farmacología, respectivamente).

Para el año 2013 la insuficiencia cardiaca ocasionó mayor número de fallecimientos en comparación con las enfermedades oncológicas y otras patologías cardiovasculares. En este año, 7,01% pacientes de 4882 hospitalizados por IC, fallecieron. (6)

Durante el periodo 2015-2019 en nuestro país la prevalencia de IC fue de 39.9%, porcentaje superior en pacientes con comorbilidades de base como HTA, diabetes mellitus tipo 2 e infarto agudo de miocardio. (7)

Las enfermedades isquémicas del corazón fueron la primera causa de mortalidad en hombres y mujeres en Ecuador durante 3 años consecutivos: en 2018, 2019 y 2020 con porcentajes de 11,1%, 11,7% y 13,5%, respectivamente. (8)

Mientras que, en 2021 fueron la segunda causa de mortalidad (12,4% de fallecimientos totales) tras la enfermedad por COVID-19. (9)

Determinar la eficacia y seguridad de las nuevas terapias farmacológicas de la IC generará un impacto positivo en la salud de las personas. Esta revisión tiene como finalidad contribuir en el ámbito académico y científico y servir de base para futuras investigaciones.

Capítulo II

2. Fundamento teórico

2.1. Insuficiencia Cardíaca: Concepto

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en adultos mayores a nivel mundial, generando un alto impacto en la tasa de hospitalización y en la calidad de vida, es por ello que los costes son muy elevados. Es un síndrome clínico producto de una falla en el funcionamiento de la bomba cardíaca, donde existe alteración estructural y funcional que genera incapacidad de mantener un gasto cardíaco acorde a las necesidades metabólicas de los distintos órganos en reposo y durante el esfuerzo, la capacidad de llenado de los ventrículos o eyección de sangre disminuye en gran medida. La reducción del flujo de sangre impide una adecuada perfusión a los tejidos y órganos del cuerpo humano, y no satisface la demanda de nutrientes y oxígeno. (1) (10) (11)

Sus signos y síntomas son: disnea (sensibilidad del 89%), fatiga, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema de extremidades inferiores, debilidad, reflujo hepatoyugular, ritmo de galope y soplos cardíacos. Son menos específicos: tos nocturna, sibilancias, palpitaciones, crepitantes, derrame pleural, ascitis, caquexia y hepatomegalia; los signos ocasionados por retención de líquidos pueden o no estar presentes. (12)

2.2. Epidemiología

Es necesario conocer el impacto que genera la enfermedad en la población actual. Su prevalencia aumenta con la edad y afecta entre el 1% y 2% de la población mundial (64 millones); en hombres está presente en 8 de cada 1000 habitantes de 50-59 años y en 66 de cada 1000 hombres de 80-89 años, los valores son semejantes en mujeres. (13)

2.3. Fisiopatología

El gasto cardíaco (también conocido como volumen de eyección - VE) es la cantidad de sangre expulsada en cada latido cardíaco y se encuentra determinada por el volumen sistólico (VS) y la frecuencia cardíaca (FC). En el adulto en reposo, este gasto es de 5 litros/minuto y varía acorde a la necesidad de oxigenación en los tejidos (4-7 litros/minuto). (14)

La contractilidad miocárdica, la poscarga y la precarga determinan el gasto cardíaco. La precarga es la presión ejercida en las fibras ventriculares miocárdicas al final de la diástole, antes del inicio de la contracción. A mayor volemia y menor frecuencia cardíaca, mayor

precarga. La poscarga es la presión que el ventrículo ha de vencer para contraerse y producir la eyección. (15)

El mecanismo de Frank-Starling, los sistemas neurohumorales como el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y el sistema adrenérgico (SNS) mantienen una adecuada perfusión tisular y la presión arterial dentro de la normalidad. En la IC estos mecanismos adaptativos son incapaces de mantener un correcto funcionamiento cardíaco, la respuesta primaria se basa en la apoptosis y regeneración excéntrica de los miocitos. La inadecuada eyección del ventrículo después de una lesión en el miocardio produce una alteración en los procesos hemodinámicos y neurohormonales activando el SRAA y el sistema adrenérgico, reteniendo sal y agua, lo cual aumenta de la precarga y provoca la sintomatología propia de la IC. (12)

2.4. Etiopatogenia

Desde el punto de vista clínico, es útil clasificar a las causas de IC en las siguientes categorías: (12)

- **Causas subyacentes:** Son anomalías estructurales (congénitas o adquiridas) que afectan la circulación arterial y coronaria, el pericardio, el miocardio o las válvulas cardíacas y provocan un incremento de la carga hemodinámica. Por ejemplo: enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, hipertensión arterial (HTA), cardiopatías valvulares (estenosis o lesiones regurgitantes) y arritmias supraventriculares o ventriculares. (12)
- **Causas fundamentales:** Deterioran la contracción miocárdica por aumento de la carga hemodinámica o reducción de suministro de oxígeno al miocardio. (12)
- **Causas precipitantes:** Son factores que alteran la homeostasis y precipitan la aparición de una IC manifiesta, por ejemplo, la progresión de una enfermedad cardíaca subyacente (estrechamiento de válvula aórtica o estenosis mitral), medicamentos (quimioterapia, antiinflamatorios no esteroideos) u otras condiciones médicas como infecciones, fiebre o anemia. Otras causas son: tirotoxicosis, mixedema, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, glomerulonefritis, embarazo y obesidad. (12)
- **Miocardopatías genéticas:** Miocardopatías dilatadas, miocardopatías arrítmicas del ventrículo derecho o miocardopatías restrictivas. (12)

Tabla 1. Situaciones clínicas predominantes en insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica.

Insuficiencia cardiaca sistólica	Insuficiencia cardiaca diastólica
Arteriopatía coronaria	Diabetes mellitus
Hipertensión arterial	Hipertensión arterial
Cardiopatía valvular por carga de volumen	Cardiopatía valvular por carga de presión
Arritmias	Miocardiopatía hipertrófica
Enfermedades inflamatorias	Miocardiopatía restrictiva
Miocardiopatía idiopática	Pericarditis constrictiva
Miocardiopatía tóxica (alcohólica)	Amiloidosis (enfermedad de almacenamiento)

Adaptado de: Schwinger, R. Pathophysiology of heart failure. (16)

2.5. Clasificación

La IC presenta diversas clasificaciones. La New York Association (NYHA) evalúa la gravedad de los síntomas y la capacidad funcional según la actividad física realizada. (Tabla 2) (1)

Tabla 2. Clasificación de IC según NYHA

Clase	Sintomatología
I	Sin presencia de sintomatología ni limitación al realizar actividad física.
II	Actividad física con ligera limitación. Presenta síntomas como disnea, fatiga o palpitaciones.
III	Actividad física con limitación marcada. Aparece sintomatología en actividades de menor intensidad a las cotidianas. Se encuentran sin sintomatología en reposo.

IV	Síntomas que producen incapacidad, debido a que producen incomodidad incluso en reposo.
----	---

Adaptado de: New York Heart Association (NYHA) Classification. (12)

Según la Sociedad Europea de Cardiología la IC se valora el funcionamiento del corazón, por medio de la medición de la fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) descrito en la Tabla 3. (1)

Tabla 3. Clasificación de IC según FEVI

Tipo de IC	IC-FEr	IC-FEm	IC-FEc
FEVI	≤40 %	41 al 49%	≥50%
Disfunción	Sistólica	Sistodiastólica	Diastólica
Características	-	BNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml.	BNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml.
		Al menos uno de los siguientes criterios: 1. Enfermedad estructural cardíaca como HVI o DAI 2. Disfunción diastólica	Al menos uno de los siguientes criterios: 1. Enfermedad estructural cardíaca como HVI o DAI 2. Disfunción diastólica

IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICFEm: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección moderada; ICFEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; HVI: hipertrofia ventricular izquierda, BNP: péptido natriurético de tipo B; NT-ProBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; DAI: dilatación auricular izquierda.

Adaptado de: Silva Sandra, Linarez Nery. Actualización en Insuficiencia Cardíaca: Nuevas Guías Terapéuticas. (17)

La estadificación planteada por el American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) consta de cuatro etapas presentadas en la Tabla 4. (12)

Tabla 4. Clasificación de IC según ACC/AHA

Etapas	Descripción
A	Asintomáticos con riesgo alto de IC pero sin enfermedad cardíaca estructural ni síntomas de IC. Pacientes con factores de riesgo como diabetes o hipertensión, pero sin cambios cardíacos conocidos.
B	Cardiopatía estructural sin síntomas de IC. Pre-insuficiencia cardíaca: Péptidos natriuréticos elevados o cambios estructurales cardíacos en pacientes asintomáticos.
C	Cardiopatía estructural con síntomas de IC. Es una IC sintomática: Síntomas actuales o previos.
D	IC refractaria a tratamiento, que requiere intervenciones especializadas. IC avanzada: Síntomas debilitantes graves u hospitalizaciones repetidas que requirieron terapia médica dirigida.

Adaptado de: Heart Failure Classification - Stages of Heart Failure and Their Treatments. (18)

Por último, la clasificación según el tiempo de evolución y la gravedad de la progresión de los síntomas se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5. Clasificación de IC según el tiempo de aparición

Tiempo	Características
Nueva aparición	Primera presentación. Síntomas agudos.
Aguda	Afectación brusca, se considera una Emergencia. Síntomas como edema agudo de pulmón.
Crónica	Persistente. Síntomas estables con recaídas y remisiones. Progresión de los síntomas por enfermedad miocárdica o valvular.

Adaptado de: Lozano Silvia; Sisamón Marco; García Isabel. Clasificación de la Insuficiencia cardíaca. (17)

2.6. Factores de riesgo

Los factores que incrementan el riesgo de desarrollar IC en jóvenes y adultos mayores son:

- Sexo masculino
- Hipertensión arterial sistémica
- Diabetes
- Obesidad
- Tabaquismo actual
- Fibrilación auricular previa
- Infarto de miocardio previo (19)

2.7. Directrices diagnósticas

Las guías publicadas por Fundación del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACCF/AHA) y la Sociedad de Insuficiencia Cardíaca de América (HFSA), recomiendan los siguientes estudios diagnósticos en sospecha de insuficiencia cardíaca:

Tabla 6. Estudios diagnósticos útiles en insuficiencia cardíaca

Estudio	Utilidad
Biometría completa	Puede indicar anemia e infecciones subyacentes que exacerban la IC
Uroanálisis	Proteinuria asociada a enfermedades cardiovasculares
Electrolitos séricos	Deterioro en la función renal o valores normales
Niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina sérica	Disminución del flujo sanguíneo arterial
Electrocardiograma (ECG) de 12 generaciones	Arritmias, isquemia, infartos y cardiopatías coronarias
Péptido natriurético tipo B (BNP)	Están elevados en IC y son útiles para la estratificación de riesgo

Péptido natriurético N-terminal pro-tipo B (NT proBNP)	
Otros	Glucosa en ayunas Función hepática Perfil lipídico Hormona estimulante de tiroides (TSH)
Rx de tórax PA y lateral	Congestión pulmonar y cardiomegalia
Ecografía bidimensional y ultrasonografía de flujo Doppler	Disfunción ventricular y/o anomalías valvulares

Adaptado de: Loana Dumitru. Heart Failure (12)

2.8. Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo mejorar la calidad de vida del paciente, disminuir la sintomatología, mejorar la capacidad funcional y reducir la mortalidad y la necesidad de hospitalización debida a una descompensación por IC, causada usualmente por el incumplimiento del tratamiento farmacológico y no farmacológico. (12)

Junto con el tratamiento farmacológico, han de implementarse recomendaciones en la dieta y estilo de vida como disminución del consumo de tabaco, disminución saludable de peso (1-2 kg/semana), limitación del consumo de sodio a 2-3g/día y ejercicio físico regular de moderada intensidad, dependiendo de la limitación física y del estado funcional del paciente. Si se restringe la actividad física, aumenta el riesgo de desacondicionamiento, por ello se recomienda caminar 30 minutos diarios, 5 días a la semana. Cuando existe descompensación, se recomienda reposo absoluto. (20)

2.9. Terapia farmacológica

El tratamiento de IC depende de la etiología subyacente y de la medida de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La terapia farmacológica incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA-II), nitratos, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, anticoagulantes, etc. Otros grupos como los diuréticos (furosemida) han sido utilizados clásicamente para disminuir la sintomatología de la IC pero

no poseen efecto alguno sobre la mortalidad. En pacientes con FEVI reducida (<40%) existen varios grupos farmacológicos que disminuyen la mortalidad e ingresos hospitalarios: (12)

- Inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNIs/sacubitril-valsartán)
- Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2: empagliflozina y dapagliflozina)
- Betabloqueantes (bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinato)
- Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II)
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs como enalapril)
- Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM: espironolactona, eplerenona).

Los IECA y los betabloqueantes son utilizados en pacientes sintomáticos con IC y disfunción sistólica del VI. Cuando los IECA no son tolerados, se recomienda reemplazarlos por los ARA-II. Por otra parte, los ARM se utilizan ante la presencia de síntomas refractarios al tratamiento con betabloqueantes e IECAs. Es importante que los niveles séricos de potasio y creatinina sean monitorizados en todo momento durante el tratamiento. (12)

2.10. Nuevos fármacos para el tratamiento de insuficiencia cardiaca

Es importante que tanto el personal de salud como los pacientes con Insuficiencia Cardíaca conozcan el impacto que genera la terapia farmacológica en la Calidad de Vida de las personas para poder obtener de mejor manera una buena toma de decisiones en cuanto al tratamiento individual de cada uno de ellos.(21)

2.10.1. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2)

Dapagliflozina: La Dapagliflozina es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) que actúa en el túbulo proximal renal. (22)

Este fármaco es utilizado en el tratamiento de DM2 y fue uno de los primeros en aprobarse para tratar la IC. (23)

Empagliflozina: La IC tiene alta prevalencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pero, casi la mitad de pacientes con IC son no diabéticos. Empagliflozina es un antidiabético ampliamente estudiado en varios ensayos clínicos de gran escala como EMPEROR-Reduced y DAPA-HF. (4)

En pacientes no diabéticos con ICfEr, se ha planteado que empagliflozina podría mejorar los volúmenes, la masa y la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI), mejorando la capacidad funcional y la calidad de vida independientemente del estado glicémico. Se evalúa también sus efectos sobre la reducción de la remodelación adversa del VI en diabéticos y no diabéticos. (24)

2.10.2. Inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina

Sacubitrilo/valsartán: Es un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI). (25)

Los ARNIs fueron aprobados para tratar pacientes con ICfEr y clases funcionales NYHA II, III ó IV. Los estudios en pacientes con IC avanzada y síntomas de clase funcional NYHA IV aún es limitada. (26)

Mecanismo de acción: En la fisiopatología de la IC, la activación prolongada del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) produce vasoconstricción y aumento de la presión arterial, de la aldosterona y del tono simpático. Esto lleva a una respuesta compensatoria con activación del sistema de péptidos natriuréticos tipo B (BNP) y N-terminal pro-tipo B (NT-proBNP) que poseen efectos vasodilatadores, natriuréticos y diuréticos que disminuyen la presión arterial, el tono simpático y los niveles de aldosterona. Estos péptidos son descompuestos por la enzima neprilisina. (27)

Los beneficios terapéuticos de sacubitrilo/valsartán son producto de su inhibición sobre la neprilisina. Los sustratos de neprilisina incluyen, además de los péptidos natriuréticos biológicamente activos, moléculas como endotelina, sustancia P, angiotensina II y adrenomedulina. (28)

Sacubitrilo/valsartán combina al sacubitrilo, un profármaco que al activarse inhibe a la neprilisina y bloquea su acción, evitando la descomposición de péptidos natriuréticos, lo que contribuye a que la duración de los efectos favorables de los péptidos se prolongue. Valsartán por otra parte, es un bloqueador de los receptores de angiotensina que actúa bloqueando al sistema renina-angiotensina-aldosterona. La neprilisina no solo descompone a los péptidos natriuréticos, sino también a la angiotensina II. Por lo tanto, la inhibición de neprilisina producirá una acumulación de angiotensina II, es por ello que los inhibidores de la neprilisina no pueden utilizarse solos, sino en combinación con un ARA II para bloquear el efecto del exceso de angiotensina II. (27) (29)

Seguridad: La neprilisina también descompone a la bradicinina, de modo que la inhibición de neprilisina también provoca acumulación de bradicinina. Por lo tanto, sacubitrilo no debe ser

usado en combinación con un IECA. Sacubitrilo/valsartán está contraindicado en pacientes con antecedentes previos de angioedema por uso de IECAs o ARA-II. (27)

El ensayo PARADIGM-HF comparó a sacubitrilo/valsartán con enalapril, y quiso determinar el impacto que produce en la mortalidad y morbilidad global en insuficiencia cardíaca y obtuvo que el uso de Sacubitrilo/valsartán redujo el número de muertes cardíacas súbitas y muertes por exacerbación de la IC en un 20% (28) (30)

El ensayo EMPEROR-Reduced se realizó en pacientes con fracción de eyección <30%, de esta forma cuantifica la influencia de los ARNI sobre los efectos de iSGLT2 con una precisión más elevada.(31)

En los últimos años, la combinación de iSGLT2 y ARNI han presentado ventajosamente efectos protectores en comparación con la terapia farmacológica habitual.(32)

Capítulo III

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Describir la evidencia actual respecto a la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes adultos con Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida.

3.2. Objetivos específicos

1. Revisar la evidencia actual referente a la eficacia y beneficios farmacológicos del uso de inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNIs) y de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2) en pacientes adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr).
2. Detallar la seguridad de los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNIs) y de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2) en pacientes adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr).
3. Establecer diferencias respecto al riesgo de mortalidad cardiovascular y al número de hospitalizaciones de los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNIs) y de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2) comparados con enalapril (IECAs) y otros fármacos clásicos en el tratamiento de pacientes adultos con ICFEr.

Capítulo IV

4. Metodología

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de carácter descriptivo, narrativo; una revisión bibliográfica metodológica.

4.2. Área de estudio

Esta es una revisión bibliográfica, no se aplicó área de estudio.

4.3. Universo y muestra

Esta es una revisión bibliográfica, no se aplicó universo y muestra.

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

4.4.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos científicos relacionados con la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos utilizados en el tratamiento de Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER).

Dicha información pertenece a las siguientes categorías y cumple con los siguientes criterios:

- Fuentes bibliográficas: Plataformas PubMed, Cochrane, Scielo y Scopus.
- Tipos de artículos: Ensayos clínicos, meta-análisis, ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, estudio de casos y controles, cohorte y estudios de Evidencia en la Vida Real.
- Fecha de publicación: Últimos cinco años (2018-2022).
- Niveles de evidencia: A y B.
- Idiomas: Inglés, español y portugués.
- Palabras clave: Nuevos tratamientos, insuficiencia cardíaca, fracción eyección reducida, inhibidores cotransportador sodio-glucosa, inhibidores receptor angiotensina-neprilisina.

4.4.2. Criterios de exclusión

Se excluyó información científica que contenga:

- Conflictos de interés entre los autores
- Información de revistas no indexadas

- Estudios en mujeres embarazadas
- Nivel de evidencia inferior a B2

4.5. Método

El método elegido para la recolección de información fue una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en las bases digitales Pubmed, Cochrane, Scielo y Scopus. Con el objetivo de identificar artículos que presenten mayor confiabilidad y certeza, se utilizaron palabras clave (en español, inglés y portugués): “nuevos tratamientos”, “insuficiencia cardiaca”, “fracción eyección reducida”, “inhibidores cotransportador sodio-glucosa”, “inhibidores receptor angiotensina-neprilysina”; lo que nos permitió filtrar y seleccionar los datos obtenidos para extraerlos a partir de la gran cantidad de información existente.

Se utilizó el gestor bibliográfico Zotero para evitar plagio de información y recopilar, organizar y citar investigaciones y artículos de forma adecuada.

4.6. Técnicas

La eficacia y seguridad de cada uno de los medicamentos descritos se interpretó y discutió tras la realización de los análisis correspondientes. Se encontraron 429 estudios durante la búsqueda inicial.

Los términos MeSH utilizados fueron: "New treatments", "heart failure", "reduced ejection fraction", "sodium-glucose cotransporter inhibitors", "angiotensin-neprilysin receptor inhibitors", y los booleanos: AND, OR nos permitieron construir la siguiente Ecuación de búsqueda (términos MeSH) en la Búsqueda avanzada de Pubmed: (((("Heart Failure"[Mesh]) AND "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) AND "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh]) OR "Angiotensin Receptor Antagonists"[Mesh]) OR "Neprilysin"[Mesh]).

En los buscadores de Cochrane, Scielo y Scopus se aplicó la ecuación de búsqueda según las palabras clave: heart failure new treatments AND reduced ejection fraction AND sodium glucose transporter inhibitors OR angiotensin neprilysin receptor inhibitors.

Se aplicaron los adecuados filtros de búsqueda tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

4.7. Instrumento

La recolección, procesamiento y análisis de información se realizó en una base de datos en Microsoft Excel, en el que se registraron los artículos identificados, los eliminados y sus respectivas causas de eliminación.

Los resultados fueron realizados en una matriz de resúmenes, en el que consta el autor, año de publicación, los resultados encontrados y la calidad metodológica. En base a esto se obtuvo el análisis de los resultados para la realización de la discusión de acuerdo a los objetivos planteados.

4.8. Control de Calidad

El filtro de información se realizó colocando las palabras clave en la búsqueda PICO (Patient, Intervention, Comparison and Outcome) de la biblioteca Cochrane, la cual permitió construir la ecuación de búsqueda.

Estrategia PICO:

- **Población:** Pacientes con ICFeR
- **Intervención:** ARNI, iSGLT2, Vericiguat
- **Comparación:** IECA u otros fármacos
- **Resultado:** seguridad y eficacia.

El nivel de evidencia y calidad de la información se verificó utilizando los criterios GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). La interpretación de resultados es objetiva, clara y concisa para cumplir con los objetivos planteados.

4.9. Autorización

Esta revisión bibliográfica fue presentada ante el Consejo Directivo de la Universidad de Cuenca. Al ser de tipo descriptivo, este estudio no requiere autorización por un comité de Bioética. No necesita autorización de los autores de los artículos debido a que la información se encuentra en bibliotecas sin restricción de lectura.

4.10. Capacitación

La capacitación, supervisión y asesoramiento de este proyecto estuvo a cargo del Dr. Marco Ojeda, tutor de la investigación.

4.11. Supervisión

Fue supervisado por el Dr. Marco Ojeda, tutor de este proyecto de investigación.

4.12. Plan de tabulación y análisis

Los resultados se exponen en un esquema que se incorporó en el informe final en Microsoft Word.

4.13. Conflicto de interés

Las autoras de esta investigación declaran que no presentan conflictos de interés.

Capítulo V

5. Resultados

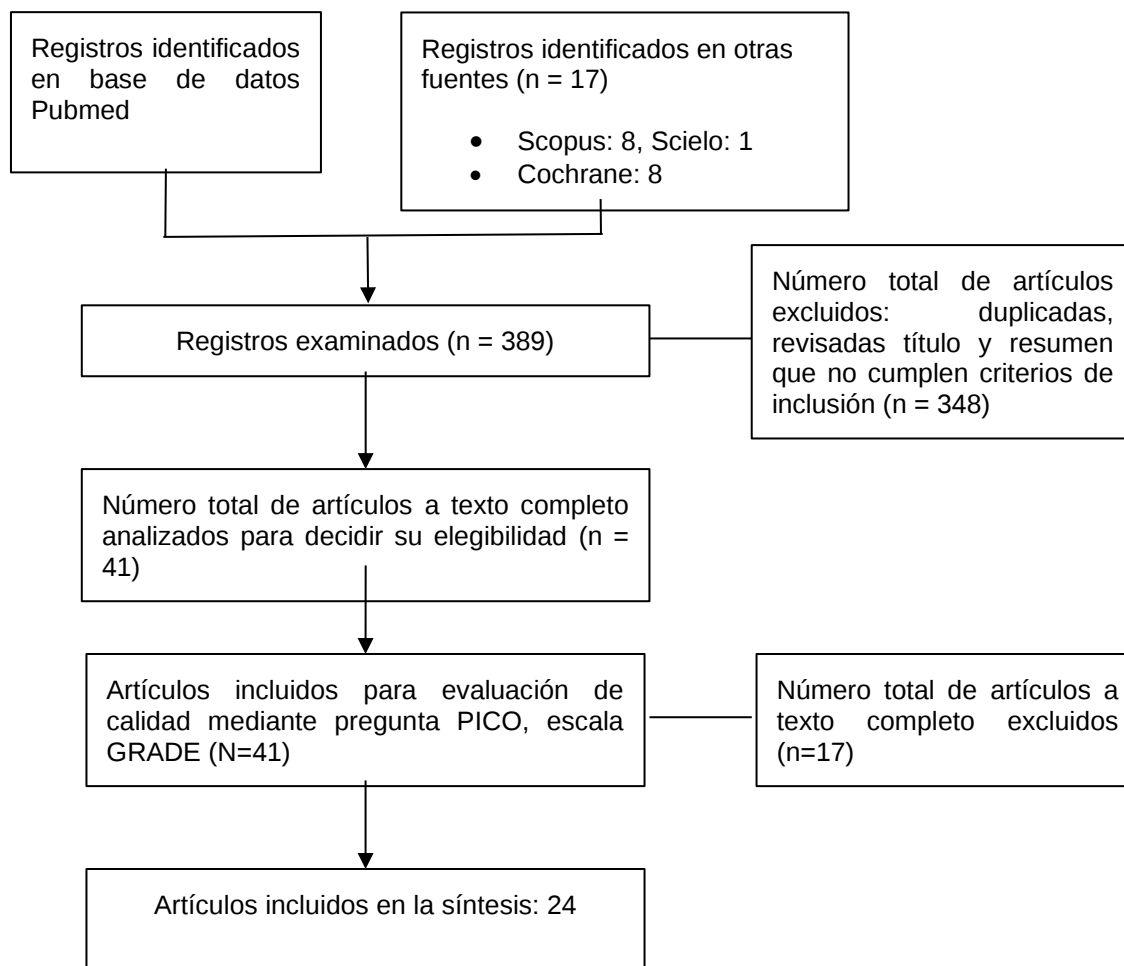
5.1. Selección de los estudios

En la búsqueda inicial se encontró 429 estudios, sin embargo, tras aplicar los filtros adecuados (ecuación de búsqueda, términos MeSH) obtuvimos un total de 389 artículos en las 4 bases de datos. De estos, se eliminaron los artículos duplicados y luego de revisar exhaustivamente según sus títulos, resúmenes y verificar si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron 348 artículos. 41 artículos fueron seleccionados por contener información sumamente relevante y cumplían con todos los requisitos, los cuales fueron considerados para una evaluación de texto completo. Al final, se seleccionaron 24 artículos que fueron incluidos en la revisión. (Gráfico 1)

5.2. Calidad metodológica de la evidencia obtenida

La calidad de la evidencia fue evaluada mediante la escala GRADE. Los criterios evaluados fueron: el tipo de estudio, limitaciones del estudio, el riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, indirectividad de la evidencia, imprecisión, riesgo de sesgo de publicación, la magnitud del efecto, gradiente dosis-respuesta y efecto de los factores confusores. (Tabla 11)

Los ensayos controlados aleatorizados y las revisiones sistemáticas se consideran como evidencia de alta calidad. De los 22 ensayos controlados aleatorizados 11 presentaron nivel de evidencia alta, mientras que 9 presentan moderada calidad y 2 calidad baja.

Gráfico 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos

Fuente: Propia de las autoras

5.3. Resultados de la búsqueda

Tabla 7. Matriz de datos informativos de los artículos elegidos

Autor (es)	Título	Tipo de estudio	Año de publicación	Revista
Jasper Tromp, Wouter Ouwerkerk, Dirk J. van Veldhuisen, et al. (33)	"A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction"	Revisión Sistemática	2022	Journal of the American College of Cardiology (JACC): Heart Failure
Kevin Damman, Mauro Gori, Brian Claggett, et al. (34)	"Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure"	Ensayo controlado aleatorizado	2018	Journal of the American College of Cardiology (JACC):Heart Failure
Andrew P. Ambrosy, Eugene Braunwald, David A. Morrow, et al. (35)	"Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists"	Ensayo controlado aleatorizado	2020	Journal of the American College of Cardiology (JACC)
Michael Bohm, Stefan D. Anker, Javed Butler, et al. (36)	"Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure"	Ensayo controlado aleatorizado	2021	Journal of the American College of Cardiology (JACC)
James L. Januzzi , Faiez Zannad, Stefan D. Anker, et al. (37)	"Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial"	Ensayo controlado aleatorizado	2021	Journal of the American College of
Hiroyuki Tsutsui, , Shin-ichi Momomura , Yoshihiko Saito, et al.	"Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection	Ensayo controlado aleatorizado	2021	Circulation Journal

(38)	Fraction - Results From the PARALLEL-HF Study"			
Adnan Alsumali, Laurence M Djatche, Andre Briggs, et al. (39)	"Cost Effectiveness of Vericiguat for the Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Heart Failure Event from a US Medicare Perspective"	Ensayo controlado aleatorizado	2021	PharmacoEconomics
Vicente de Marzo, Gianluigi Savarese, Lucía Tricarico, et al. (40)	"Network meta-analysis of medical therapy efficacy in more than 90,000 patients with heart failure and reduced ejection fraction"	Metaanálisis	2022	Journal of Internal Medicine
Alvin Chandra, Dr. Eldrin F. Lewis; Brian L. Claggett, et al.(41)	"Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial"	Ensayo controlado aleatorizado	2018	JAMA Cardiology
Michael R. Zile, Eileen O'Meara, Brian Claggett, et al. (3)	"Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF"	Ensayo controlado aleatorizado	2019	Journal of the American College of Cardiology
Orly Vardeny, Brian Claggett, Jessica Kachadourian, et al. (42)	"Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial"	Ensayo controlado aleatorizado	2019	European Journal of Heart Failure
João pedro ferreira, Ulrik M. Mogensen, Pardeep S. Jhund, et al. (43)	"Serum potassium in the PARADIGM-HF trial"	Ensayo controlado aleatorizado	2020	European Journal of Heart Failure
Victor Shi, Michele Senni, Hendrik	"Angioedema in heart failure patients treated with	Ensayo controlado	2018	International Journal of

Streefkerkc, et al. (44)	sacubitril/valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM-HF study"	aleatorizado		Cardiology
Suzuki, Brian Claggett, Masatoshi Minamisawa, et al. (45)	"Liver function and prognosis, and influence of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction"	Ensayo controlado aleatorizado	2020	European Journal of Heart Failure
Masashi, Ichiro, Yasuaki, et al. (46)	"Effects of dapagliflozin on renin-angiotensin-aldosterone system under renin-angiotensin system inhibitor administration"	Ensayo controlado aleatorizado	2020	Endocrine Journal, The Japan Endocrine Society
Bouabdallaoui Nadia, Claggett Brian, Zile Michael, et al. (47)	"Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial"	Ensayo controlado aleatorizado	2018	European Journal of Heart Failure
Bhatt Ankeet, Vaduganathan Muthiah, Claggett Brian, et al. (48)	"Effect of sacubitril/valsartan vs. enalapril on changes in heart failure therapies over time: the PARADIGM-HF trial"	Ensayo controlado aleatorizado	2021	European Journal of Heart Failure
Mogensen Ulrik, Køber Lars, Jhund Pardeep, et al. (49)	"Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM-HF"	Ensayo controlado aleatorizado	2018	European Journal of Heart Failure
Gao Yang, Xing Changtai, Hao Wenjun, et al. (50)	"The Impact of Sacubitril/Valsartan on Clinical Treatment and hs-cTnT and NT-ProBNP Serum Levels and the Left Ventricular Function in Patients with Chronic Heart Failure"	Ensayo controlado aleatorizado	2019	International Heart Journal
Ranjeetmal Anil, Aggarwal Rakesh, Rao	"Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with enalapril in patients with chronic heart failure and reduced	Ensayo clínico	2020	Indian Heart Journal

Nanyam, et al. (51)	ejection fraction: Results from PARADIGM-HF India sub-study"			
Edelmann Frank, Jaarsma Tiny, Colet Josep, et al. (52)	"Rationale and study design of OUTSTEP-HF: a randomised controlled study to assess the effect of sacubitril/valsartan and enalapril on physical activity measured by accelerometry in patients with heart failure with reduced ejection fraction"	Ensayo controlado aleatorizado	2020	European Journal of Heart Failure
Mogensen Ulrik, Gong Jianjian, Jhund Pardeep, et al. (53)	"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)"	Ensayo controlado aleatorizado	2018	European Journal of Heart Failure
Piepoli Massimo, Hussain Rizwan, Colet Josep, et al. (54)	"OUTSTEP-HF: randomised controlled trial comparing short-term effects of sacubitril/valsartan versus enalapril on daily physical activity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction"	Ensayo controlado aleatorizado	2020	European Journal of Heart Failure
Rahhal Alaa, Kasem Mohamed, Orabi Bassant, et al. (55)	"Effectiveness of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Using Real-World Data: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis"	Revisión sistemática	2022	Current Problems in Cardiology

Fuente: Propia de las autoras

Tabla 8. Matriz de resumen de artículos encontrados del uso de ARNI en ICFeR

Referencia	Objetivos	Muestra	Procedimiento	Resultados obtenidos
------------	-----------	---------	---------------	----------------------

Jasper Tromp, Wouter Ouwerkerk, Dirk J. van Veldhuisen, et al. (33)	Comparar la utilidad de la terapia farmacológica adicional al tratamiento habitual en pacientes con ICFeR	75 ensayos con 95444 participantes (23% Mujeres)	Metaanálisis sistemático en red para ensayos controlados aleatorios publicados entre enero de 1987 y enero de 2020.	-Se demostró que la combinación de ARNi, BB, ARM y SGLT2i es la terapia más efectiva, considerada de primera elección en pacientes con ICFeR ya que poseen importantes beneficios (OR:0,39; IC 95%: 0,31-0,49), seguido de ARNi, BB, ARM y Vericiguat (OR: 0,41; IC 95%: 0,32-0,53) -Se recomienda comenzar con ARNi como terapia de primera línea en lugar de IECA o BRA debido a: • Prolonga la esperanza de vida en una persona de 70 años hasta en 5.0 años y en un paciente de 50 años en 7.9 años. • Son eficaces para reducir la mortalidad y hospitalización en pacientes ICFeR • Disminución de costos en el tratamiento.
Kevin Damman, Mauro Gori, Brian Claggett, et al. (34)	-Evaluar qué efectos renales se producen con el tratamiento con sacubitril/valsartán en pacientes con ICFeR	-8399 pacientes (22% mujeres) con una edad media de 64+11 años. -Se suspendió el fármaco en 1546 pacientes. -2745 (33%) pacientes tenían ERC	Ensayo PARADIGM-H: enalapril 10 mg/día o 91/103 mg de sacubitril/valsartán dos veces al día por 8 meses	-Sacubitril Valsartán en comparación con enalapril lleva a una tasa mucho más lenta en la disminución de TFGe ($p < 0,001$) y mejoró los efectos cardiovasculares en pacientes que presentaban ICFeR y ERC. -Produjo leve hipotensión y un aumento moderado en la relación albúmina/creatinina urinaria (UACR) (IC 95%: 1,04 a 1,36) sin embargo estos parámetros se estabilizaron semanas después. -Manifestó una respuesta hemodinámica intrarrenal diferente y de forma aguda. -Los pacientes en tratamiento con enalapril presentan una UACR más alta, que lleva a un deterioro de la función renal.
Andrew P. Ambrosy, Eugene Braunwald, David A. Morrow, et al. (35)	-Comparar la eficacia y seguridad de Sacubitril/Valsartán con enalapril. -Determinar si el tratamiento con IECA o BRA afectaron los resultados en pacientes con antecedente de IC.	881 participantes, divididos en 4 grupos: 1: 303 (34%) con IC de novo 2: 576 (66%) con IC crónica que empeoraba con el	Asignados al azar para recibir Sacubitril/Valsartán vs enalapril durante 8 semanas.	-Sacubitril/Valsartán fue seguro y bien tolerado. -NT-proBNP disminuyó de manera significativa en los 4 subgrupos ($p < 0,001$) pero existió una mayor disminución en pacientes que eran tratados con Sacubitril/Valsartán, mejorando los resultados clínicos en comparación con enalapril. -No se observó hiperpotasemia e hipotensión sintomática. -Los pacientes con IC de novo y no tratados con IECA o ARB muestran una disminución mayor en la concentración de NT-proBNP, una disminución en

		tiempo 3: 421 (48%) habían sido tratados anteriormente con un IECA o un ARB 4: 458 (52%) no habían sido tratados, eran jóvenes, no eran de raza negra y tenían menor prevalencia de comorbilidades como hipertensión, ataque isquémico transitorio o ACV, ERC.		la muerte CV y una menor tasa de rehospitalización.
Hiroiyuki Tsutsui, , Shin-ichi Momomura , Yoshihiko Saito, et al. (38)	-Comparar el efecto de 200 mg de sacubitril/valsartán BID con 10 mg de enalapril BID, en pacientes con IC -Evaluar cambios en la concentración de NT-proBNP, y cuánto tiempo transcurre hasta que se presente hospitalización y riesgo de muerte CV	-307 participantes al inicio -225 fueron seleccionados con una edad media de 67.8 años	Sacubitril/valsartán 200 mg dos veces al día, frente a enalapril 10 mg dos veces al día durante 33.9 meses	-En pacientes japoneses con ICFeR, no hubo diferencia en la disminución del riesgo de hospitalización y muerte CV con el uso de sacubitril/valsartán y enalapril. (OR 1,09; IC 95 %: 0,65–1,82; P = 0,6260) -Sacubitril/valsartán fue muy seguro y con buena tolerancia y se encuentra asociado con una significativa y sostenida disminución en las concentraciones de NT-proBNP en la semana 2, estos valores se mantuvieron constantes durante 6 meses. -Existió mejoría en la clasificación NYHA. -Con el uso de enalapril se presentó hiperpotasemia e insuficiencia renal, sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. -No se presentaron casos de Angioedema
Vicente de Marzo, Gianluigi Savarese,	-Resumir los datos de los Ensayos Controlados Aleatorizados	79 ensayos, que representan 91 741 pacientes.	Búsquedas sistemáticas para publicaciones revisadas hasta el	-El uso de nuevos fármacos redujo progresivamente y de manera significativa el riesgo de muerte por todas las causas. (IC 95 % 0,27-0,6) -El riesgo disminuye en un alto porcentaje al combinar la terapia con iSGLT2

Lucía Tricarico, et al. (40)	abarcando las comparaciones tanto directas e indirectas de las intervenciones médicas para la ICFeR		30 de noviembre de 2020	(OR 0,38, IC 95 % 0,22–0,60), o vericiguat (OR 0,40, IC 95 % 0,22-0,65) -La combinación de ARNI y SGLT2i, confiere un excelente beneficio al mejorar el pronóstico de ICFeR -El vericiguat aún no se ha introducido en la práctica clínica, requiere de una mayor investigación.
Alvin Chandra, Dr. Eldrin F. Lewis; Brian L. Claggett, et al.(41)	-Examinar los efectos en las actividades físicas y sociales con el uso de sacubitril/valsartán	8399 participantes (5987 hombres y 1631 mujeres) con una edad media de 64 años	-10 mg de enalapril BID durante dos semanas, seguido de sacubitril/valsartán 200 mg BID por 4 a 6 semanas. -Análisis de datos durante 5 años	-Sacubitril/valsartán presenta una mejora para realizar tareas domésticas (IC 95 %, 1,19-3,50; P < 0,001) y relaciones sexuales (IC 95 %, 0,97-4,46; P = 0.002) en comparación con enalapril -Mejora la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) general de los pacientes. -Disminuye el riesgo de muerte cardiovascular, mortalidad por todas las causas y hospitalización. -En un paciente con Insuficiencia Cardíaca existe mayor limitación al realizar actividad física como trotar y tener relaciones sexuales y una menor limitación en vestirse y ducharse -Sacubitril/valsartán aparte de mejorar las concentraciones en los niveles de NT-proBNP, produce una mejoría hemodinámica y es considerado como una de las terapias que mejora de manera significativa las limitaciones en la actividad física y social.
Michael R. Zile, Eileen O'Meara, Brian Claggett, et al.(3)	-Examinar los efectos que presenta sacubitril/valsartán sobre los biomarcadores de la homeostasis de la MEC -Relacionar la asociación de estos marcadores con la	2067 participantes con una edad media de 67+10 años, se obtiene el análisis de biomarcadores de 1776 pacientes	10 mg de enalapril y 200 mg de sacubitril/Valsartán durante 8 meses	-Biomarcadores como aldosterona, sST2, TIMP-1, MMP-2, MMP-9 y Gal-3, PINP y PIIINP, se encuentran alterados en pacientes con ICFeR indicando la presencia de señalización profibrótica, están asociados con anomalías en la función sistólica como diastólica y aumentan la probabilidad de presentar arritmias tanto auriculares como ventriculares alterando la perfusión miocárdica. -Sacubitril/valsartán disminuyó de manera significativa muchos de estos biomarcadores, que presentan un importante valor pronóstico.

	muerte cardiovascular u hospitalización por IC			
Orly Vardeny, Brian Claggett, Jessica Kachadourian, et al. (42)	-Evaluar si existe necesidad de uso de diuréticos en pacientes en tratamiento con sacubitril/valsartán en comparación con enalapril	8399 participantes	-Valsartán 200 mg BID o 10 mg de Enalapril BID. -6,12 y 24 meses se realizó el seguimiento con diuréticos en dosis de <20, 20-40, >40 mg al día	-Sacubitril/valsartán disminuye la necesidad de requerir de diuréticos de asa y no requiere de aumentos de dosis en relación con enalapril debido a: • Disminuye el NT-proBNP dentro de las 4 semanas de tratamiento, con una mejora de la hemodinámica • Reduce la presión arterial • No se encuentra relacionado con la pérdida de peso, por lo que el efecto diurético es débil. -En el caso en que las dosis de diuréticos no se disminuyeran puede existir un exceso de diuresis que conlleva a la hipotensión -El uso de diuréticos de asa produce mayor riesgo de hospitalización o muerte, existe una asociación con la dosis, a dosis más altas mayor riesgo en comparación con las dosis más bajas
João Pedro Ferreira, Ulrik M. Mogensen, Pardeep S. Jhund, et al. (43)	-Examinar la categoría de concentraciones plasmáticas de potasio en pacientes con ICfEr, las relaciones entre la concentración de potasio y los resultados, y cual es el efecto que produce sacubitril-valsartán sobre el potasio.	8399 participantes	-10 mg de enalapril BID y 200 mg de sacubitril/Valsartán BID -El nivel de potasio se examinó ($\leq 3,5$, $3,6-4,0$, $4,1-4,9$, $5,0-5,4$ y $\geq 5,5$ mmol/L): -Hipertensión $\geq 5,5$ mmol/L -Hipotensión $\leq 3,5$ mmol/L. Durante 116 semanas	-Hipertensión (OR 1,42, IC 95 % 1,10–1,83) e hipotensión (OR 2,40, IC 95 % 1,84–3,1) se encuentran asociadas con un mayor riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización. - La Hipotensión puede ser un marcador de la gravedad de la enfermedad a pesar de que presentan una mejor función renal y cardiopatía isquémica con poco riesgo, diabetes e incluso fibrilación auricular que los pacientes con potasio más alto, no presentan mejoría en las concentraciones altas de NT-proBNP, obligando a un mayor uso de diuréticos. -Sacubitril-valsartán no posee efecto sobre el potasio en general ya que reduce la aldosterona regulador clave del potasio, manteniendo los niveles dentro del rango normal en pacientes tratados con ARM debido a que mejoran la función renal con una mayor excreción de potasio.

Victor Shi, Michele Senni, Hendrik Streefkerck, et al. (44)	-Demostrar el riesgo de presentar angioedema al tratarse con Sacubitril/Valsartán	10513 participantes: 9.419 ingresaron en el período de preinclusión de sacubitril/valsartán y 8.432 recibieron tratamiento doble ciego.	-10 mg de enalapril BID y 200 mg de sacubitril/Valsartán BID	-El número de eventos de angioedema confirmados fue muy bajo y ocurrieron durante los primeros 180 días iniciado el tratamiento, fue mayor en pacientes de etnia negra. -5 pacientes requirieron hospitalización y ninguno requirió soporte mecánico de la vía aérea ni muerte. -El 77,3 % de los pacientes usaron IECA antes de la inscripción en PARADIGM-HF como consecuencia se produjo probabilidad de eventos de angioedema durante el período de preinclusión con enalapril.
Suzuki, Brian Claggett, Masatoshi Minamisawa, et al. (45)	-Evaluar que impacto posee la función hepática en el pronóstico de pacientes con ICfEr al usar Sacubitril/Valsartán	8232 participantes	-10 mg de enalapril BID y 200 mg de sacubitril/Valsartán BID	-La bilirrubina total fue el predictor más fuerte de valoración de muerte CV (OR 1,07; IC 95 % 1,00–1,14; P = 0,040), hospitalización (OR 1,14; IC 95% 1,07–1,22; P <0,001) y muerte por todas las causas (OR 1,08; IC95 % 1,02–1,14; P = 0,009) -La bilirrubina total, AST, ALT, ALP y la puntuación MELD-XI mejoraron significativamente -La función hepática inicial no modificó el efecto producido por el tratamiento con sacubitril/valsartán
Bouabdallaoui Nadia, Claggett Brian, Zile Michael, et al. (47)	-Estudiar la asociación entre los niveles de factor de diferenciación del crecimiento-15 (GDF-15) y la aparición de eventos CV y no CV en pacientes con ICfEr que utilizan S/V.	1935 pacientes con una edad media de 67+/-12 años seguidos durante 8 meses.	-Comparación de los valores basales medianos de GDF-15 en poblaciones aparentemente saludables [762 ng/L (600–959)] con los grupos de sacubitrilo/valsartán y enalapril [1626 ng/L (1159–2398) y 1690 ng/L (1175–2451), respectivamente].	-Se encontraron valores más elevados de GDF-15 en pacientes diabéticos, con niveles elevados de creatinina, troponina T, de NT-proBNP y aquellos con ICfEr clase III y IV de NYHA. -Los incrementos de alrededor del 20% de GDF-15 aumentaron el riesgo de mortalidad (OR ajustado de 1,13 con IC 95%, P<0,001) -Los niveles de GDF-15 elevados marcan peores resultados hemodinámicos en los pacientes con ICfEr (P≥0,1). El GDF-15 no se modificó por el uso de S/V.
Bhatt Ankeet,	-Evaluar y comparar los	8398 pacientes	-Pacientes	-Los pacientes que tomaron S/V utilizaron menores cantidades de MRA en

Vaduganathan Muthiah, Claggett Brian, et al. (48)	efectos de S/V vs. Enalapril respecto al uso y dosificación de betabloqueantes y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM).	seguidos durante 12 meses	aleatorizados recibieron 97/103 mg de sacubitril/valsartán BID o 10 mg de enalapril BID. -También recibieron betabloqueantes: 10 mg de bisoprolol al día, 25 mg de carvedilol BID y 200 mg de metoprolol una vez al día.	comparación con enalapril al inicio (53,9 % frente a 56,4 %, P = 0,02) y 6 meses después de la aleatorización (53,4 % frente a 56,9 %, P = 0,05). -No se encontraron diferencias significativas en el uso de ARM tras 12 meses (54,6 % frente a 56,0 %, P = 0,23). -Es posible que una menor frecuencia de interrupción de la ARM esté relacionada con menores cantidades de hospitalización por insuficiencia cardíaca y desestabilización terapéutica en los pacientes tratados con S/V.
Mogensen Ulrik, Køber Lars, Jhund Pardeep, et al. (49)	-Evaluar la asociación entre la concentración de ácido úrico en suero (SUA) y el efecto de sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER).	8213 pacientes seguidos durante 12 meses	10 mg de enalapril BID durante 2 semanas seguido de 100-200mg de sacubitril/valsartán BID durante 4-6 semanas como periodo de preinclusión.	- La concentración sérica de ácido úrico fue un factor pronóstico de peores resultados en pacientes con ICFER. - En comparación con enalapril, S/V redujo la SUA y mejoró los resultados hemodinámicos. - El SUA medio fue de $6,9 \pm 2,0$ mg/dL, $7,1 \pm 2,0$ mg/dL en hombres y $6,1 \pm 1,8$ mg/dL en mujeres (P < 0,001) - La reducción en SUA de aproximadamente 0,25 mg/dL con S/V.
Gao Yang, Xing Changtai, Hao Wenjun, et al. (50)	-Estudiar el efecto de S/V sobre los niveles de hs-cTnT (troponina cardíaca ultrasensible) y NT ProBNP en suero y la función ventricular izquierda.	120 pacientes con edad >60 años seguidos durante 8 semanas.	-120 pacientes fueron divididos en dos grupos (60 personas cada grupo), uno para sacubitril/valsartán y otro para valsartán. -Se incluyeron pacientes >60 años	- Tanto en el grupo que utilizó S/V como en el grupo de valsartán, los valores de hs-cTnT y NT-ProBNP disminuyeron posterior al tratamiento. Hubo diferencias significativas dentro del mismo grupo, antes y después de los tratamientos (P < 0,05). - El tratamiento con sacubitril/valsartán de pacientes con ICC mejora los síntomas. También mejora de forma significativa de los niveles séricos de hs-cTnT y NT-ProBNP y la función ventricular izquierda.

			con ICC NYHA Clase II-IV que habían retirado el uso de IECAs por 36 horas y aquellos que no presentaron enfermedades autoinmunes ni tumores.	
Ranjeetmal Anil, Aggarwal Rakesh, Rao Nanyam, et al. (51)	-Analizar la eficacia y seguridad de S/V en comparación con enalapril en pacientes indios del ensayo PARADIGM-HF.	637 pacientes >18 años seguidos durante 27 semanas	-Los pacientes con IC crónica, mayores de 18 años con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40 % fueron aleatorizados (1:1), recibieron 200 mg de sacubitril/valsartán BID o 10 mg de enalapril BID.	- Entre 637 pacientes indios en PARADIGM-HF (sacubitril/valsartán, n = 322 y enalapril, n = 315), la muerte por causas CV y la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca ocurrieron en el 21,81 % y en 24,76 % de pacientes, respectivamente (OR 0,89; IC 95 %). - La mortalidad por todas las causas (19,0 % frente a 21,9 %) y los eventos adversos (78,4 % frente a 82,2 %) fueron más bajos en el grupo de sacubitril/valsartán que en el de enalapril. - Los resultados respaldan el uso de sacubitril/valsartán en pacientes indios con IC crónica con fracción de eyección reducida con beneficios de tratamiento similares a los de la cohorte global PARADIGM-HF.
Edelmann Frank, Jaarsma Tiny, Colet Josep, et al. (52)	-Estudiar los cambios desde el inicio hasta la semana 12 en la capacidad de ejercicio medida por la prueba de caminata de 6 minutos y en la actividad diurna no sedentaria diaria en pacientes sintomáticos con ICFe.	Se examinaron 764 pacientes y 621 fueron aleatorizados y seguidos durante 12 semanas	-Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir sacubitril/valsartán 97/103 mg BID (n= 310) o enalapril 10 mg BID (n = 311).	- El tratamiento con sacubitril/valsartán podría mejorar la actividad física diaria y la capacidad de ejercicio de los pacientes en comparación con enalapril.
Mogensen	-Comparar los cambios	8399 pacientes	-Pacientes	-En comparación con enalapril, S/V redujo los eventos CV iniciales y

Ulrik, Gong Jianjian, Jhund Pardeep, et al. (53)	producidos por sacubitril/valsartán frente a enalapril en los eventos recurrentes, hospitalizaciones por IC y muertes de causa CV.	seguidos durante 27 meses	aleatorizados para recibir enalapril 10 mg BID o sacubitril/valsartán 97/103 mg BID.	recurrentes. En el grupo de enalapril, 658 pacientes (15,6%) tuvieron al menos una hospitalización por IC; mientras que con sacubitril/valsartán se hospitalizaron 537 pacientes (12,8%). -S/V en comparación con enalapril redujo el riesgo de hospitalización por IC recurrente (IC 95% y $p < 0,001$) -El efecto de sacubitril/valsartán frente a enalapril sobre las hospitalizaciones recurrentes por IC/muerte cardiovascular fue similar.
Piepoli Massimo, Hussain Rizwan, Colet Josep, et al. (54)	- Comparar el efecto de sacubitril/valsartán frente a enalapril utilizando una prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) y actividad física diurna no sedentaria en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFER).	621 pacientes seguidos durante 12 semanas	-Los pacientes ambulatorios (n = 621) con ICFeR sintomática estable fueron aleatorizados 1:1 a sacubitril/valsartán (n = 310) o enalapril (n = 311).	-Después de 12 semanas, la prueba de marcha de 6 minutos mejoró en 35,09 m con S/V [IC 97,5 %] y en 26,11 m con enalapril (IC 97,5 %); sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos (IC 97,5 %, $P = 0,0503$). -El 58% de los pacientes tratados con S/V mejoró los síntomas de IC frente al 43% de enalapril. Sin embargo, estas diferencias no persistieron hasta la semana 12.
Rahhal Alaa, Kasem Mohamed, Orabi Bassant, et al. (55)	-Evaluar la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) tras el uso de S/V en comparación con el tratamiento estándar para IC en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFER)	9 estudios con un total de 32000 pacientes	-9 estudios observacionales que comparan S/V con IECAs y ARA-II en ICFeR.	-El uso de S/V se asoció con una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas (OR 0,70, IC 95 %) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (OR = 0,62; IC 95 %).

BNP: péptido natriurético de tipo B; ACE: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARB: bloqueador del receptor de angiotensina, BB: Betabloqueantes. IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICFeR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. NT-ProBNP: fracción N-terminal del pro péptido natriurético cerebral; S/V: Sacubitril/Valsartán.

Fuente: Propia de las autoras

Tabla 9. Matriz de resumen de artículos seleccionados del uso de iSGLT2 en ICFeR

Referencia	Objetivos	Muestra	Procedimiento	Resultados obtenidos
Michael Bohm, Stefan D. Anker, Javed Butler, et al. (36)	-Evaluar los resultados del uso de Empagliflozina y la relación con la Presión Arterial Sistólica (PAS)	3730 pacientes con una media de edad 64+11 años	Recibieron placebo o 10 mg de empagliflozina diariamente además de su terapia habitual durante 16 meses	-La empagliflozina fue muy eficaz y segura, sin tener interacción significativa entre la PAS. -Los pacientes con una PAS <110 mmhg tenían un aumento en la gravedad de la IC, sin embargo la empagliflozina disminuyó el riesgo de insuficiencia cardíaca y alteraciones renales sin depender de la PAS inicial, de igual forma no produjo hipotensión sintomática y muestra un beneficio en la disminución de eventos renales adversos graves. -Hubo descenso en el número total de hospitalizaciones, y una disminución más lenta en el filtrado glomerular.
James L. Jannuzzi, Faiez Zannad, Stefan D. Anker, et al. (37)	-Evaluar la relación entre los efectos de la empagliflozina y las concentraciones de NT-proBNP.	3728 participantes con una edad media de 64+10 años. Aleatorizados para recibir empagliflozina 10 mg al día	Recibieron placebo o 10 mg de empagliflozina durante 100 semanas	-NT-proBNP en concentraciones altas producen hospitalizaciones con un riesgo mayor de 2 a 3 veces, sin embargo este fármaco produce una mayor disminución en estas concentraciones; una concentración <1115 pg/mL se encuentra asociada con riesgos posteriores menores, indicando de una mejor manera el pronóstico posterior con beneficios para la salud del paciente. -La empagliflozina produce un descenso en el riesgo de eventos cardiorrenales
Masashi, Ichiro, Yasuaki, et al. (46)	- Estudiar el efecto de la dapagliflozina (iSGLT2) sobre el sistema renina	83 participantes con edades entre 20-74 años.	Los pacientes del grupo DAPA recibieron 5 mg de dapagliflozina una	- Los iSGLT2 podrían ayudar a evitar los efectos nocivos de la activación del sistema (SRAA) en el sistema cardiovascular. - La empagliflozina y la canagliflozina podrían reducir la incidencia de

	angiotensina aldosterona (SRAA) en pacientes con diabetes tipo 2 hipertensos que toman IECAs.		vez al día.	eventos cardiovasculares adversos importantes, como insuficiencia cardíaca, mortalidad por todas las causas y eventos renales. - El tratamiento con dapagliflozina es aparentemente seguro y se ha sugerido que tiene un efecto mínimo sobre el SRAA (renina-angiotensina-aldosterona) en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 que están siendo tratados con ARA2 o IECA (p = 0,013)
--	---	--	-------------	--

Fuente: Propia de las autoras

Tabla 10. Matriz de resumen de artículos seleccionados del uso de Vericiguat en ICFe

Referencia	Objetivos	Muestra	Procedimiento	Resultados obtenidos
Adnan Alsumali, Laurence M Djatche, Amdre Briggs, et al. (39)	-Determinar la seguridad y eficacia del uso de Vericiguat en pacientes con ICFe	Ensayo Victoria	-Se desarrolló un modelo de simulación de enfermedad de IC.	-Al tratamiento con Vericiguat se demostró una disminución de 19 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y 13 muertes cardiovasculares por cada 1000 pacientes. -Existen tasas más bajas de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular de manera significativa.

Fuente: Propia de las autoras

5.4. Evaluación de la calidad y evidencia

Tabla 11. Matriz de evaluación de la Calidad de Evidencia GRADE

Art No	Autor (a)	Tipo de estudio	Calidad Inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia				Factores que aumentan la calidad de la evidencia		Calidad de evidencia GRADE
				Inconsistencia de los resultados	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Sesgos de la publicación	Gradiente dosis-respuesta	Efecto de los factores confusores	
2	Jasper Tromp MD, PhD	Revisión sistemática	-	-	-	-	-	-	-	No aplica
5	Kevin Damman	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
13	Andrew P. Ambrosy MD	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Alta
22	Michael Bohm	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Alta
26	James L. Jannuzzi Jr MD	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-	No se analizan factores	Alta

								respuesta	confusores	
37	Hiroyuki Tsutsui	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	Tamaño de la muestra pequeño	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
41	Adnan Alsumali	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	Existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
42	Vicente de Marzo	Metaanálisis	-	-	-	-	No existe	-	-	No aplica
49	Alvin Chandra	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Alta
70	Michael R. Zile	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	Existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
71	Orly Vardeny	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Alta
111	Joao Pedro Ferreira	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Alta

151	Victor Shi	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Alta
174	Suzuki Brian Claggett	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Alta
203	Masashi, Ichiro	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Alta
226	Bouabdallaoui Nadia	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	Tamaño de la muestra pequeño	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
242	Bhatt Ankeet	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	Análisis sin intención de tratar	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
253	Mogensen Ulrik	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	Seguimiento discontinuo	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
268	Gao Yang	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	Aleatorización insuficiente	Existe relación con el objetivo	Tamaño de la muestra pequeño	No se han incluido todas las	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Baja

							variables			
279	Ranjeetmal Anil	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	Aleatorización insuficiente	Existe relación con el objetivo	Tamaño de la muestra pequeño	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Moderado
287	Edelmann Frank	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Alta
309	Mogensen Ulrik	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación con el objetivo	No existe imprecisión	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Alta
323	Piepoli Massimo	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	Aleatorización insuficiente	Existe relación con el objetivo	Tamaño de la muestra pequeño	No existe	Si existe gradiente dosis-respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
328	Rahhal Alaa	Revisión sistemática	-	-	-	-	No existe	-	-	No aplica

Fuente: Propia de las autoras

Capítulo VI

6.1. Discusión

Los ensayos estudiados compararon el uso de dosis estándar de 10 mg de enalapril dos veces al día, 10mg de empagliflozina ó 5 mg de dapagliflozina diarios con 200mg de sacubitril/valsartán dos veces al día. Los fármacos fueron administrados durante un tiempo mínimo de 2 semanas y un máximo de 27 meses.

6.1.1. Beneficios farmacológicos y eficacia

Inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI)

En esta revisión bibliográfica, los artículos estudiados señalan que los ARNI disminuyen la mortalidad y mejoran la calidad de vida en pacientes con ICFeR. En estos pacientes, los niveles de NT-proBNP fueron más bajos, disminuyeron las muertes causadas por eventos cardiovasculares y las tasas de rehospitalización. (35)

En el estudio realizado por Tromp et al., el uso de ARNI prolongó la esperanza de vida en pacientes entre 70-50 años (5 y 7,9 años respectivamente). (33)

La dosificación de los ARNI no requiere incrementos a lo largo del tiempo en comparación con enalapril, también disminuye la necesidad de agregar diuréticos de asa para alivio sintomático. Los beneficios hemodinámicos asociados a la disminución de los niveles de NT-proBNP y la reducción de la presión arterial se observaron tras 4 semanas de tratamiento. (42)

El factor de diferenciación-15 (GDF-15) elevado incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con ICFeR y se asocia a peores resultados hemodinámicos, sobre todo en diabéticos y tienen niveles elevados de troponina T y de creatinina. El uso de Sacubitrilo/Valsartán (S/V) no modificó los niveles de GDF-15. (47)

Al utilizar S/V en combinación con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM), la necesidad de dosis más elevadas de ARM disminuye. (48).

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

La empagliflozina redujo el riesgo de IC, de alteraciones renales y la tasa de hospitalizaciones, por lo que en general, este iSGLT2 genera un descenso de eventos cardiorrenales. (37)

La empagliflozina y la canagliflozina se asocian a menores eventos cardiovasculares y renales, es posible que estos efectos se deban a que los iSGLT2 evitan el impacto nocivo de

la activación prolongada del SRAA en la IC, esto ha sido mejor estudiado en hipertensos con diabetes tipo 2.

Vericiguat

En el estudio de Alsumali, et al., el uso de Vericiguat produjo una disminución en las tasas de hospitalización y de muerte cardiovascular. Sin embargo, no existe evidencia suficiente al respecto. (39)

Las revisiones bibliográficas anteriormente mencionadas indican que estos fármacos podrían tener efectos beneficiosos en pacientes con IC crónica avanzada y fracción de eyección reducida al alterar los biomarcadores que determinan la homeostasis de la matriz extracelular (MEC) que incluye la síntesis, procesamiento y degradación del colágeno importantes en la remodelación cardíaca y en la generación de fibrosis miocárdica. (3)

6.1.2. Seguridad

En el estudio de Ambrosy et al., Sacubitril/Valsartán fue un fármaco bien tolerado y seguro y no produjo cambios significativos como hiperpotasemia e hipotensión sintomática, en general, los ARNI no tienen efectos sobre los niveles séricos de potasio debido a que disminuyen los niveles de aldosterona, reguladora del potasio. (43)

Estos efectos anteriormente mencionados tampoco fueron observados en empagliflozina ni dapagliflozina, los iSGLT2 fueron seguros y eficaces. El angioedema fue un evento raro, en el ensayo realizado por Shi, et al., de un total de 8.432 pacientes, 180 presentaron angioedema tras 180 días de estudio. (44) (35)

Los pacientes que usaron Vericiguat presentaron hipotensión sintomática y síncope. (39)

6.1.3. Mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones y pronóstico

El uso de Sacubitril/Valsartán o Empagliflozina disminuye de manera significativa las concentraciones de NT-proBNP y mejora el pronóstico.

- Biomarcadores: Los biomarcadores de fibrosis miocárdica como aldosterona disminuyen con el uso de ARNIs.(3)
- Bilirrubina: La bilirrubina total es el predictor de mayor importancia para la valoración de muerte cardiovascular y hospitalización en IC. Al iniciar el tratamiento con Sacubitril/Valsartán estos valores disminuyeron de manera significativa.(45)
- Función Renal: El uso de Sacubitril/Valsartán y Empagliflozina lentificó la disminución de la tasa de filtrado glomerular. Sacubitril/Valsartán también causó un moderado aumento en la relación albúmina/creatinina urinaria (UACR), este se estabilizó

semanas después; los pacientes que usan enalapril presentan UACR más altas, lo que lleva a un deterioro más rápido de la función renal. Por otra parte, Vericiguat no produjo alteraciones en la tasa de filtración glomerular ni en los niveles de sodio. (34)

- Concentración sérica de ácido úrico (SUA): La SUA es un factor de mal pronóstico en pacientes con ICFeR. El uso de S/V disminuyó aproximadamente 0,25 mg/dL la SUA. (49)
- Niveles de hs-cTnT (troponina cardiaca ultrasensible) y NT-ProBNP: El uso de S/V mejoró significativamente los niveles de estos biomarcadores y restableció la función ventricular izquierda. (50)

Los resultados del estudio de Nanyam, et al., indican que la mortalidad por todas las causas y los efectos adversos fueron más bajos al usar S/V en ICFeR en comparación con enalapril. (51)

La reducción de la mortalidad por todas las causas gracias al uso de Sacubitrilo/Valsartán fue progresiva y significativa y se encontró que la combinación de ARNI con iSGLT2 mejora aún más el pronóstico de la enfermedad. (40)

Comparado con enalapril, S/V disminuyó el riesgo de hospitalización por eventos recurrentes de insuficiencia cardiaca. (53)

Las limitaciones en las actividades sociales y físicas con el uso de ARNI también son menores, los pacientes con IC tratados con este grupo de fármacos aumentaron su capacidad para llevar a cabo tareas domésticas y tener relaciones sexuales. (41)

6.2. Limitaciones y fortalezas

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. La principal limitación de la presente revisión es que se debe tomar en cuenta que no existen artículos de nuestro país y se debe tomar en cuenta la epidemiología, por lo cual no se evidencia el uso de estos fármacos en nuestra población. Otra limitación es que en pocos artículos existió una pérdida en el seguimiento ya sea por COVID-19 o incluso presentaban una aleatorización insuficiente.

La fortaleza de nuestra revisión es que se realizó la investigación de manera exhaustiva y esquematizada que incluyó 24 artículos entre revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados. La elección de los artículos se realizó de una manera minuciosa con la recopilación de información más importante que evidencie la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes con Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida. (ICFeR).

Capítulo VII

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1. Conclusiones

Los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son fármacos bien tolerados y seguros en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (ICFEr). Los efectos adversos como hiperpotasemia, hipotensión sintomática y angioedema fueron escasos para ambos grupos farmacológicos; pero, con el uso de vericiguat se observó un incremento del riesgo de síncope e hipotensión.

Sacubitrilo/Valsartán disminuye el riesgo de muerte por causas cardiovasculares (muertes cardíacas súbitas y exacerbación de la IC) y no cardiovasculares y reduce la tasa de hospitalización, esto fue especialmente cierto al comparar los efectos de los ARNI respecto a IECAs como enalapril. La mejoría hemodinámica atribuida a los ARNI se debe a su disminución sanguínea de péptidos natriuréticos como el BNP (péptido natriurético de tipo B) y el NT-proBNP (fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral), lo cual también posee consecuencias positivas sobre la función ventricular izquierda. Los biomarcadores de remodelación y fibrosis miocárdica como la aldosterona y los predictores pronósticos de hospitalización y muerte cardiovascular como la bilirrubina total, la concentración sérica de ácido úrico (SUA) y la troponina cardíaca ultrasensible (hs-cTnT) también disminuyeron al usar ARNIs. El tiempo promedio de prolongación de la esperanza de vida con estos fármacos fue de 5-7,9 años en pacientes entre 50-70 años.

Los iSGLT2 son antidiabéticos que actúan en el túbulo proximal renal. Disminuyen el riesgo de hospitalización por IC en pacientes diabéticos, no diabéticos y en aquellos que sufren de enfermedad renal crónica e ICFEr. Empagliflozina redujo el número de hospitalizaciones tras un promedio de 12-28 días de tratamiento, los efectos de este fármaco sobre el filtrado renal glomerular, el hematocrito, el peso corporal y la presión arterial sistólica fueron similares para ambos sexos. Empagliflozina y canagliflozina se asocian a menores eventos cardiorrenales ya que contribuyen a mitigar los efectos negativos de la activación sostenida del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Combinar ARNIs con iSGLT2 es beneficioso pues obtenemos efectos sinérgicos que mejoran los resultados cardiovasculares de forma progresiva y sostenida a largo plazo. El empleo de vericiguat en ICFEr debe ser estudiado más profundamente.

7.2. Recomendaciones

- Se recomienda realizar más estudios que determinen la seguridad y eficacia de estos nuevos fármacos, tomando en cuenta la epidemiología y el impacto en la calidad de vida de la IC en la población del Ecuador.
- Alentamos a la comunidad científica y médica de Latinoamérica y de nuestro país a llevar a cabo más investigaciones que involucren el uso de estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardiaca para mejorar la calidad de vida de la población por medio de la vigilancia sanitaria oportuna.
- Desarrollar una Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública ecuatoriano para el manejo de insuficiencia cardíaca, que en la actualidad es inexistente.

Referencias

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 3 de mayo de 2022 [citado 28 de noviembre de 2022];145(18). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
2. Perez-Romero JL, Sadek M. I, Madrona Marcos F, Peiró Monzón F, Octavio Sánchez R, Villar Inarejos M^a J, et al. Insuficiencia cardíaca la epidemia en el medio rural: características y manejo en un centro de salud rural de Albacete. *J Negat No Posit Results*. 6 de julio de 2020;5(8):831-52.
3. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. *J Am Coll Cardiol*. febrero de 2019;73(7):795-806.
4. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 26 de enero de 2021;143(4):326-36.
5. Blair HA. Dapagliflozin: A Review in Symptomatic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. noviembre de 2021;21(6):701-10.
6. Guamán E, Henríquez A. Carga de enfermedad por insuficiencia cardíaca en Ecuador durante el periodo 2014-2018. *noviembre de 2021*;29(2):83-5.
7. Calle Crespo AP, Ojeda Orellana KP. Prevalencia y factores asociados a insuficiencia cardíaca en adultos mayores. Hospital Homero Castanier Crespo, 2015-2019. *Rev Fac Cienc Médicas Univ Cuenca*. 29 de marzo de 2022;39(2):11-9.
8. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC. INEC. Estadísticas Vitales. Registro Estadístico de Defunciones Generales de 2020 [Internet]. Ecuador: INEC; 2021 jun p. 33. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/2021-06-10_Principales_resultados_EDG_2020_final.pdf
9. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC. INEC. Estadísticas de Defunciones Generales en el Ecuador 2019 [Internet]. Ecuador: INEC; 2020 p. 40. Disponible en:

https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2019/Presentacion_EDG%20_2019.pdf

10. Yan Y, Liu B, Du J, Wang J, Jing X, Liu Y, et al. SGLT2i versus ARNI in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* junio de 2021;8(3):2210-9.
11. González-Juanatey JR, Anguita-Sánchez M, Bayes-Genís A, Comín-Colet J, García-Quintana A, Recio-Mayoral A, et al. Vericiguat in heart failure: From scientific evidence to clinical practice. *Rev Clínica Esp Engl Ed.* junio de 2022;222(6):359-69.
12. Dumitru I. Heart Failure [Internet]. Heart Failure. Emedicine.medscape.com. 2022 [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/163062-overview#a4>
13. Ramachandran V. Epidemiology of heart Failure [Internet]. 2022 [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-heart-failure?search=heart%20failure%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
14. Boron W, Boulpaep E. Gasto cardíaco. Fisiología médica [Internet]. Gasto cardíaco. Fisiología médica. 2022 [citado 11 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://fisiologia.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2021/12/UTII-6-Gasto-cardiaco.pdf>
15. Itziar M, Martin M, Romeo P. Insuficiencia cardíaca: diagnóstico, tratamiento y complicaciones. 28 de diciembre de 2022 [citado 11 de febrero de 2023];13(3). Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/insuficiencia-cardiaca-diagnostico-tratamiento-y-complicaciones/>
16. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* febrero de 2021;11(1):263-76.
17. Silva S, Linarez N. Actualización en Insuficiencia Cardíaca: Nuevas Guías Terapéuticas. *Rev Med Hondur* [Internet]. 5 de diciembre de 2019 [citado 11 de febrero de 2023];86(2). Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2018/pdf/Vol86-1-2-2018-17.pdf>
18. Watson J. Heart Failure Classification: Stages of Heart Failure and Their Treatments [Internet]. Heart Failure Classification: Stages of Heart Failure and Their Treatments. 2018

[citado 11 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2018/pdf/Vol86-1-2-2018-17.pdf>

19. Tromp J, Paniagua SMA, Lau ES, Allen NB, Blaha MJ, Gansevoort RT, et al. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *BMJ*. 23 de marzo de 2021;n461.
20. Echevarría B. Insuficiencia cardiaca: tratamiento y seguimiento [Internet]. 2021 [citado 11 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/insuficiencia-cardiaca/>
21. Turgeon RD, Barry AR, Hawkins NM, Ellis UM. Pharmacotherapy for heart failure with reduced ejection fraction and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. abril de 2021;23(4):578-89.
22. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. mayo de 2019;21(5):665-75.
23. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail* [Internet]. octubre de 2022 [citado 27 de noviembre de 2022];15(10). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080>
24. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. enero de 2021;77(3):243-55.
25. Mohebi R, Liu Y, Felker GM, Prescott MF, Ward JH, Piña IL, et al. Heart Failure Duration and Mechanistic Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail*. septiembre de 2022;S1071916422007096.
26. Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Ambrosy AP, et al. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. octubre de 2020;8(10):789-99.
27. Nicolas D, Kerndt C, Reed M. Sacubitril/Valsartan [Internet]. Sacubitril/Valsartan.

National Library of Medicine. 2022 [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507904/>

28. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* octubre de 2020;8(10):800-10.
29. Kim HM, Hwang IC, Choi W, Yoon YE, Cho GY. Combined effects of ARNI and SGLT2 inhibitors in diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Sci Rep.* 16 de noviembre de 2021;11(1):22342.
30. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 1 de enero de 2022;7(1):17-25.
31. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J.* 11 de febrero de 2021;42(6):671-80.
32. Proudfoot C, Studer R, Rajput T, Jindal R, Agrawal R, Corda S, et al. Real-world effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in heart failure: A systematic review. *Int J Cardiol.* mayo de 2021;331:164-71.
33. Tromp J, Ouwerkerk W, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, Van Der Meer P, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* febrero de 2022;10(2):73-84.
34. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* junio de 2018;6(6):489-98.
35. Ambrosy AP, Braunwald E, Morrow DA, DeVore AD, McCague K, Meng X, et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists. *J Am Coll Cardiol.* septiembre de 2020;76(9):1034-48.
36. Böhm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin

Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol.* septiembre de 2021;78(13):1337-48.

37. Januzzi JL, Zannad F, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, et al. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol.* septiembre de 2021;78(13):1321-32.
38. Tsutsui H, Momomura S ichi, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction — Results From the PARALLEL-HF Study —. *Circ J.* 23 de abril de 2021;85(5):584-94.
39. Alsumali A, Djatche LM, Briggs A, Liu R, Diakite I, Patel D, et al. Cost Effectiveness of Vericiguat for the Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Heart Failure Event from a US Medicare Perspective. *PharmacoEconomics.* noviembre de 2021;39(11):1343-54.
40. De Marzo V, Savarese G, Tricarico L, Hassan S, Iacoviello M, Porto I, et al. Network meta-analysis of medical therapy efficacy in more than 90,000 patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Intern Med.* agosto de 2022;292(2):333-49.
41. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, Desai AS, Packer M, Zile MR, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 1 de junio de 2018;3(6):498.
42. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian 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.* marzo de 2019;21(3):337-41.
43. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, Desai AS, Rouleau J, Zile MR, et al. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* noviembre de 2020;22(11):2056-64.
44. 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.* agosto de 2018;264:118-23.
45. Suzuki K, Claggett B, Minamisawa M, Packer M, Zile MR, Rouleau J, et al. Liver function and prognosis, and influence of sacubitril/valsartan in patients with heart failure

with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. septiembre de 2020;22(9):1662-71.

46. Isshiki M, Sakuma I, Hayashino Y, Sumita T, Hara K, Takahashi K, et al. Effects of dapagliflozin on renin-angiotensin-aldosterone system under renin-angiotensin system inhibitor administration. Endocr J. 2020;67(11):1127-38.
47. Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, McMurray JJV, O'Meara E, Packer M, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail. diciembre de 2018;20(12):1701-9.
48. Bhatt AS, Vaduganathan M, Claggett BL, Liu J, Packer M, Desai AS, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs. enalapril on changes in heart failure therapies over time: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail. septiembre de 2021;23(9):1518-24.
49. Mogensen UM, Køber L, Jhund PS, Desai AS, Senni M, Kristensen SL, et al. Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM-HF: Sacubitril/valsartan, uric acid, and heart failure. Eur J Heart Fail. marzo de 2018;20(3):514-22.
50. Gao Y, Xing C, Hao W, Zhao H, Wang L, Luan B, et al. The Impact of Sacubitril/Valsartan on Clinical Treatment and hs-cTnT and NT-ProBNP Serum Levels and the Left Ventricular Function in Patients with Chronic Heart Failure. Int Heart J. 31 de enero de 2020;61(1):1-6.
51. Jain AR, Aggarwal RK, Rao NS, Billa G, Kumar S. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with enalapril in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Results from PARADIGM-HF India sub-study. Indian Heart J. noviembre de 2020;72(6):535-40.
52. Edelmann F, Jaarsma T, Comin-Colet J, Schorr J, Ecochard L, Hussain RI, et al. Rationale and study design of OUTSTEP-HF : a randomised controlled study to assess the effect of sacubitril/valsartan and enalapril on physical activity measured by accelerometry in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. septiembre de 2020;22(9):1724-33.
53. 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): Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events. Eur J Heart Fail. abril de

54. Piepoli MF, Hussain RI, Comin-Colet J, Dosantos R, Ferber P, Jaarsma T, et al. OUTSTEP-HF: randomised controlled trial comparing short-term effects of sacubitril/valsartan versus enalapril on daily physical activity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* enero de 2021;23(1):127-35.
55. Rahhal A, Kasem M, Orabi B, Hamou F, Abuyousef S, Mahfouz A, et al. Effectiveness of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Using Real-World Data: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol.* enero de 2023;48(1):101412.