

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.

Dr. Jonatan Navarro Solano¹ & Dr. Jonathan Poveda Fernández²

1. Médico general. Consultorio privado
2. Médico especialista en Medicina Interna y Cardiología. Hospital San Juan de Dios.

Recibido 03 de setiembre de 2018. Aceptado 27 de noviembre de 2018.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es una de las principales enfermedades a nivel cardíaco debido a su mayor riesgo de mortalidad y de hospitalizaciones por descompensaciones agudas o por presencia de novo de falla cardíaca, por eso en los últimos años se desarrollaron a partir de estudios clínicos randomizados, medicamentos que mejoraran estos eventos, a partir del estudio PARADIGM-HF. Con el surgimiento de sacubitril/valsartan se evaluó su efecto en diferentes escenarios, así el enfoque de este artículo se basa en la revisión de artículos con el objetivo de analizar la importancia de los efectos beneficiosos del sacubitril/valsartan en comparación con enalapril en diferentes análisis y subestudios basado en el estudio PARADIGM-HF, en los cuales se evaluó el impacto del sacubitril/valsartan en diabetes mellitus tipo 2, en la función renal, hipertensión arterial, a nivel de mortalidad y seguridad, a nivel de edad, de hiperkalemia e hiperkalemia severa, en los factores asociados con la falta de cumplimiento durante el período de ejecución antes de la aleatorización y la influencia en el beneficio estimado de sacubitril/valsartan en el ensayo PARADIGM-HF, eficacia de sacubitril/valsartan con dosis metas bajas, tolerabilidad y seguridad en el inicio de sacubitril/valsartan en insuficiencia cardíaca, efectos de sacubitril/valsartan asociado a antagonistas de receptores de mineralocorticoides en la reducción de hiperkalemia, implicaciones en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con los cambios de péptidos natriuréticos, eficacia y seguridad de sacubitril/valsartan en distintos rangos de edades, efecto del fármaco sobre la terapia de fondo utilizada en insuficiencia cardíaca y eficacia e influencia de sacubitril/valsartan en la fracción de eyección y desenlace primario.

Palabras clave: sacubitrilo / valsartan, enalapril, insuficiencia cardíaca, péptidos natriuréticos.

ABSTRACT

Descriptores: sacubitril/valsartan, enalapril, insuficiencia cardíaca, péptidos natriuréticos

Heart failure is one of the main diseases at the cardiac level due to its higher risk of mortality and hospitalizations due to acute decompensation or de novo heart failure, which is why in recent years they were developed from randomized clinical trials. medicines that will improve these events, from there and from the PARADIGM-HF study. From the emergence of sacubitril / valsartan its effect was evaluated in different scenarios, hence the focus of this article was based on the review of articles and with the aim of analyzing the importance of the beneficial effects of sacubitril / valsartan compared to enalapril in different analyzes and substudies from the PARADIGM-HF study, which will evaluate the impact of sacubitril / valsartan in type 2 diabetes mellitus, in renal function, arterial hypertension, in terms of mortality and safety, in terms of age, hyperkalemia and severe hyperkalemia, in the factors associated with non-compliance during the execution period before randomization and the influence on the estimated benefit of sacubitril / valsartan in the PARADIGM-HF trial, efficacy of sacubitril / valsartan with low target doses , tolerability and safety at the onset of sacubitril / valsartan in heart failure, effects of sacubitril / valsartan associated with antag of mineralocorticoid receptors in the reduction of hyperkalemia, implications in the prognosis of patients with heart failure with reduced ejection fraction with changes in natriuretic peptides, efficacy and safety of sacubitril / valsartan in different age ranges, effect of the drug on the background therapy used in heart failure and the efficacy and influence of sacubitril / valsartan on the ejection fraction and primary outcome.

Key words: sacubitril / valsartan, enalapril, heart failure, natriuretic peptides.

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.

Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es una patología que genera una alta mortalidad en los pacientes de mayor edad y con diferentes comorbilidades independientemente de la fracción de eyección que curse el paciente, debido a esto se desarrollaron estudios basados en medicamentos que demostraran beneficios en esta patología, por lo cual surgió un enfoque diferente con respecto a la fisiopatología principalmente de la neprilisina la cual genera degradación de los péptidos natriureticos y no permite la acción beneficiosa de estos. A partir de este punto se desarrolla un nuevo medicamento combinado que inhibe en conjunto la neprilisina y al receptor de angiotensina II. En el estudio PARADIGM-HF se compara este nuevo medicamento llamado sacubitril/valsartan con enalapril y genera resultados positivos en la disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

Con respecto a la fisiología del sistema de péptidos natriureticos, el ANP (péptido natriuretico auricular) es sintetizado como Pre-proANP en las aurículas a partir de la cual se forma proANP donde al ser secretado y por medio de la enzima corina es procesado y genera un péptido N-terminal el cual es inactivo y posterior forma NT-proANP y ANP, en la insuficiencia cardiaca la corina se encuentra disminuido y por ende se elevan los niveles de ANP. Este proceso es generado debido a estiramiento de la pared auricular resultante del aumento del volumen intravascular o presión transmural cardiaca por la angiotensina y endotelina¹. En relación al BNP (péptido natriuretico cerebral) es sintetizado como pre-proBNP en los ventrículos cardiaco, posteriormente se forma proBNP, y por medio de las enzimas corina y furina se libera NT-proBNP y una hormona biológicamente activa BNP, esto es debido al estrés de la pared ventricular. En última instancia el CNP (péptido natriuretico tipo C) es expresado a altas concentraciones a nivel del endotelio vascular. El CNP es sintetizado como pre-proCNP y pasa a formar proCNP y por ultimo genera NT-pro CNP y CNP¹.

La acción de los péptidos natriureticos están mediados por su unión a 3 tipos de receptores, dos funcionales y uno de aclaramiento, los funcionales son el NPR-A (receptor del péptido natriurético tipo A) enlaza tanto ANP y BNP pero con preferencia al ANP¹⁻². El péptido natriuretico tipo C es el ligando para el NPR-B (receptor del péptido natriuretico tipo B), el NPR-C (receptor del péptido natriuretico tipo C) está involucrado con la internalización a nivel celular de los péptidos tipo A, B y C y en el aclaramiento y degradación fisiológica de los péptidos¹. Los péptidos tipo A y B activan la guanilato ciclasa generando una elevación de GMP cíclico intracelular y así producen vasodilatación, disminución de la fibrosis e hipertrofia miocárdica, aumento de la natriuresis y la diuresis. La degradación de los péptidos natriureticos se debe a dos mecanismos principales: 1) un mecanismo fisiológico mediado por el receptor del péptido natriuretico tipo C (NPR-C) y 2) la neprilisina que participa en la degradación de péptidos

en presencia de insuficiencia cardiaca¹. La importancia de los péptidos en la insuficiencia cardiaca se debe a la actividad que ejercen contrarrestando los efectos de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático en relación a los receptores adrenérgicos alfa y beta a nivel cardiaco.

Con respecto a la neprilisina es una enzima unida a la membrana celular encargada de la degradación de sustancias y péptidos vasoactivos endógenos expresado en células. La neprilisina cataliza sustancias y péptidos vasodilatadores entre los cuales se encuentran los péptidos natriureticos tipo A, C y B. Presenta mayor afinidad por péptido natriurético tipo A y tipo C, Angiotensina I y II, y presenta menor afinidad por BNP, endotelina y bradiginina¹⁻³. La inactivación de los péptidos natriureticos por parte de la neprilisina que establece una cripta al involucrar la entrada de péptidos y es capaz de degradarlos sin embargo cataliza en mayor proporción al péptido natriurético tipo A y C y en menor proporción al tipo B. La importancia de la inhibición en la actividad de la neprilisina sobre las sustancias vasoactivas las cuales potencian sus efectos en la insuficiencia cardiaca crónica⁵.

El estudio PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] with ACEI [Angiotensin-Converting– Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) consistía en un ensayo doble ciego, randomizado se asignó al azar 8442 pacientes con insuficiencia cardiaca de clase funcional II, III o IV y una fracción de eyección del 40% o menos para recibir sacubitril/valsartan (a una dosis de 200 mg dos veces al día) o enalapril (a una dosis de 10 mg dos veces al día), además de la terapia recomendada. El desenlace primario consistió en mortalidad por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardiaca, pero el estudio se diseñó para detectar una diferencia en las tasas de mortalidad por causas cardiovasculares. A continuación, se mencionan los criterios tanto de inclusión (cuadro 1) como de exclusión (cuadro 2).

Con respecto a los resultados en mortalidad por causas cardiovasculares y hospitalización por insuficiencia cardiaca en el grupo de sacubitril/valsartan fue un 21,8% y en el grupo de enalapril 26,5%. El total en la mortalidad 13,3% y un 16,5% por causas cardiovasculares respectivamente. Las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca 12,8% con sacubitril/valsartan y un 15,6% con enalapril. Con respecto a la mortalidad por cualquier causa un 17,0% y un 19,8% respectivamente.⁹ Gráfico 1.

En relación con la seguridad con el uso de los fármacos un 12,0% se retiraron del estudio por algún evento adverso entre los cuales fueron hipotensión, hiperkalemia, disfunción renal, tos. En comparación entre sacubitril/valsartan y enalapril que descontinuaron el estudio con respecto a eventos adversos un 10,7% y un 12,3% respectivamente o debido a un empeoramiento renal 0,7% y 1,4%. La hipotensión en comparación entre sacubitril/valsartan y enalapril resulto en un 14,0% y 9,2% respectivamente. Los niveles elevados en

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.
Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández



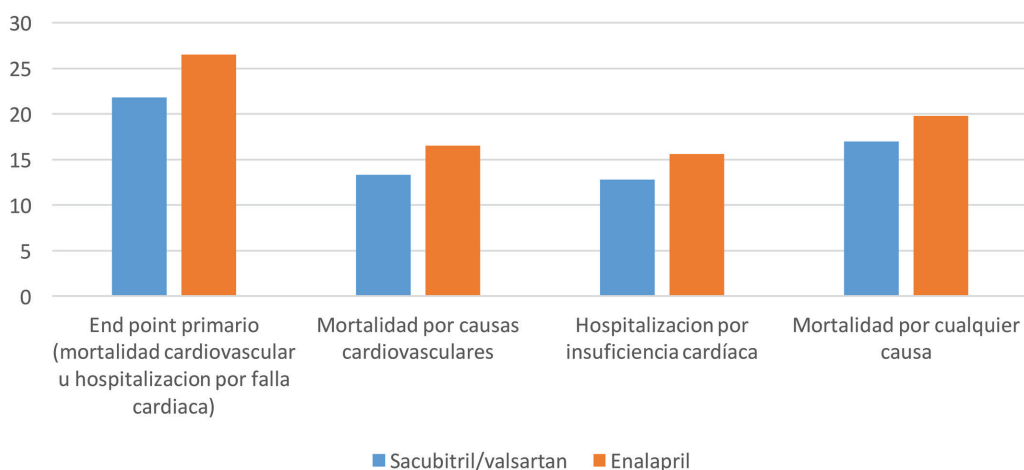


Gráfico 1. Porcentaje en relación a desenlaces primarios y secundarios en el estudio PARADIGM-HF.

Cuadro 1

Criterios de los pacientes para la inclusión al estudio PARADIGM

Edad mayor a 18 años
Clase NYHA II, III, IV
Fracción de eyección de al menos de 40% o menos
Niveles plasmáticos de BNP de 150 pg/ml, pro bnp de 600 pg/ml
Paciente hospitalizado por insuficiencia cardíaca bnp 100 pg/ml y pro bnp mayor a 400 pg/ml
Pacientes que usaban IECAS o ARA II por al menos 4 semanas
Tratamiento óptimo de un beta bloqueador y enalapril 10 mg al día

Cuadro 2

Criterios de los pacientes para la exclusión al estudio PARADIGM

Hipotensión sintomática
Presión arterial sistólica menor a 100 mmHg
Tasa de filtración glomerular estimada menor a 30 ml/min/1,73 m ²
Niveles de potasio mayor a 5,2mmol/L

creatinina un 3,3% y un 4,5% respectivamente. En hiperkalemia un 16,1% y un 17,3% respectivamente.⁹

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de sacubitril/valsartan:

En relación a la farmacocinética sacubitril/valsartan se disocia y se convierte adicionalmente por esterasas al inhibidor activo de la neprilisina LbQ657. Entre un 52% a 68% de sacubitril se excreta en la orina y 37% a 48% en las heces, en ambos casos principalmente como LbQ657, en el caso de valsartan el 86% de sus metabolitos se excretan en las heces. Valsartán, sacubitril y LbQ657 tienen media vida media de eliminación de 9,9, 1,4 y 11,5 horas, respectivamente. Aproximadamente 94% a 97% de valsartán, sacubitrilo y LbQ657 están unidos a proteínas plasmáticas⁶⁻⁷. Con respecto a la farmacodinamia

del sacubitril se metaboliza in vivo a la entidad activa LbQ657 que inhibe la neprilisina, una metaloproteasa que es parcialmente responsable de la degradación de los péptidos vasoactivos, incluyendo los péptidos natriuréticos A,B y C y bradiquinina, entre otros péptidos⁷⁻⁸.

Subestudios y análisis a partir del PARADIGH-HF:

Posterior a los resultados beneficiosos que mostro el PARADIGM-HF en relación con la disminución en mortalidad por causas cardiovasculares y hospitalización por insuficiencia cardíaca, a partir de ese estudio se realizaron subestudios y análisis sobre el efecto de sacubitril/valsartan en presión arterial sistólica, función renal, diabetes mellitus tipo 2, hiperkalemia, en el adulto mayor, mortalidad, entre otros.

Efecto y seguridad del sacubitril/valsartan en mortalidad:

En base al PARADIGM-HF la mortalidad en el grupo de sacubitril/valsartan fue un 17,0% en comparación con enalapril un 19,8%, las características basales de los pacientes en mortalidad por insuficiencia cardíaca, por causas cardiovasculares y por cualquier causa y muerte súbita. Cuadro 3. Del 80% de la muertes en total, por causas cardiovasculares en el

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.

Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández

Cuadro 3

Características basales de los pacientes en mortalidad por insuficiencia cardíaca, muertes súbita, por causas cardiovasculares y por cualquier causa

edad promedio entre 65 y 70 años
fracción de eyección un promedio entre un 27% y un 30%
mayores porcentajes en cardiomiopatía isquémica
niveles muy elevados de NT Pro bnp
clase funcional NYHA II
hipertensión arterial
diabetes mellitus tipo 2
fibrilación atrial
infarto miocardio
hospitalización por falla cardíaca
uso de tratamiento diuréticos, beta bloqueadores, antagonistas de receptores de mineralocorticoides y en menor porcentaje terapia de resincronización e implantación de dispositivos

grupo de sacubitril/valsartan un 13.8% y en el grupo enalapril un 16.5%, un 14,8% en general a muertes no cardiovasculares, en el cual un 2,8% corresponden al grupo de sacubitril/valsartan y un 2,5% en el grupo de enalapril. Con respecto a mortalidad por causas específicas de acuerdo al tratamiento utilizado, la mayoría de las muertes fueron súbitas un 44,8% y relacionados a insuficiencia cardíaca un 26,5%. De estas muertes un 33,2% experimentaron hospitalización previo a muerte, sin embargo se demostró una reducción con sacubitril /valsartan en comparación con enalapril en relación al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.⁹

En un análisis sobre el riesgo de progresión clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca con el uso de sacubitril/valsartan en comparación con enalapril se evaluó el efecto de ambos fármacos sobre el deterioro clínico en estos pacientes. Se analizaron siete condiciones¹³. Cuadro 4

Con respecto a los resultados menos pacientes tratados con sacubitril/valsartan en comparación con enalapril necesitaron intensificación del tratamiento médico por insuficiencia cardíaca o visitas al departamento de emergencias por empeoramiento de insuficiencia cardíaca, menos pacientes fueron evaluados y tratados en el servicio de emergencias por descompensación de insuficiencia cardíaca pero dados de alta sin ingreso hospitalario en el grupo de sacubitril/

valsartan en comparación con el grupo de enalapril. En el departamento de urgencias el grupo de sacubitril/valsartan tuvo una tasa de visitas de 30% menos que el grupo de enalapril. Pocos pacientes fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca, por causa cardiovascular o por cualquier causa en grupo de sacubitril/valsartan en comparación con enalapril. También se demostró menos probabilidad de hospitalización en una ocasión o en varias ocasiones con sacubitril/valsartan en comparación con enalapril¹³. Gráfico 2.

Con respecto a hospitalizaciones por cualquier causa se demostró con sacubitril/valsartan un 15,6% menos en comparación con enalapril, 16,0% menos hospitalizaciones por causas cardiovasculares y un 23,0% menos admisiones por insuficiencia cardíaca en comparación con enalapril. En el grupo de sacubitril/valsartan un 18% menos de estancia en la unidad de cuidados intensivo y un 31% de menos probabilidad de recibir agentes inotrópicos y un 22% menos probabilidad de recibir un dispositivo implantable¹³.

Factores asociados con la falta de cumplimiento durante el Período de ejecución antes de la aleatorización.

Durante el periodo de ejecución antes de la aleatorización en el estudio PARADIGM-HF, los factores en los pacientes

Cuadro 4

Características en progresión clínica en insuficiencia cardíaca

empeoramiento de la clase funcional NYHA
empeoramiento en el cuestionario de cardiomiopatía de la ciudad de Kansas (score KCCQ)
incremento en la dosis de diurético
empeoramiento de la insuficiencia cardíaca requiriendo hospitalización
uso de intervenciones en insuficiencia cardíaca avanzada
cambios en los biomarcadores por lesión cardíaca, estrés en pared ventricular
efectos por la inhibición de la neprilisina

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.

Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández



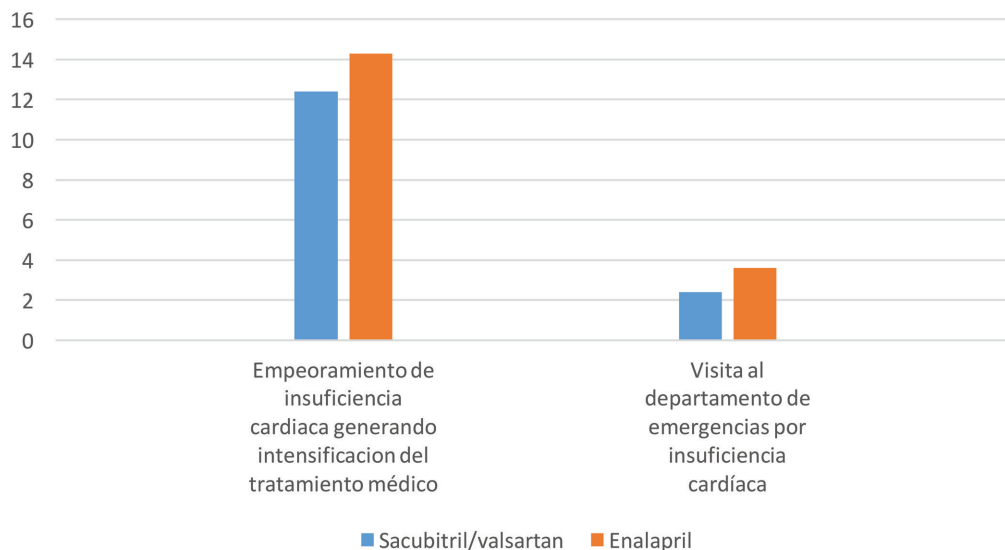


Gráfico 2. Resultados empeoramiento clínico y visita al departamento de emergencias.

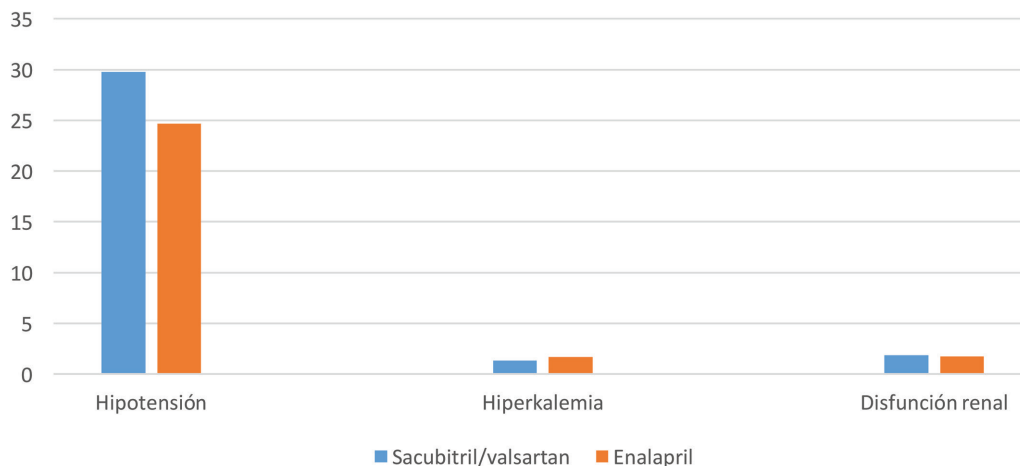


Gráfico 3. Eventos adversos asociados a la discontinuación del tratamiento durante el estudio PARADIGM-HF.

que discontinuaron el estudio antes de la aleatorización, pertenecían al continente europeo, asociado a mayor edad, sexo femenino, síntomas severos de insuficiencia cardíaca, datos de isquemia cardíaca, presión arterial sistólica disminuida, tasa de filtración glomerular estimada disminuida, niveles elevados de péptidos natriuréticos, y alta frecuencia del uso de terapia de resincronización cardíaca y del dispositivo implantable cardioversión/desfibrilador¹⁴. Los predictores de abandono durante el período de rodaje fueron presión arterial disminuida, niveles elevados de péptidos natriureticos, tasa de filtración glomerular estimada disminuida¹⁴. El uso de sacubitril/valsartan en comparación con enalapril en relación a la interrupción del estudio antes de la asignación de la aleatorización, en la fase de ejecución. Los eventos adversos en los pacientes que discontinuaron el tratamiento se

encuentran la hipotensión, la hiperkalemia y empeoramiento de la función renal. Gráfico 3.

El efecto de sacubitril/valsartan en la función renal:

En el PARADIGM-HF dentro de las características basales de los pacientes cursaron con una media en la tasa de filtración glomerular de 67 ml/min/1,73 m² y un 36% con insuficiencia renal crónica⁹.

Se documentó una disminución de 0,14 ml/min/1,73m² en el grupo de enalapril y un 0,11 ml/min/1,73m² en el grupo de sacubitril/valsartan, por lo cual se evidenció un efecto similar entre ambos grupos de tratamientos al no aumentar la disfunción renal en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, también se demostró con sacubitril/valsartan una reducción en la progresión de la tasa de

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.
Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández



Cuadro 5

Utilización de sacubitril/valsartan en las diferentes etapas de enfermedad renal crónica en base a la tasa de filtración glomerular

Estadio 1 TFG MAYOR A 90 ML/1,73, M	Estadio 2	Estadio 3 A	Estadio 3 B	Estadio 4	Estadio 5
No requiere ajuste de dosis Iniciar dosis medias (49/51 mg cada 12 horas) Hasta dosis máximas	No requiere ajuste de dosis Iniciar dosis medias (49/51 mg cada 12 horas) Hasta dosis máximas	Ajuste de dosis Iniciar con dosis mínimas	Ajuste de dosis Iniciar con dosis mínimas	No utilizar	No utilizar

filtración glomerular estimada y una reducción en el riesgo del desenlace primario en pacientes con o sin enfermedad renal crónica en comparación con enalapril¹⁵.

Los niveles elevados de creatinina/albumina estuvieron asociados a mayor mortalidad cardiovascular y de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en ambos tratamientos. El efecto de sacubitril/valsartan sobre el desenlace primario del estudio PARADIGM-HF no se modificó en relación al estado de albuminuria al igual que en mortalidad por causas cardiovasculares y mortalidad por todas las causas. A pesar del incremento de relación creatinina/albumina en un 0.30 mg/mmol con el sacubitril/valsartan en comparación con el enalapril, este aumento fue temprano y estable durante el curso del tiempo del estudio, y principalmente impulsado por un cambio a la microalbuminuria¹⁶. En insuficiencia renal leve, moderada o grave la concentración máxima de LQB657 aumentaron, pero no los de valsartan, lo que sugiere la necesidad de una dosis inicial más baja en pacientes con insuficiencia renal. En relación con el uso de sacubitril/valsartan en las diferentes etapas de insuficiencia renal. Cuadro 5.

Efecto del sacubitril/valsartan en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

En el PARADIGM-HF los pacientes cursaron con un 35% de diabetes mellitus tipo 2 y un 65% sin diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2, el cual un 26% de pacientes cursaban con hemoglobina glicosilada menor a 6%, un 26% del total cursaban entre 6% y menos de 6,5% y un 13% del total cursaban mayor a 6,5%⁹. La presencia de diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de sacubitril/valsartan fue un 34,7% y un 34,6% en el grupo de enalapril. Con respecto a la frecuencia en el desenlace primario y mortalidad por todas las causas fue menor en pacientes con hemoglobina glicosiladas normales. En el grupo de pacientes con prediabetes el riesgo de desenlace primario fue significativamente mayor y un riesgo más alto en pacientes con diabetes no diagnosticado y con diabetes conocida, por ende en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca que en aquellos que no cursan con la enfermedad¹⁷.

El efecto de sacubitril/valsartan en pacientes normoglicémicos, prediabetes y diabetes tipo 2 demostró reducir el desenlace primario en comparación con enalapril. En las

diferentes categorías del estado glicémico se demostró la superioridad de sacubitril/valsartan¹⁷. Los eventos adversos como la disfunción renal y la hiperkalemia fueron los eventos más frecuentes en pacientes con diabetes mellitus comparados con pacientes normoglicémicos en el grupo de enalapril, sin embargo, estos eventos fueron menos comunes en el grupo de sacubitril/valsartan en todas las categorías de hemoglobina glicosilada. En conclusión el uso de sacubitril/valsartan beneficia a pacientes independientemente de su estado glicémico¹⁷.

En otro análisis sobre el uso de sacubitril/valsartan y enalapril en pacientes diabéticos aproximadamente 3 778 de los pacientes con una media de hemoglobina glicosilada de 7,4% y un seguimiento de tres años. En el primer año se demostró una disminución de hemoglobina glicosilada en el grupo de sacubitril/valsartan de un 0,26% en comparación de un 0,16% en el grupo de enalapril. Con respecto a los niveles de hemoglobina glicosilada y el seguimiento por tres años en cada tratamiento en el grupo de sacubitril/valsartan y en el grupo de enalapril.¹⁸⁻¹⁹. Gráfico 4.

El porcentaje de los pacientes que iniciaron insulina en el grupo de sacubitril/valsartan fue un 7% y en el grupo de enalapril un 10%, también se demostró una reducción en el uso de antihiperlipemiantes orales con sacubitril/valsartan¹⁸.

En relación a los mecanismos propuestos en el mejoramiento del control glicémico con sacubitril/valsartan al inhibir la neprilisina aumenta los niveles de péptidos natriureticos y como consecuencia aumenta la sensibilidad de insulina, el metabolismo de la insulina, aumenta la capacidad de oxidación muscular, aumenta los niveles de bradicinina, aumenta la sensibilidad de insulina, aumento de análogos GLP-1 efecto antihiperlipemiente, aumento del GMP cíclico en musculo esquelético la cual produce vasodilatación, disminuye la actividad de dpp4 aumentando la función de la célula beta. El bloqueo del receptor AT1 de la angiotensina II aumenta la sensibilidad a la insulina²⁰.

Efecto a nivel de presión arterial:

El efecto de sacubitril/valsartan por cuatro meses sobre los niveles de la presión arterial sistólica en los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, se dividieron los pacientes de acuerdo a los niveles de presión arterial sistólica en cinco categorías, menor a 110mmHg,

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.
Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández



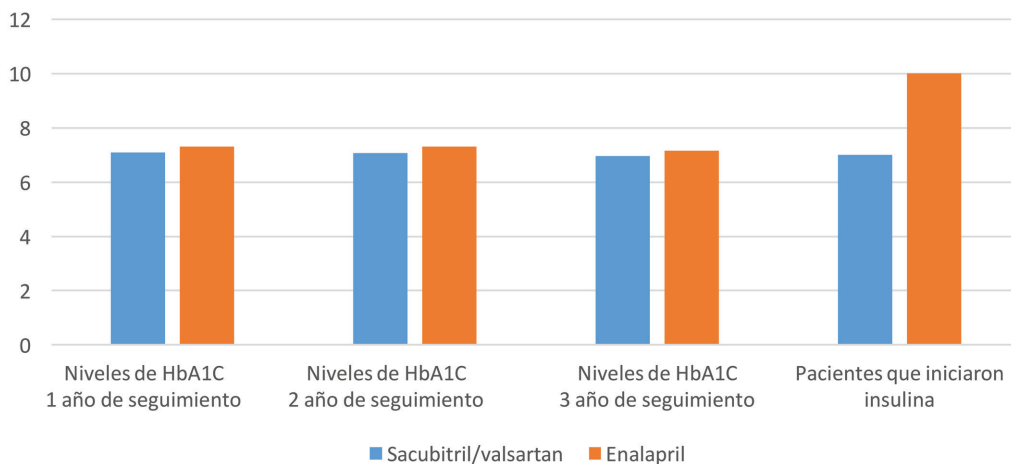


Gráfico 4. El efecto de sacubitril/valsartan y enalapril en los niveles de HbA1C en pacientes diabéticos.

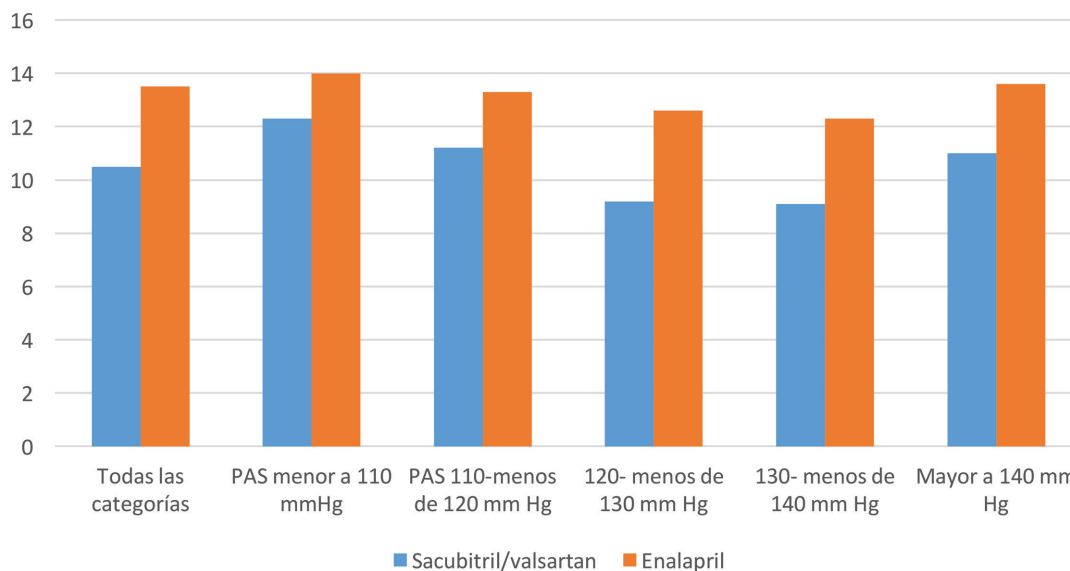


Gráfico 5. Resultados en desenlace primario con sacubitril/valsartan en comparación con enalapril en las diferentes categorías en presión arterial sistólica.

entre 110 mmHg y menor a 120 mmHg, entre 120 mmHg y menor a 130 mmHg, entre 130 mmHg y menor a 140 mmHg y mayor a 140 mmHg y se determinó la relación en los desenlaces primarios y la presión arterial sistólica. Los valores de presión arterial sistólica a los cuatro meses en el grupo de sacubitril/valsartan presentaron reducciones de 4 a 6 mmHg en comparación con enalapril²¹.

Los resultados entre los desenlaces cardiovasculares y las categorías de presión arterial sistólica demostraron que el riesgo fue menor en los distintos desenlaces cardiovasculares en las categorías en las presiones arteriales sistólicas elevadas. El riesgo de mortalidad en todas las causas, por causas cardiovasculares y hospitalizaciones por falla cardíaca fue mayor en pacientes con presiones arteriales sistólicas muy disminuidas²¹. En las distintas categorías de presiones arteriales se

demonstró un beneficio en los desenlaces cardiovasculares por parte del sacubitril/valsartan en comparación con enalapril. Se presentaron mayores eventos de desenlaces en mortalidad (cardiovasculares y por todas las causas) y de hospitalización por insuficiencia cardíaca con mayor frecuencia en las categorías de presiones arteriales sistólicas más bajas²¹.

En relación a la seguridad del tratamiento asignado en las distintas categorías de presiones arteriales sistólicas el evento adverso de mayor frecuencia fue la hipotensión sintomática²¹. Con respecto a la reducción de la dosis o discontinuación del tratamiento fue más frecuente con sacubitril/valsartan en presiones arteriales con valores más bajas²¹.

En base a los resultados del desenlace primario en las distintas categorías de la presión arterial con el uso de sacubitril/valsartan y enalapril.²¹ Gráfico 5.

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.
Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández



Eficacia de sacubitril/valsartan en comparación con enalapril con dosis metas bajas

En el subanálisis el 43% en el grupo de enalapril y el 42% en el grupo de sacubitril/valsartan demostró una reducción de la dosis en cualquier momento de la aleatorización del estudio. Las variables que influyeron en la reducción de la dosis fueron la edad, empeoramiento en la clase funcional, elevación de los niveles de creatinina y de péptidos natriureticos. Los predictores de la reducción de dosis se encuentran altos niveles de creatinina, elevación de NT-Pro bnp, elevación de la frecuencia cardiaca, edad avanzada y disminución en la presión arterial sistólica. La titulación de la dosis debido a hipotensión e hiperkalemia fue mayor en los pacientes del grupo de sacubitril/valsartan en comparación con el enalapril. Cualquier reducción de la dosis, independientemente de la asignación del tratamiento, se asoció con un mayor riesgo subsiguiente del evento primario, sin embargo en el grupo de sacubitril/valsartan se demostraron menores eventos en relación a desenlaces primarios comparado con enalapril²².

Las causas por las cuales se realizó la reducción y titulación de la dosis en los grupos de tratamiento fueron principalmente la hipotensión, tos, hiperkalemia y disfunción renal²² Gráfico 6. El desenlace primario fue menor en pacientes que utilizaron dosis mayores en comparación con cualquier reducción de la dosis. Con respecto a los eventos primarios antes y después de la reducción de la dosis del fármaco se mostró beneficio de sacubitril/valsartan y se demostró mayores beneficios con sacubitril/valsartan en comparación con enalapril con dosis máximas, dosis medias y menores al 50% de la dosis²². En relación a la administración de dosis más bajas y desenlaces primarios fueron menores en el grupo de sacubitril/valsartan en comparación con dosis menores de enalapril²².

Iniciación de sacubitril/valsartán en la insuficiencia cardíaca: resultados de TITRATION, una comparación aleatorizada doble ciego de dos regímenes de uptitration

En este análisis se evaluó la seguridad y tolerabilidad del inicio y titulación de sacubitril/valsartan en dosis desde 50mg dos veces al día hasta 200 mg dos veces al día en un tiempo de 3 y 6 semanas en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida²³.

El tratamiento se inició con un período corto, abierto, de 5 días durante los cuales los pacientes recibieron sacubitril/valsartan a una dosis de 24/26 mg dos veces al día. Los pacientes que utilizaban un enalapril se suspendía y 36 horas posteriores se iniciaba con sacubitril/valsartan, los pacientes ingresaban a la siguiente etapa de acuerdo con los criterios de inclusión como niveles de potasio menores a 5,4 mmol/L, tasa de filtración glomerular estimada mayor a 30 ml/min/1.73m², hipotensión no sintomática, niveles de presión arterial sistólica mayor a 95 mmHg. Esto fue seguido por doble aleatorización por 3 semanas denominado como régimen condensado con dosis 100 mg al día y 3 semanas después se titulaba la dosis a 400 mg al día, y por 6 semanas denominado régimen conservativo se iniciaba con dosis de 50 mg al día, 3 semanas posterior se titulaba a dosis de 200 mg al día y luego a 400 mg al día.²³

Dentro del estudio se evaluó dos objetivos principales, la tolerabilidad en los dos regímenes en cuanto al inicio y titulación de la dosis por parte del fármaco, y fue evaluado en base al número de pacientes que experimentaban eventos adversos como la hipotensión, la hiperkalemia, y disfunción renal. El segundo objetivo se evaluó el éxito del tratamiento definido con el número de pacientes que lograban mantener dosis de 200 mg dos veces al día sin interrupción de la dosis o

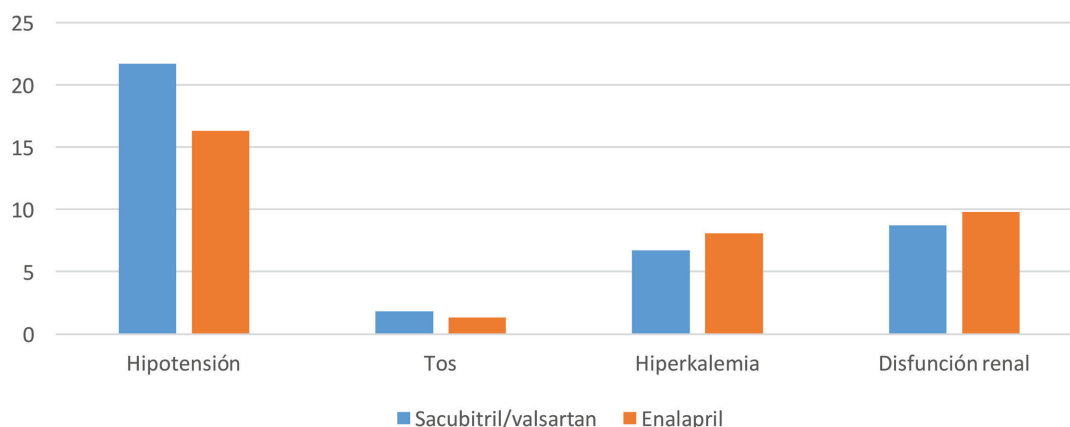


Gráfico 6. Causas de la reducción y titulación de dosis de sacubitril/valsartan y de enalapril.

sin disminución de la dosis por las 12 semanas de seguimiento y lograban la tolerabilidad los pacientes en dosis utilizadas a 200 mg dos veces al día por al menos 2 semanas sin interrupción de las dosis²³.

En base a los resultados se tamizaron 681 pacientes de los cuales 540 entraron al rodaje por 5 días y 538 recibieron al menos una dosis de 50 mg de sacubitril/valsartan, 429 pacientes lograron terminar el estudio tomando el medicamento. Con respecto a la tolerabilidad con los dos regímenes en relación con los eventos adversos como la hipotensión, disfunción renal y la hiperkalemia.²³ Gráfico 7.

Efecto de sacubitril/valsartan en la hiperkalemia e hiperkalemia severa:

En el subestudio en relación al efecto de sacubitril/valsartan en comparación con enalapril al desarrollo de hiperkalemia e hiperkalemia severa durante el tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoide, el cual

se utiliza en el tratamiento crónico de insuficiencia cardiaca como tercera línea en pacientes que cursen sintomáticos en conjunto con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y un beta bloqueador. Sin embargo los eventos adversos del antagonista de receptor de mineralocorticoide principalmente la hiperkalemia en especial en los pacientes con insuficiencia renal crónica. En el estudio PARADIGM-HF el uso de los antagonista de receptores de mineralocorticoides en el grupo de sacubitril/valsartan fue un 54,2% y un 57,0% en el grupo de enalapril²⁴.

Con respecto a los resultados se demostró menor frecuencia de hiperkalemia con sacubitril/valsartan con o sin uso de antagonistas de receptores de mineralocorticoides, al igual que en hiperkalemia severa con el uso de sacubitril/valsartan, en comparación con enalapril²⁴. Gráfico 8.

Esto sugiere que el uso de sacubitril/valsartan junto al antagonista de receptores de mineralocorticoide podría atenuar el incremento de los niveles de potasio, por consiguiente

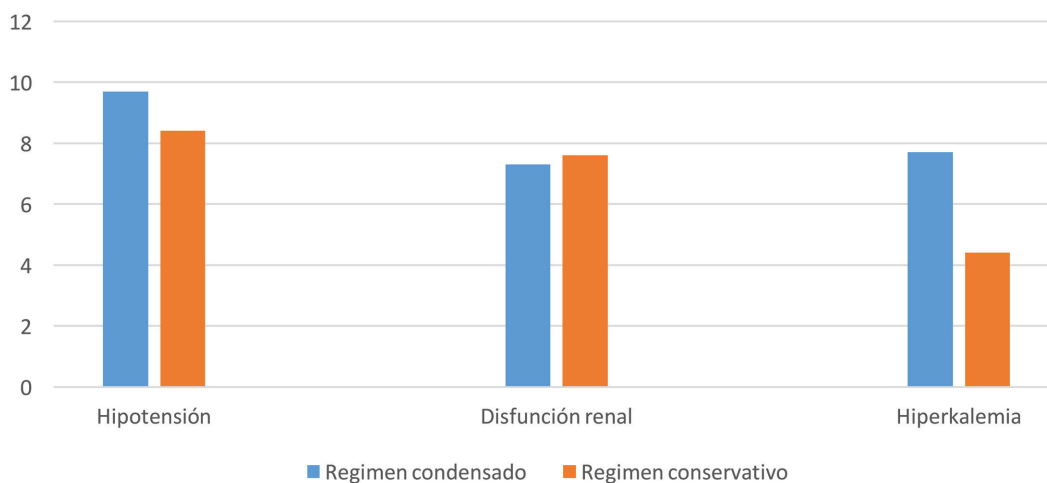


Gráfico 7. Tolerabilidad de sacubitril/valsartan con regimen condensado y conservativo en relacion a eventos adversos.

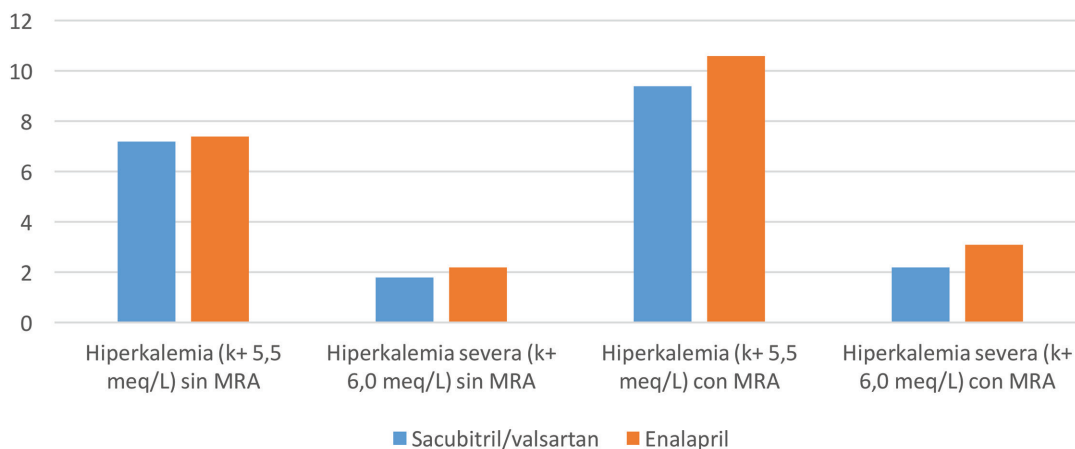


Gráfico 8. Efecto sacubitril/valsartan y enalapril en hiperkalemia e hiperkalemia severa con y sin el uso de antagonista de mineralocorticoide.

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.
Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández



las frecuencias del aumento de niveles de potasio es más común con la combinación de enalapril junto al MRA, esto indica que el uso de sacubitril/valsartan puede aumentar la seguridad y la tolerabilidad del antagonista de receptor de aldosterona en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida²⁴.

Implicaciones en el pronóstico en relación con los cambios de péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida.

En el análisis el objetivo fue valorar la relación entre la disminución de los niveles de NT Pro bnp y la disminución del desenlace primario, los niveles de NT-Pro bnp se midieron en 2 080 pacientes, en el cual 1 292 cursaron con niveles basales mayores a 1 000 pg/ml y fueron reevaluados en el primer mes y al octavo mes. Los pacientes fueron agrupados en cuatro categorías con respecto a los niveles basales de NT-Pro bnp y los niveles después de un mes de la aleatorización. Entre los cuales se encontraban alto-alto (NT-pro bnp basal y al mes de aleatorización mayor a 1 000 pg/ml), alto-bajo (NT-pro bnp basal mayor a 1 000 pg/ml y al mes de aleatorización menor a 1 000 pg/ml).²⁵

En base a los resultados los niveles de NT-Pro bnp mayores a 1 000 pg/ml se logró disminuir un 24% los niveles NT Pro bnp a menos de 1 000 pg/ml. En el mes después de la aleatorización se presentaron niveles más bajos de NT Pro bnp en el grupo de sacubitril/valsartan en comparación con enalapril, aproximadamente a las 6 semanas posteriores se evidenció una reducción significativa en el NT-Pro bnp. El porcentaje de disminución de los niveles de NT Pro bnp con sacubitril/valsartan fue de un 31% en comparación de un 17% con enalapril. A los 8 meses de aleatorización se mantuvieron disminuidos en el grupo de sacubitril/valsartan un 74% y un 59% en el grupo de enalapril.²⁵

En relación al riesgo del desenlace primario y los cambios en los niveles de NT-Pro bnp con el uso de sacubitril/valsartan y enalapril en las distintas categorías basadas en los valores

de los péptidos natriuréticos.²⁵ Gráfico 9. En pacientes tratados con sacubitril/valsartan el riesgo del desenlace primario fue menor 56% menor en los niveles de NT Pro bnp menores a 1 000pg/ml en comparación con enalapril en el cual el riesgo de desenlace primario fue un 62%.²⁵

Los cambios en los valores basales de NT-proBNP hasta el primer mes fueron un predictor altamente significativo de los eventos primarios posteriores para los pacientes en ambos grupos de tratamiento, pero evidente en el grupo de sacubitril/valsartan. Con respecto al tratamiento con sacubitril/valsartan en relación a los niveles de BNP, lo esperable es que aumenten a lo largo del tiempo con el tratamiento. Ya que el NT Pro bnp no es sustrato de la neprilisina.²⁵

Eficacia y seguridad de sacubitril/valsartan según edad.

En el estudio los pacientes se dividieron en cuatro categorías de edad: menor a 55 años, entre 55-64 años, entre 65-74 años y mayores a 75 años. El objetivo primario fue evaluar el efecto de sacubitril/valsartan en el desenlace primario para cada categoría de edad, al igual que la tolerancia y la seguridad al fármaco. En general 8399 de los pacientes en el estudio cursaban con edades entre 18-96 años con una media de edad de 64 años.²⁶ En base a los resultados en relación al desenlace primario y el uso del tratamiento en las distintas categorías de edad.²⁶ Gráfico 10.

Con respecto a mortalidad por causas cardiovasculares en el grupo de enalapril fue relativamente alta en la categoría de edad más joven (menor a 55 años). En el resto de los pacientes, la tasa aumentó conforme aumentaba la edad y en el grupo de sacubitril/valsartan el efecto fue constante en las distintas categorías. La hospitalización por insuficiencia cardiaca no demostró mucha variación en el grupo de enalapril en las categorías de edad y en el grupo de sacubitril/valsartan demostró beneficio en todas las categorías. En mortalidad por todas las causas demostró un leve aumento en pacientes menores a 55 años, sin embargo en las demás categorías se incrementó el porcentaje con el aumento de edad y

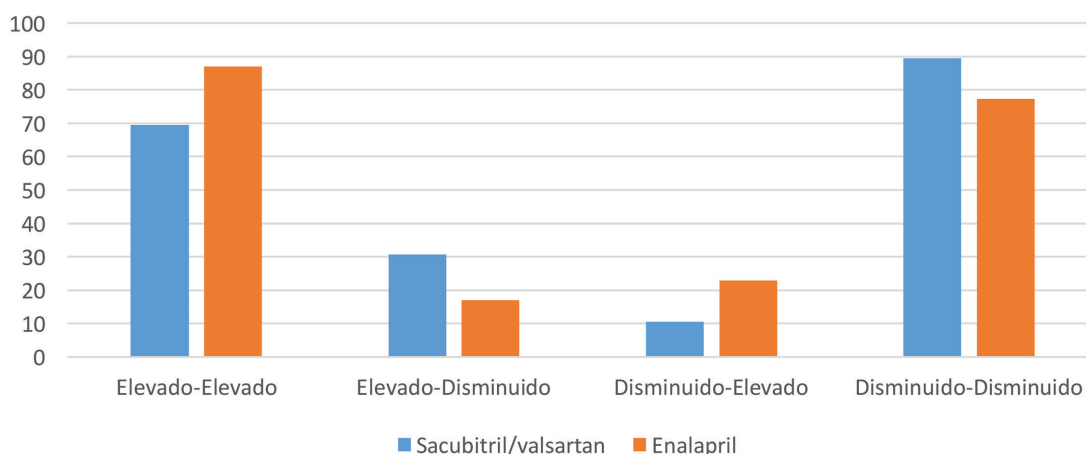


Gráfico 9. Riesgo del desenlace primario y los cambios entre los niveles de NT-Pro bnp con sacubitril/valsartan y enalapril.

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.
Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández



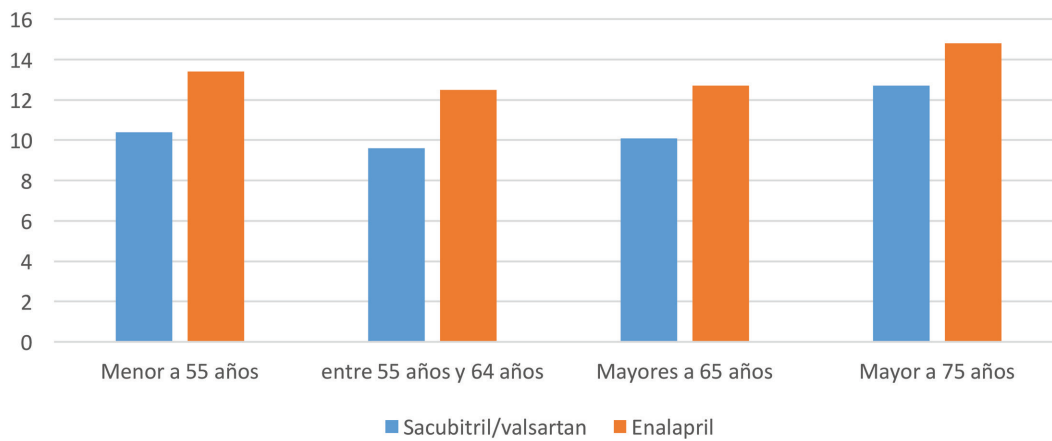


Gráfico 10. Relación en desenlace primario y uso de sacubitril/valsartan y enalapril en distintas categorías de edad.

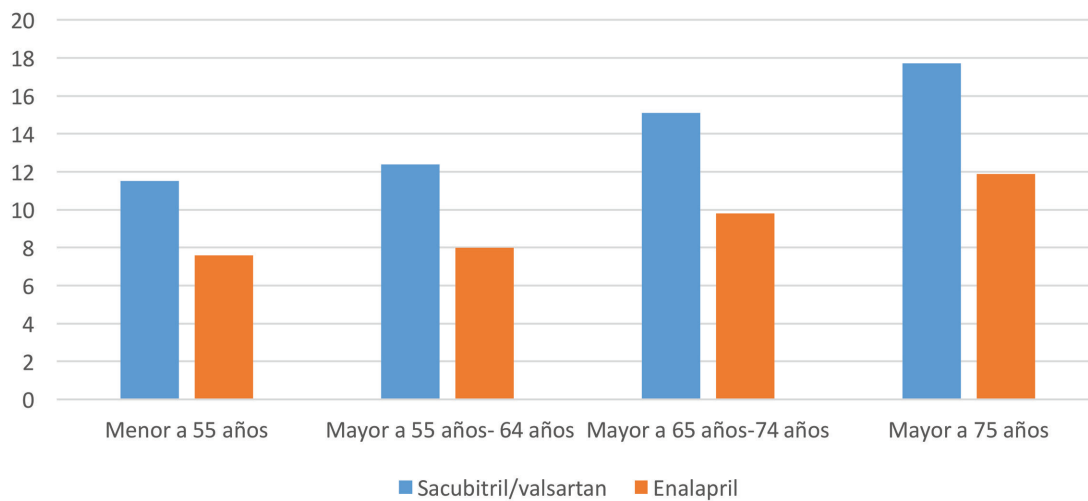


Gráfico 11. Hipotensión en las distintas categorías de edades con sacubitril/valsartan y enalapril.

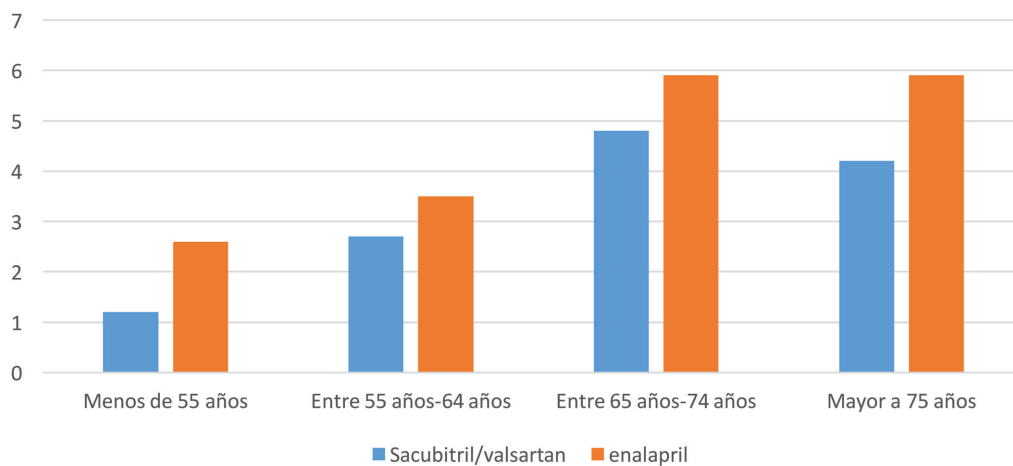


Gráfico 12. Disfunción renal con sacubitril/valsartan y enalapril en las distintas categorías de edades.

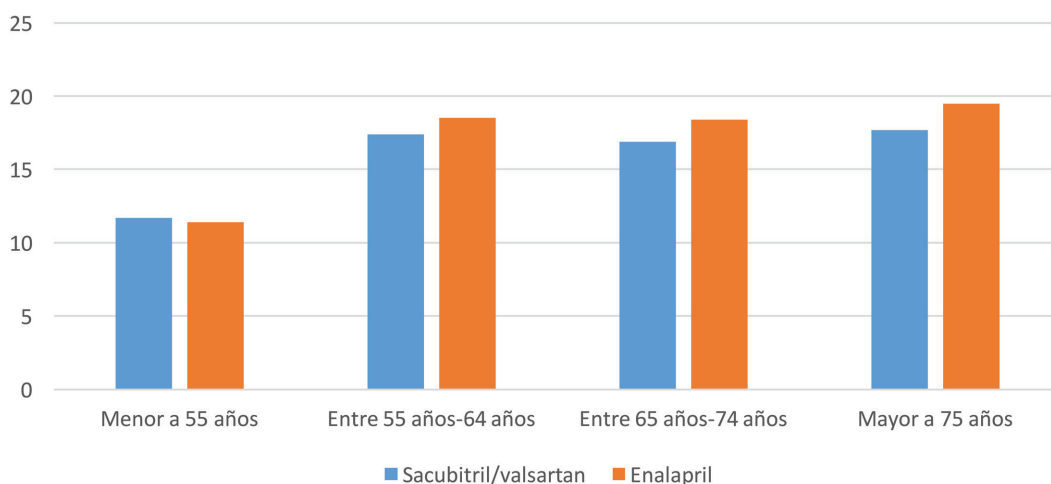


Gráfico 13. Hiperkalemia con sacubitril/valsartan y enalapril en las distintas categorías de edades.

con el uso de sacubitril/valsartan mostro el mismo efecto en todas las categorías.²⁶

Con respecto a los eventos secundarios fueron comunes en las distintas categorías con el uso del tratamiento asignado, hipotensión, disfunción renal e hiperkalemia.²⁶ gráfico 11, 12 y 13.

Efecto del sacubitril/valsartan sobre la terapia de fondo en la insuficiencia cardiaca

El efecto del sacubitril/valsartan en comparación a enalapril en las terapias de base utilizadas en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida en relación al desenlace primario y mortalidad por causas cardiovasculares, se analizaron varios subgrupos de terapias que incluyeron el uso y no uso de diuréticos, uso y no uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides, dispositivos implantables, uso del beta bloqueador ya sea menos del 50% o mayor al 50% de la dosis. Se evaluó el efecto de sacubitril/valsartan en pacientes que habían sido sometidos a revascularización previamente.²⁷

En el estudio PARADIGM-HF un 80% de los pacientes utilizaron un diurético, un 93% un beta bloqueador y en estos un 47% utilizaron dosis mayores al 50% de la dosis recomendada, un 56% utilizan un antagonista del receptor de mineralocorticoide, un 15% utilizan un dispositivo implantable y un 31% cursaron con revascularización.²⁷

Con respecto a los resultados en relación al desenlace primario y las terapias en la insuficiencia cardiaca, la utilización del diurético y no utilización del diurético, utilización y la no utilización de antagonistas de receptores de mineralocorticoides con sacubitril/valsartan y enalapril, la utilización de un dispositivo implantable, la no utilización de un implantable y la utilización del beta bloqueador con menos del 50% y mayor del 50% de la dosis, sometido y no sometidos a revascularización.²⁷ Gráfico 14.

En conclusión el efecto beneficioso de sacubitril/valsartan fue mayor en comparación con enalapril independientemente del tratamiento de base que se utiliza para los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.²⁷

Influencia de la fracción de eyección sobre los desenlaces y la eficacia de sacubitril/valsartan en insuficiencia cardiaca fracción de eyección reducida

En el estudio se evaluó la relación entre la fracción de eyección, el desenlace primario y a la vez la efectividad de sacubitril/valsartan a través de la fracción de eyección en el ventrículo izquierdo.²⁸

Los pacientes con distintos valores en la fracción de eyección se agruparon en cinco categorías, menor a 17,5%, mayor a 17,5% y menor a 22,5%, entre mayores a 22,5% y menor a 27,5%, entre mayor a 27,5% y menor a 32,5%, y mayor a 32,5%. También se valoró los factores en cada categoría de fracción de eyección entre ellos la edad, clase funcional, hipertensión arterial, diabetes, antecedente de hospitalización por insuficiencia cardiaca.²⁸ Con respecto a los resultados en base al riesgo de los desenlaces cardiovasculares en las distintas categorías de fracción de eyección.²⁸ Gráfico 15.

Con el uso del sacubitril/valsartan se demostró mayor beneficio en la efectividad en relación con la fracción de eyección con porcentajes del menos de 40% en el desenlace primario, en mortalidad por causas cardiovasculares, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y en mortalidad por todas las causas en comparación con el uso de enalapril. Con respecto a porcentajes mayores o fracción de eyección preservada se valorara en el estudio PARAGON-HF que se encuentra en curso.²⁸

Con respecto al estudio de la influencia de sacubitril/valsartan después de 30 días de readmisión hospitalaria por falla cardiaca, en base a los resultados se demostró las tasas de

Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades.
Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández



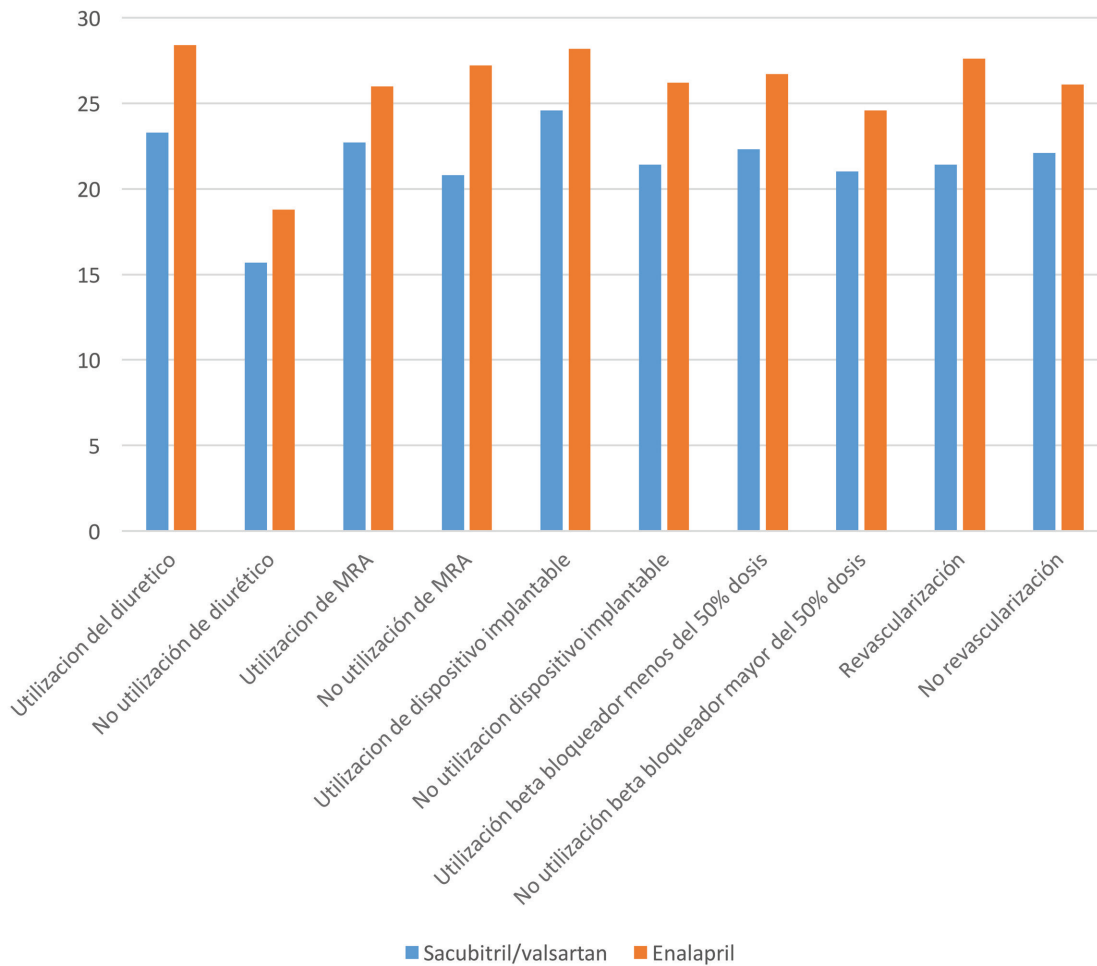


Gráfico 14. Relación en desenlace primario y el uso de de terapia de fondo en la insuficiencia cardiaca con el uso de sacubitril/valsartan y enalapril.

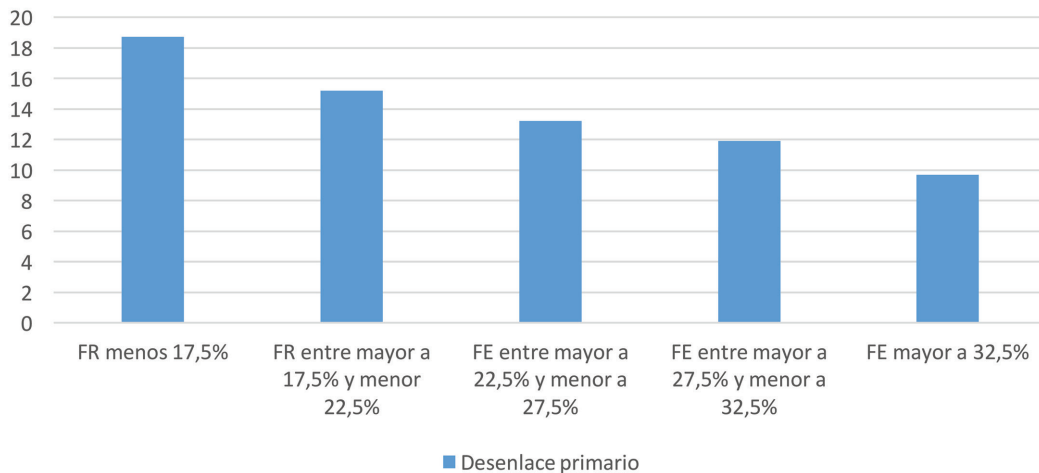


Gráfico 15. Resultados al riesgo de desenlace primario en distintas categorías de la fracción de eyección.

reingreso por cualquier causa a los 30 días fueron del 17.8% en sujetos asignados por sacubitril/valsartan y del 21.0% asignados a enalapril. Las tasas de reingreso por descompensación de insuficiencia cardiaca a los 30 días también fueron menores a pacientes asignados a sacubitril/valsartan 9.7% y un 13.4% con enalapril.²⁹

Con respecto a las conclusiones en base a la revisión del presente artículo, el uso de sacubitril/valsartan en diferentes escenarios asociados a comorbilidades en los pacientes con insuficiencia cardiaca pueden cursar como son diabetes mellitus, enfermedad renal crónica e hipertensión arterial principalmente se demostró un beneficio, y sobre puntualizaciones del medicamento también mostro mayores beneficios a dosis bajas aunque lo ideal es siempre mantener dosis optimas, en relación a eventos adversos con mayor presencia de hipotensión arterial sin embargo se generaron beneficios en relación a mortalidad y hospitalizaciones de insuficiencia cardiaca. De ahí la importancia de conocer todos estos efectos pleiotropicos de sacubitril/valsartan sobre varias vías y mecanismos, y por lo tanto es muy probable que este medicamento genere mayores detalles en base a beneficios a partir de estudios realizados en otros escenarios como por ejemplo en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (estudio PARAGÓN).

REFERENCIAS

- Rubattu S, Triposkiadis F. Resetting the neurohormonal balance in heart failure (HF): the relevance of the natriuretic peptide (NP) system to the clinical management of patients with HF. *Heart Fail Rev.* 2017; 22:279-288.
- Pascual D, Casademont J, Lobosc J, Piñera P, Bayés A, J. Ordóñez-Llanosay, González J. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp.* 2016.
- D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini F, Perlini S, and Michele Senni M. Nephilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19:710-717.
- Bayes A, Morant N, Lupón J. Nephilysin and Natriuretic Peptide Regulation in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2016; 13:151-7.
- Bayes A, Barallat J, Richards A. A Test in Context: Nephilysin Function, Inhibition, and Biomarker. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:639-53.
- Scott A. Hubers, MD; Nancy J. Brown. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Nephilysin Inhibition. *Circulation.* 2016;133:1115-1124.
- Ayalasomayajula S, Langenickel T, Pal P, Boggarapu S, Sunkara G. Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor-Nephilysin Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2017. doi: 10.1007/s40262-017-0543-3.
- Khder Y, Shi V, McMurray J, Lefkowitz M. Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:133-165.
- McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A et al. Angiotensin-Nephilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- Desai A, McMurray, Packer M, Swedberg K, Rouleau J, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-nephilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015; 36:1990-7.
- Eve Blair. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. *N Engl J Med.* 2015; 373:23.
- Packer M, McMurray J, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, et al. Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation.* 2015; 131:54-61.
- Okumura N, Jhund P, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, Rouleau J et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting. *Circulation* 2016;133:2254-2262.
- Desai A, Solomon S, Claggett B, McMurray J, Rouleau J, Swedberg K, et al. Factors Associated With Noncompletion During the Run-In Period Before Randomization and Influence on the Estimated Benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9(6).
- Damman K, Andersen K, Belohlavek J, Lefkowitz M, Rouleau J, Solomon S et al. Angiotensin receptor nephilysin inhibition and renal function and in heart failure: results from PARADIGM-HF. *European Heart Journal* (2015) 36 (Abstract Supplement), 545.
- Gori M, Senni M, Claggett B, Rouleau J, Swedberg K, Zile M, et al. Effect of LCZ696 on urinary albumin excretion and relation to outcomes in patients with heart failure. *European Heart Journal* (2015) 36 (Abstract Supplement), 545.
- Kristensen S, Preiss D, Jhund P, Squire I, Cardoso J, Merkely B et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(1).
- Seferovic J, Claggett B, Seidelmann S, Seely E, Packer M, Zile M et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5:333-340.
- Seferovic J, Seidelmann S, Claggett B, Packer M, Zile M, Jean Rouleau, et al. INFLUENCE OF SACUBITRIL/VALSARTAN ON GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION. *JACC* 2017; 69:11.
- Giamouzis G, Butler J. Glycaemic control in heart failure: a PARADIGM shift for patients with concomitant diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017. Doi: 10.1016/S2213-8587(17)30089-X.
- Böhm M, Young R, Jhund P, Solomon S, Gong J, Lefkowitz M et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017; 38:1132-1143.
- Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18:1228-1234.
- Senni M, McMurray J, Wachter R, McIntyre H, Reyes A, Majercak I et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18:1193-1202.
- Desai A, Vardeny O, Claggett B, McMurray J, Packer M, Karl Swedberg K, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure



With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2017; 2:79-85.

25. Zile M, Claggett B, Prescott M, McMurray J, Packer M, Rouleau J, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425–36.
26. Jhund P, Fu M, Bayram E, Chen C, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitrilvalsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2015; 36:2576-84.
27. Okumura N, Jhund P, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, Rouleau J, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. *Circ Heart Fail.* 2016;9.
28. Solomon S, Claggett B, Desai A, Packer M, Zile M, Swedberg K et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9.
29. Desai A, Claggett B, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan(LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:241-248.