

Remodelación inversa del miocardio y reducción de marcadores inflamatorios en pacientes con insuficiencia cardíaca tratada con sacubitrilo/valsartán

Rafael Porcile¹, María T. Zúñiga Infantas², Ricardo Levín³, Gabriel Pérez Baztarrica⁴,
Flavio Salvaggio⁵, Livio A. Botbol⁶

Resumen

Objetivo. Evaluar la evolución de la clase funcional (CF), marcadores de inflamación y función ventricular izquierda en pacientes con miocardiopatía de etiología variada y deterioro severo de la función sistólica luego de seis meses de tratamiento con sacubitrilo/valsartán (S/V).

Métodos. Pacientes con fracción de eyección (FE) $\leq 40\%$, CF II-IV según NYHA, medicados con S/V y que se encontraban en tratamiento farmacológico instaurado al menos por 3 meses. Se tituló S/V a dosis máxima tolerada junto con beta bloqueantes y antagonistas de los mineralocorticoides. Se realizaron ecocardiograma con medición de FE por método de Simpson's biplano, dosaje de proteína C reactiva (PCR), eritrosedimentación (ES) y un test de caminata de 6 minutos (TC6M) al inicio y a los 6 meses. Se aplicó la prueba estadística *T student* y la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk.

Resultados. Se incluyeron 18 pacientes. El promedio de dosis de S/V fue de 275 mg. Se observó una disminución del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) a los 6 meses de 64,54 a 61,41 mm; $p=0,05$ (3,128; 0,29 a 6,285; IC 95%). El diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI) disminuyó de 51,20 a 43,69 mm; $p=0,002$ (7,511; 3,292 a 11,730; IC 95%). La FE aumentó de 27,78 a 38,94%; $p=0,003$ (11,167; 18,081 a 4,252; IC 95%). Los pacientes mejoraron su CF a los 6 meses; $p=0,001$ (1,111; 0,821 a 1,401; IC 95%). El TC6M aumentó a los 6 meses de 332,22 a 495,00 metros; $p=0,001$ (162,778; 201,01 a 124,455; IC 95%). También disminuyeron significativamente los niveles de PCR, ES y el números de internaciones.

Conclusión. En nuestra población, S/V detuvo la remodelación ventricular generando mejoría de la FE, con reducción de la inflamación sistémica y mejoría en la CF. Estos resultados (prometedores de nuestra pequeña muestra) requieren una nueva evaluación (confirmación) a través de estudios más grandes con períodos de seguimiento más prolongados.

Insuf Card 2018;13(3): 104-109

Palabras clave: Sacubitrilo/valsartán - Remodelado reverso - Test de caminata de 6 minutos - Fracción de eyección - PCR

¹ Médico cardiólogo universitario. Jefe Departamento Cardiología. Hospital Universitario. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina. Director de la Carrera Universitaria de especialista en Cardiología. Facultad de Medicina. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina. Director de la Maestría en Cardiología. Facultad de Medicina. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

² Médica cardióloga. Coordinadora de Sección Insuficiencia Cardíaca. Departamento de Cardiología. Hospital Universitario. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

³ Médico cardiólogo. Coordinador Unidad de Cardiología Crítica. Departamento de Cardiología. Hospital Universitario. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

⁴ Médico cardiólogo. Director de Residencia. Departamento de Cardiología. Hospital Universitario. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

⁵ Médico cardiólogo. Sub Jefe del Departamento de Cardiología. Hospital Universitario. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

⁶ Médico. Vicedecano de la Facultad de Medicina. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Buenos Aires. República Argentina.

Institución: Departamento de Cardiología y Cátedra de Fisiología. Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Universidad Abierta Interamericana. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Rafael Porcile.
Portela 2975 (CP: 1437). Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
Tel: (054) 1149187561. E-mail: rafael.porcile@uaisalud.com.ar

Recibido: 02/06/2018
Aceptado: 13/08/2018

Summary

Reverse myocardial remodeling and reduction of inflammatory markers in patients with heart failure treated with sacubitril/valsartan

Objective. To evaluate functional class (FC), markers of inflammation and left ventricular function in patients with myocardial pathology of varied etiology and severe deterioration of systolic function after six months of treatment with sacubitril/valsartan (S/V).

Methods. Patients with ejection fraction (EF) $\leq 40\%$ NYHA FC II-IV medicated with S/V and who are in pharmacological treatment established for at least 3 months. It was titled S/V at maximum tolerated dose together with beta-blockers and mineralocorticoid antagonists. We were made echocardiogram with EF measurement by Simpson's biplane method, C-reactive protein (CRP) dose, erythrocyte sedimentation (ES) and a 6-minute walk test (6MWT) at baseline and at 6 months of treatment with S/V. The student's T test and the Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk normality test were applied.

Results. We included 18 patients. The mean dose was of S/V 275 mg. A decrease in left ventricular diastolic diameter (LVDD) was observed at 6 months from 64.54 to 61.41 mm; $p=0.05$ (3.128, 0.29 to 6.285, 95% CI). The left ventricular systolic diameter (LVSD) decreased from 51.20 to 43.69 mm; $p=0.002$ (7.511, 3.292 to 11.730, 95% CI). The EF increased from 27.78 to 38.94%; $p=0.003$ (11.167; 18.081 to 4.252; 95% CI). The patients improved their FC at 6 months; $p=0.001$ (1.111, 0.821 to 1.401, 95% CI). The 6MWT increased after 6 months from 332.22 to 495.00 meters; $p=0.001$ (162.778; 201.01 to 124.455; 95% CI). Also, the levels of CRP, ES and numbers of hospitalizations decreased significantly.

Conclusion. In our population, S/V stopped the ventricular remodeling generating improvement of the EF, with reduction of systemic inflammation and improvement in FC. Promising results from our small sample that requires confirmation larger studies with longer follow-up periods.

Keywords: Sacubitril/valsartan - Reverse remodeling - 6-minute walking test - Ejection fraction improvement - CRP

Resumo

Remodelamento reverso do miocárdio e redução de marcadores inflamatórios em pacientes com insuficiência cardíaca tratados com sacubitrilo/valsartan

Objetivo. Avaliar a evolução da classe funcional (CF), marcadores de inflamação e função ventricular esquerda em pacientes com miocardiopatia de etiologia variada e grave deterioração da função sistólica após seis meses de tratamento com sacubitrilo/valsartan (S/V).

Métodos. Pacientes com fração de ejeção (FE) $\leq 40\%$, CF II-IV de acordo com a NYHA, medicados com S/V e que estão em tratamento farmacológico estabelecido há pelo menos 3 meses. Foi intitulado S/V na dose máxima tolerada juntamente com beta-bloqueadores e antagonistas mineralocorticoides. Se realizaram ecocardiograma com a medida da FE pelo método biplano de Simpson, dose de proteína C reativa (PCR), eritrosedimentação (ES) e teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) no início e aos 6 meses de tratamento com S/V. O teste t de Student e o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram aplicados.

Resultados. Nós incluímos 18 pacientes. A dose média foi de S/V 275 mg. Observou-se diminuição do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) aos 6 meses de 64,54 para 61,41 mm; $p=0,05$ (3,128, 0,29 a 6,285, IC 95%). O diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) diminuiu de 51,20 para 43,69 mm; $p=0,002$ (7,511, 3,292 a 11,730, IC 95%). A FE aumentou de 27,78 para 38,94%; $p=0,003$ (11,167; 18,081 a 4,252; IC 95%). Os pacientes melhoraram sua CF aos 6 meses; $p=0,001$ (1,111, 0,821 a 1,401, IC 95%). O TC6M aumentou após 6 meses, de 332,22 para 495,00 metros; $p=0,001$ (162,778; 201,01 a 124,455; IC 95%). Além disso, os níveis de PCR, ES e número de hospitalizações diminuíram significativamente.

Conclusão. Em nossa população, a S/V interrompeu o remodelamento ventricular gerando melhora da FE, com redução da inflamação sistêmica e melhora da CF. Estes resultados promissores da nossa pequena amostra exige uma confirmação através de estudos maiores com períodos de acompanhamento mais longos.

Palavras-chave: Sacubitrilo/valsartan - Remodelação reversa - Teste de caminhada de 6 minutos - Melhora da fração de ejeção - PCR

Introducción

Desde la última década del siglo pasado, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) presentó como concepto rector el control de los mecanismos fisiopatológicos pseudocompensadores. De algunos años a esta parte, han surgido estrategias complementarias que apuntalan los mecanismos compensadores de la IC mediados por el guanosina 3,5-monofosfato *cíclico* (GMPc) y en particular basado en los mecanismos endocrinos natriuréticos. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un componente clave para el tratamiento de la IC con fracción de eyección (FE) deteriorada^{1,2}. Una estrategia adicional correspondería a la regulación de los péptidos natriuréticos circulantes³. La inhibición de la neprilisina aumenta los niveles endógenos de péptidos vasoactivos, incluyendo los péptidos natriuréticos, bradiquinina y adrenomodulina. Los estudios en animales han demostrado que el tratamiento con sacubitrilo/valsartán (S/V) en comparación con solo valsartán se asocia con un aumento estadísticamente significativo en la FE y una tendencia hacia un remodelado inverso.⁴ Asimismo, la cuantificación de la FE se ha identificado como un indicador independiente de mortalidad o de hospitalización, por cada 5 puntos de reducción se asocia a un aumento del 9% en mortalidad y/o hospitalización por descompensación de IC²⁻⁵. En este estudio se planteó evaluar los efectos del S/V en pacientes con IC avanzada sobre parámetros de remodelado reverso, FE, clase funcional (CF) según *New York Heart Association* (NYHA) y marcadores de inflamación.

Material y métodos

Entre enero y diciembre del 2017 evaluamos a todos los pacientes del Programa de IC del Departamento de Cardiología de la Universidad Abierta Interamericana tratados en ese período con S/V.

Criterios de inclusión

Pacientes externados luego de ser internados por IC estadios C y D, edad mayor de 18 años, FE $\leq 40\%$, CF II-IV de la NYHA candidatos a S/V y que se encuentren en tratamiento farmacológico instaurado como mínimo por 3 meses, con máxima dosis toleradas de beta bloqueantes (BB) y antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM).

Criterios de exclusión

Hipotensión sintomática y/o presión arterial sistólica < 90 mm Hg, creatinina $> 2,2$ mg/dL, potasio sérico $> 5,5$ mmol/L, hipersensibilidad a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), a antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) y S/V, terapia

de resincronización cardíaca.

Se realizaron dosaje en sangre de proteína C reactiva (PCR) y eritrosedimentación y *test* de caminata de 6 minutos (TC6M) al inicio y a los 6 meses de tratamiento con S/V.

Se realizó también ecocardiograma Doppler cardíaco color con un operador (único) con un equipo Philips HDI 5000 con segunda armónica y se repitió durante el período de seguimiento con el mismo operador. La FE se calculó con el método de Simpson's biplano. El inicio y la titulación de S/V se realizó luego de 36 horas de suspendido el IECA, para minimizar el riesgo de angioedema. La titulación se puede realizar de manera conservadora o agresiva, en la cual se puede llegar a dosis óptimas de 200 mg en dos tomas diarias. Se realizó en un plan de 3 a 6 semanas y esta elección dependió de la tolerancia previa del paciente a IECA, CF y presión arterial sistólica del paciente⁶⁻⁸.

Se analizaron dos parámetros relacionados con la capacidad de ejercicio, la CF y TC6M pre y post tratamiento. La creatinina en plasma fue medida por el método de detección ultravioleta en modo isocrático por cromatografía líquida de alta resolución.

Todos los análisis de datos se completaron con *SPSS software* (V 24.0). Las variables continuas fueron presentadas como media y desvío estándar (DE), y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Se aplicó la prueba estadística *T student* y la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk. El nivel de significancia para todos los resultados se estableció como $p < 0,05$.

Resultados

Del total de 24 pacientes del Programa de Insuficiencia Cardíaca del Departamento de Cardiología y Cátedra de Fisiología del Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana, se evaluaron 18 pacientes sintomáticos por disnea (CF II-IV, NYHA) con el diagnóstico de miocardiopatía dilatada con FE deteriorada ($\leq 40\%$). Se excluyeron 6 pacientes por datos incompletos en el seguimiento. Se tituló S/V a dosis máxima tolerada junto con BB y ARM. El 78% fue de sexo masculino con un promedio de edad de 58/56 (35-79) años de etiología variada: cardiotoxicidad (11,12%), alcohólica (5,56%), autoinmune (5,56%), familiar (11,11%), idiopática (11,11%), isquémico necrótica (27,78%), miocarditis (11,11%), taquicardiomiopatía (11,11%) y valvular (5,56%), con antecedentes cardiovasculares de hipertensión arterial (88,89%), fibrilación auricular (61,11%), diabetes mellitus tipo 2 (38,89%), tabaquismo (38,89%), infarto agudo de miocardio (33,33%), insuficiencia renal crónica no dialítica (27,78%), accidente cerebrovascular (16,67%), cardiodesfibrilador implantable (7,78%), quimioterapia (11,11%), hipotiroidismo (22,22%), marcapasos implantado (22,22%), cirugía de revascularización mio-

cárdica (11,11%), reemplazo valvular (5,56%) y anemia (5,56%). Promedio de dosis de S/V de 275 mg. El 100% de los pacientes recibían eplerenone a dosis promedio de 37,5 mg y BB a máxima dosis tolerada. Dos pacientes requirieron ajustes con furosemida vía oral ambulatoria. Todos los pacientes fueron sometidos al Programa de Seguimiento semanal por el equipo de IC.

Clase funcional y reinternaciones

Las diferencias en términos de CF con S/V mostraron una significativa mejoría de CF II (N=2,44) a CF I (N=1,33), a los 6 meses de tratamiento $p=0,001$ (1,111; 0,821 a 1,401; IC: 95%) DE de 0,58 y una media de error estándar de 0,137. Las medias de los metros caminados en el TC6M en promedio aumentaron de 332,22 a 495,00 metros a los 6 meses de tratamiento con una $p=0,001$ (162.778; 201,01 a 124455; IC 95%), DE 77,054 y media de error estándar 18,64. El número de internaciones de los pacientes antes y después del tratamiento, en promedio, disminuyeron de 4 veces a ninguna vez (N=0,44) a los 6 meses de tratamiento con p de significancia (bilateral): $p=0,001$ (3,55; 2.848 a 4,263; IC 95%), DE 423 y media de error estándar de 0,336 (Figura 1).

Creatininemia

Los dosajes de creatinina plasmática bajaron de 1,17 a 1,14 mg/dL, con $p=0,727$ (0,0283; 0,1399 a 0,196; IC 95%) a los 6 meses de tratamiento. Se concluye que no existe deterioro de la función renal tras 6 meses de instaurado el tratamiento con S/V.

Marcadores de inflamación

Los tiempos de eritrosedimentación antes y después del tratamiento, en promedio bajaron de 95,11 a 34,22, mm/hora con $p=0,001$ (60,889; 40,635 a 81,143; IC 95%), asimismo la PCR en promedio disminuyó el valor de 2,78 a 1,44 mg/dL a los 6 meses de tratamiento, $p=0,001$ (1,339; 0,632 a 2,046; IC 95%) (Figura 2).

Remodelado ventricular

El ecocardiograma fue realizado por un solo operador experimentado al inicio y a los 6 meses de tratamiento con S/V. Los resultados demostraron que en promedio disminuyeron el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) de 64,54 a 61,41 mm; $p=0,05$ (3,128; 0,29 a 6,285; IC 95%) y el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI) de 51,20 a 43,69 mm; $p=0,002$ (7,511; 3,292 a 11,730; IC 95%) a los 6 meses de tratamiento.

Aumentaron los valores promedios de FE de 27,78 a 38,94%; $p=0,003$ (11,167; 18,081 a 4,252; IC95%); asimismo no se observó diferencias significativas en el valor de fracción de acortamiento de 21,28 a 24,22%; $p=0,212$ (2,94; 7,731 a 1,842; IC 95%) a los 6 meses (Tabla 1).

Discusión

La IC se caracteriza a nivel del miocardio por remodelación y disfunción ventricular, y clínicamente, por fallo de la bomba y muerte súbita. Por lo tanto, la re-

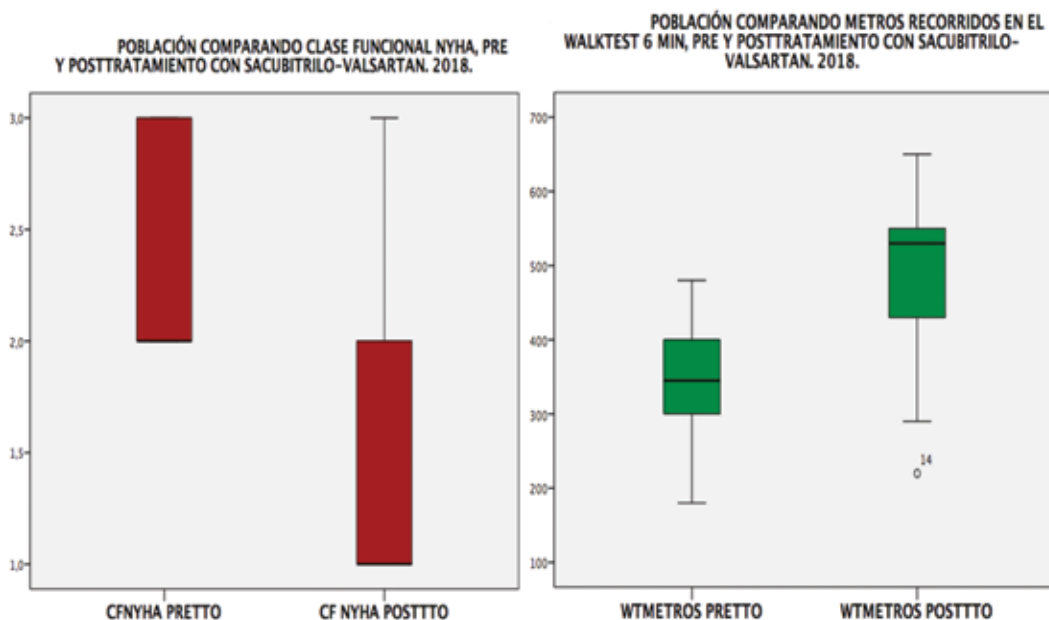


Figura 1, Variación de clase funcional y test de caminata de seis minutos a los seis meses de tratamiento, CF: clase funcional, NYHA: New York Heart Association, Pretto: pre tratamiento, Posttto: post tratamiento, WalkTest 6 min: WT: test de la caminata de 6 minutos.

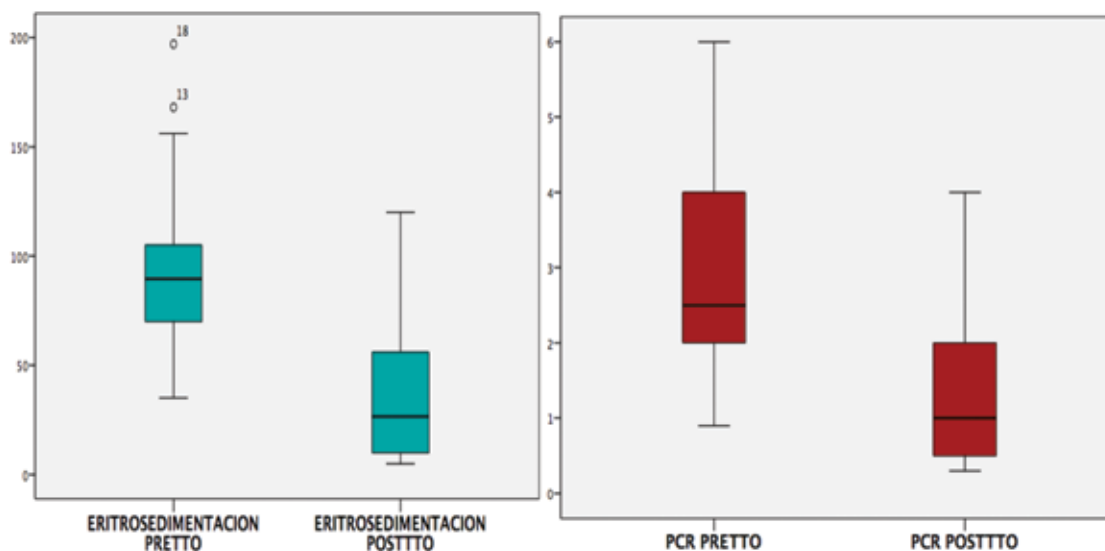


Figura 2, Variación de marcadores de inflamación de eritrosedimentación y proteína C reactiva (PCR) pre y post 6 meses de tratamiento, Pretto: pre tratamiento, Posttto: post tratamiento.

modelación del ventrículo izquierdo (VI) es reconocido como un objetivo terapéutico, independientemente de la causa.

El tratamiento médico para pacientes con IC y FE deteriorada con BB, IECA/ARA II y ARM demostraron reducir el volumen del VI con una mejora en función sistólica, un fenómeno conocido como remodelación reversa (RR). Diversos estudios demostraron que la RR se relacionó con un pronóstico favorable en pacientes con IC⁹⁻¹¹.

Uno de los últimos fármacos incorporados en el tratamiento de pacientes con IC fue el SV, que demostró mejorar la supervivencia y disminuir las hospitalizaciones en comparación con enalapril¹².

Aunque los mecanismos fisiológicos de acción de S/V están bien descritos, es poca la evidencia sobre sus efectos sobre la remodelación del VI y su FE^{13,14}. En animales, ha demostrado que el tratamiento con S/V comparado a valsartán solo se asoció a un aumento significativo en la FEVI y una tendencia hacia la remodelación reversa⁴.

Uno de los pocos estudios en humanos hasta la fecha sobre RR con S/V, demostró mejorar significativamente la FEVI y reducir dimensiones del VI¹⁵.

Los resultados obtenidos en nuestro grupo de pacientes son resultante de múltiples factores confluente;

entre estos determinantes y más allá del tratamiento farmacológico con S/V, todos nuestro pacientes estaban subscriptos a un programa institucional de IC; a estos controles se sumaron intervenciones multidisciplinares (nutricionales, neumonológicas, hematológicas, nefrológica y endocrinas). La tasa de RR es contundente desde el punto de vista estadístico, pero son varias las limitaciones de esta experiencia, el tamaño pequeño de la muestra y la falta de un grupo de comparación con aquellos en tratamiento médico óptimo; sin embargo, todos los pacientes con S/V se optimizaron en tratamiento médico óptimo por un mínimo de 6 meses, sugiriendo que las mejorías observadas fueron probablemente atribuibles a dicho fármaco asociado a BB y ARM. Aun así, creemos en el enorme valor del cambio paradigmático que representa el sostén farmacológico de los mecanismos compensadores en IC, sumado a la clásica limitación de los pseudocompensadores.

Este es el primer estudio hasta la fecha que describe reducción de marcadores de inflamación en pacientes tratados con S/V. La PCR y eritrosedimentación son marcadores de estados pro-inflamatorio; siendo, además, una determinación sencilla, económica y rutinaria en la práctica clínica diaria. En el caso de la IC, éstos pueden ser de utilidad para establecer un pronóstico, al menos cualitativo, de los pacientes y, por tanto, ser una

Tabla 1. Seguimiento ecocardiográfico

	Inicial	6 Meses	P
Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo	64,54 mm	61,41 mm	0,05
Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo	51,20 mm	43,69 mm	0,002
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	27,78%	38,94%	0,003

herramienta más para tomar decisiones sobre nuestros pacientes debido a que los niveles séricos elevados en pacientes con IC se asocian a mayor mortalidad hospitalaria y/o reinternaciones⁸⁻¹⁶.

Conclusión

En nuestro grupo de pacientes la estrategia terapéutica emprendida mejoró la clase funcional, redujo el estado inflamatorio y detuvo la remodelación ventricular. Estos resultados (alentadores) requieren confirmaciones en cohortes prospectivas más grandes con un seguimiento más prolongado.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240.
2. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(13):1476-1488.
3. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013;15(9):1062-73.
4. Suematsu Y, Jing W, Nunes A, et al. LCZ696 (Sacubitril/valsartan), an Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor, Attenuates Cardiac Hypertrophy, Fibrosis and Vasculopathy in a Rat Model of Chronic Kidney Disease. *J Card Fail* 2018;24(4):266-275.
5. Sekaran N, Crowley A, de Souza FR, et al. The Role for Cardiovascular Remodeling in Cardiovascular Outcomes. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19(5):23.
6. Fryer R, Segreti J, Banfor, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *Br J Pharmacol* 2008;153(5):947-55.
7. Packer M, McMurray J, Desai A, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131(1):54-61.
8. Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005 6;112(10):1428-34.
9. Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T, et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and β blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;107(7):1065-70.
10. Frigerio M, Roubina E. Drugs for left ventricular remodeling in heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):10L-18L.
11. Ciccoira M, Zanolla L, Rossi A. Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 304-310.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS. Investigators P-H and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
13. Cagide A. Evolución del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 2015;10(1): 49-55.
14. Fairman EB. Entre la evidencia, las guías y el sentido común. Derivaciones prácticas del estudio PARADIGM HF. *Insuf Card* 2017; 12(3): 121-126.
15. Almufleh A, Marbach J, Chih S, Stadnick E, Davies R, Liu P. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis* 2017;7(6):108-113.
16. Feldman A, Haller J, DeKosky S. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigation. *JAMA* 2016; 315:25.