



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, octubre del 2022

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Dennis Lucía Hernández Córdoba, con C.C. No. 1075322020,
Juan Pablo Maná Mosquera, con C.C. No. 1075314336,
Maria Alejandra Rodriguez Ospina, con C.C. No. 1110565875,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o titulado Sacubitril-Valsartán En Pacientes Con Insuficiencia Cardíaca Y Fracción De Eyección Ventricular Reducida En Neiva presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de Médico;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: *Denny Landa R.G.*

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: *Juan Pablo Maná Mosquera*

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: *M^a Alejandra Rodríguez*



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Sacubitril-Valsartán En Pacientes Con Insuficiencia Cardíaca Y Fracción De Eyección Ventricular Reducida En Neiva

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Hernández Córdoba	Dennis Lucía
Maná Mosquera	Juan Pablo
Rodriguez Ospina	Maria Alejandra

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Astaiza Arias	Gilberto Mauricio
Caviedes Pérez	Giovanni

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Medico

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2022 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 73

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros_X_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|--|---------------------------------------|
| 1. Sacubitril – Valsartán | Sacubitril - Valsartan |
| 2. Insuficiencia Cardíaca | Heart Failure |
| 3. Fracción De Eyección Ventricular Reducida | Reduced Ventricular Ejection Fraction |
| 4. Cardiopatía | Heart Disease |
| 5. Farmacológico | Pharmacological |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

La insuficiencia cardíaca (IC) es la etapa final de todas las cardiopatías crónicas, su prevalencia es considerable y actualmente la progresión de la enfermedad se mantiene a pesar de las terapias farmacológicas ya establecidas, por ello, es necesario evaluar la respuesta al tratamiento con Sacubitril-Valsartán (S-V), una nueva terapia farmacológica que ha demostrado mejorar la sintomatología de los pacientes con IC y fracción de eyección ventricular reducida (ICFEVr).

El objetivo principal de nuestro estudio fue describir la respuesta clínica al tratamiento con S-V en términos de clase funcional New York Heart Association (NYHA) y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en pacientes con ICFEVr valorados en la consulta externa de cardiología de la ciudad de Neiva. Adicionalmente, se describieron las



características sociodemográficas, clínicas y del tratamiento, así como los efectos adversos relacionados con la administración del S-V.

Entre los resultados se obtuvo una edad media de 67.5 años, un 51.5% de la muestra fue de sexo femenino. La mayoría inició con dosis de 50mg/12h, la titulación de la dosis se ajustó de manera individualizada según la tolerancia al medicamento, logrando una dosis final máxima en sólo una tercera parte de la población (33.3%). Se evidenció una disminución de la clase funcional NYHA ($p < 0.003$) así como un aumento del valor promedio de la FEVI ($p < 0.001$) y sólo el 30.3% de los pacientes presentaron efectos adversos, siendo más frecuente la hipotensión (27.3%).

Concluimos que la terapia con S-V demuestra beneficios clínicos en términos de NYHA y FEVI, así como reducción de la presentación de signos y síntomas de la IC en los pacientes con IC FEVr de la ciudad de Neiva.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Heart failure (HF) is the final stage of all chronic heart disease, its prevalence is considerable and the progression of the disease is currently maintained despite the pharmacological therapies already established, therefore, it is necessary to evaluate the response to treatment with Sacubitril -Valsartan (SV), a new pharmacological therapy that has been shown to improve the symptoms of patients with heart failure with reduced ventricular ejection fraction (HFrEF).

The main objective of our study was to describe the clinical response to S-V treatment in terms of New York Heart Association (NYHA) functional class and left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with HFrEF evaluated at the city's cardiology outpatient clinic of Neiva. Additionally, the sociodemographic, clinical and treatment characteristics were described, as well as the adverse effects related to the administration of S-V.

Among the results, a mean age of 67.5 years was obtained, 51.5% of the sample was female. Most started with doses of 50mg / 12h, the dose titration was adjusted individually according to drug tolerance, achieving a maximum final dose in only one third of the population (33.3%). There was a decrease in the NYHA functional class ($p < 0.003$) as well as an increase in the mean value of the LVEF ($p < 0.001$) and only 30.3% of the patients had adverse effects, hypotension being more frequent (27.3%).

We conclude that S-V therapy demonstrates clinical benefits in terms of NYHA and LVEF, as well as a reduction in the presentation of signs and symptoms of HF in patients with HFrEF from the city of Neiva.



APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Gilberto M. Astaiza A.

Firma:

Nombre Jurado: Dolly Castro

Firma:

SACUBITRIL-VALSARTÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA
Y FRACCION DE EYECCION VENTRICULAR REDUCIDA EN NEIVA

DENNIS LUCÍA HERNÁNDEZ CÓRDOBA
JUAN PABLO MANÁ MOSQUERA
MARIA ALEJANDRA RODRIGUEZ OSPINA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2022

SACUBITRIL-VALSARTÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA
Y FRACCION DE EYECCION VENTRICULAR REDUCIDA EN NEIVA

DENNIS LUCÍA HERNÁNDEZ CÓRDOBA
JUAN PABLO MANÁ MOSQUERA
MARIA ALEJANDRA RODRIGUEZ OSPINA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico

Asesores:

DR. GILBERTO MAURICIO ASTAIZA ARIAS
Médico, Especialista en epidemiología.
DR. GIOVANNI CAVIEDES PÉREZ
Médico, Especialista en epidemiología y medicina interna.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2022

Nota de aceptación:

-Aprobado por el comité académico--



Firma del presidente del jurado



Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, octubre del 2021

DEDICATORIA

Dedicamos la realización de este proyecto de grado a nuestras familias que pacientemente nos han brindado su apoyo incondicional, constancia y sacrificio.

**Dennis Lucia
María Alejandra
Juan Pablo**

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a

A nuestros tutores, Gilberto Mauricio Astaiza Arias médico especialista en epidemiología y Giovanni Caviedes Pérez médico especialista en Medicina interna y epidemiología, por la dedicación y apoyo que brindaron a este trabajo, por el respeto a nuestras sugerencias e ideas y por la dirección y el rigor que facilitó a las mismas. Gracias por sus orientaciones.

A nuestros docentes, por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su dedicación perseverancia y tolerancia.

A nuestros padres, quienes han sido siempre el motor que impulsa nuestros sueños y esperanzas, quienes han estado siempre en los días y noches más difíciles de nuestro estudio. Gracias por ser quienes son y por creer en nosotros.

A la sociedad, amigos, compañeros, conocidos y a todo aquel que de un modo u otro ha compartido un momento de su vida con nosotros.

A Dios, por haber sido nuestra fortaleza en momentos de dificultad y por permitirnos concluir esta etapa tan importante de nuestras vidas

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	12
1. JUSTIFICACIÓN	13
2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
4. OBJETIVOS	24
4.1. OBJETIVO GENERAL	24
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
5. MARCO TEÓRICO	25
5.1. INSUFICIENCIA CARDIACA	25
5.2. SACUBITRIL-VALSARTÁN (S-V)	25
5.3. EVIDENCIA CLÍNICA DE S-V EN IC FEVr	26
5.3.1. Reingresos por IC	26
5.3.2. Calidad De Vida	27
5.3.3. Tolerancia A La Actividad Física	29
5.3.4. Consumo De Oxígeno	29
5.3.5. Efectos Adversos	30
5.3.5.1. Hipotensión	30
5.3.5.2. Angioedema	30
5.3.5.3. Hipercalemia	31
5.3.5.4. Otros efectos adversos	31
5.3.6. Interrupción Del Tratamiento Debido A Los Efectos Secundarios	31
5.3.7. Evidencia Del Mundo Real	31
6. HIPÓTESIS	34
7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	35

	pag.
8. DISEÑO METODOLÓGICO	37
8.1. TIPO DE ESTUDIO	37
8.2. UBICACIÓN	37
8.3. POBLACIÓN	37
8.4. TIPO DE MUESTREO	37
8.4.1. Muestra	37
8.5. Criterios de Inclusión	37
8.6. Criterios de Exclusión	37
8.7. ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LOS SESGOS	38
8.7.1. Sesgo de medición	38
8.8. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	38
8.8.1. Técnicas	38
8.8.2. Procedimientos	38
8.9. INSTRUMENTO	39
8.10. PRUEBA PILOTO	39
8.11. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	40
8.12. FUENTES DE INFORMACIÓN	40
8.13. CONSIDERACIONES ÉTICAS	40
8.13.1. Autonomía	41
8.13.2. Beneficencia	41
8.13.3. No maleficencia	41
8.13.4. Justicia	41
8.13.5. Seguridad	41
9. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	42
9.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	42
9.2. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO CON SACUBITRIL-VALSARTÁN	42
9.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO	44
9.4. CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONALIDAD (NYHA) Y FUNCIÓN VENTRICULAR (FEVI) ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO	44
9.5. EFECTOS ADVERSOS POR EL TRATAMIENTO CON SACUBITRIL-VALSARTÁN	45

	pag.
9.6. COMPORTAMIENTO DE LA FEVI Y NYHA RESPECTO A LA DOSIS	46
9.7. COMPORTAMIENTO DE LA FEVI Y NYHA RESPECTO A LA ETIOLOGÍA	46
10. DISCUSIÓN	48
10.1. LIMITACIONES	50
11. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXOS	61

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Características sociodemográficas y clínicas	pág. 42
Tabla 2.	Características del tratamiento con Sacubitril-Valsartan	43
Tabla 3.	Características clínicas.	44
Tabla 4.	Características de funcionalidad y función ventricular.	45
Tabla 5.	Efectos adversos n (%)	46
Tabla 6.	FEVI Y NYHA Respecto A La Dosis Final	46
Tabla 7.	FEVI Y NYHA Respecto A La Etiología	47

LISTA DE GRAFICAS

Grafica 1.	Características De Funcionalidad	.45
Grafica 2.	Características De Función Ventricular	45

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Instrumento Para La Recolección De La Información	62
Anexo B. Aprobaciones Comités De Bioética	64
Anexo C. Aprobación CARDIOCENTER	65
Anexo D. Aprobación Clínica MEDILASER	66
Anexo E. Acuerdo De Confidencialidad Sacubitril-Valsartán En Pacientes Con Insuficiencia Cardíaca Y Fracción De Eyección Ventricular Reducida En Neiva	67
Anexo F. Diseño Administrativo	69

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca (IC) es la etapa final de todas las cardiopatías crónicas, su prevalencia es considerable y actualmente la progresión de la enfermedad se mantiene a pesar de las terapias farmacológicas ya establecidas, por ello, es necesario evaluar la respuesta al tratamiento con Sacubitril-Valsartán (S-V), una nueva terapia farmacológica que ha demostrado mejorar la sintomatología de los pacientes con IC y fracción de eyección ventricular reducida (ICFEVr).

El objetivo principal de nuestro estudio fue describir la respuesta clínica al tratamiento con S-V en términos de clase funcional New York Heart Association (NYHA) y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en pacientes con ICFEVr valorados en la consulta externa de cardiología de la ciudad de Neiva. Adicionalmente, se describieron las características sociodemográficas, clínicas y del tratamiento, así como los efectos adversos relacionados con la administración del S-V.

Este fue un estudio observacional, descriptivo, transversal; en el que se incluyeron 33 historias clínicas de los pacientes con ICFEVr de tres centros de consulta externa de cardiología entre los años 2016 y 2021, dicha información se recolectó mediante revisión documental con un instrumento de recolección de información realizado por los investigadores. La recolección de la información a partir de las historias clínicas se hizo en un solo momento, mediante la revisión de los registros de la consulta previa al inicio del tratamiento con S-V y los registros de la consulta de control realizada de 3 a 12 meses posterior al inicio del tratamiento.

Entre los resultados se obtuvo una edad media de 67.5 años, un 51.5% de la muestra fue de sexo femenino. La mayoría inició con dosis de 50mg/12h, la titulación de la dosis se ajustó de manera individualizada según la tolerancia al medicamento, logrando una dosis final máxima en sólo una tercera parte de la población (33.3%). Se evidenció una disminución de la clase funcional NYHA ($p < 0.003$) así como un aumento del valor promedio de la FEVI ($p < 0.001$) y sólo el 30.3% de los pacientes presentaron efectos adversos, siendo más frecuente la hipotensión (27.3%).

Concluimos que la terapia con S-V demuestra beneficios clínicos en términos de NYHA y FEVI, así como reducción de la presentación de signos y síntomas de la IC en los pacientes con ICFEVr de la ciudad de Neiva.

Palabras claves: Sacubitril – Valsartán, insuficiencia cardiaca, fracción de eyección ventricular reducida.

ABSTRAC

Heart failure (HF) is the final stage of all chronic heart disease, its prevalence is considerable and the progression of the disease is currently maintained despite the pharmacological therapies already established, therefore, it is necessary to evaluate the response to treatment with Sacubitril -Valsartan (S-V), a new pharmacological therapy that has been shown to improve the symptoms of patients with heart failure with reduced ventricular ejection fraction (HFrEF).

The main objective of our study was to describe the clinical response to S-V treatment in terms of New York Heart Association (NYHA) functional class and left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with HFrEF evaluated at the city's cardiology outpatient clinic of Neiva. Additionally, the sociodemographic, clinical and treatment characteristics were described, as well as the adverse effects related to the administration of S-V.

This was an observational, descriptive, cross-sectional study; In which 33 clinical records of patients with HFrEF from three outpatient cardiology centers between 2016 and 2021 were included, this information was collected through a documentary review with an information collection instrument carried out by the researchers. The collection of information from the medical records was done in a single moment, by reviewing the records of the consultation prior to the start of S-V treatment and the records of the control consultation carried out 3 to 12 months after the procedure. start of treatment.

Among the results, a mean age of 67.5 years was obtained, 51.5% of the sample was female. Most started with doses of 50mg / 12h, the dose titration was adjusted individually according to drug tolerance, achieving a maximum final dose in only one third of the population (33.3%). There was a decrease in the NYHA functional class ($p < 0.003$) as well as an increase in the mean value of the LVEF ($p < 0.001$) and only 30.3% of the patients had adverse effects, hypotension being more frequent (27.3%).

We conclude that S-V therapy demonstrates clinical benefits in terms of NYHA and LVEF, as well as a reduction in the presentation of signs and symptoms of HF in patients with HFrEF from the city of Neiva.

Keywords: Sacubitril - Valsartan, heart failure, reduced ventricular ejection fraction.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que las terapias con medicamentos y dispositivos de estimulación han tenido un impacto favorable en los desenlaces clínicos de la insuficiencia cardiaca (IC) en la última década, aún se mantiene una alta tasa de mortalidad en los pacientes, aproximándose al 50% en los 5 años posterior al diagnóstico.

Actualmente, su prevalencia sigue en aumento y se proyecta para el 2030 un incremento del 45% en los casos a nivel mundial¹. La IC genera un impacto significativo en el sistema de salud de los países y en los pacientes debido a la afectación en la calidad de vida y las hospitalizaciones recurrentes. Esta problemática constituye una razón para optar por cambios en las estrategias de tratamiento y adoptar nuevas alternativas terapéuticas.

El Sacubitrilo-Valsartán (S-V) es una nueva terapia farmacológica dirigida al manejo de la IC con fracción de eyección ventricular reducida (ICFEVr), que fue introducido como alternativa farmacológica en el tratamiento de la ICFEVr luego de que el estudio global PARADIGM-HF demostrara mayores beneficios al ser comparado con la terapia estándar del momento, empleado en pacientes sin previa respuesta a una adecuada terapia farmacológica convencional. Este complejo formado por sacubitrilo, inhibidor de la neprilisina, enzima que se encarga de degradar péptidos natriuréticos (PN) y de valsartán, antagonista del receptor de angiotensina tipo II (ARAII); posee una acción dual, la cual permite mantener las concentraciones séricas de PN y prolongar sus efectos benéficos a la vez que previene los efectos deletéreos de la activación crónica del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) sobre el miocardio².

Desde la publicación del PARADIGM-HF, la evidencia en vida real ha venido creciendo en diferentes contextos clínicos, sin embargo, continúa siendo escasa la publicación de resultados a nivel local que permitan observar el comportamiento de este fármaco en nuestra población. La presente investigación pretende describir el impacto del S-V en términos de las características cardiofisiopatológicas y efectos adversos registrados en las historias clínicas de pacientes con ICFEVr que asisten a la consulta externa del servicio de cardiología en tres entidades de la ciudad de Neiva.

1. JUSTIFICACIÓN

Dado que el síndrome de IC es la etapa final de todas las cardiopatías crónicas conocidas, constituye un problema mayor de salud pública en Colombia, debido a que para el 2016 con una población de 47.704.472 habitantes, su prevalencia fue del 2,3%, lo que se traduce en cerca de 1.097.201 pacientes con IC en el país¹⁵. Según la OMS, en Colombia se estima que un 28% de las muertes son causadas por enfermedad cardiovascular, constituyéndose la IC entre las primeras 10 causas de morbilidad y mortalidad de personas en edad económica y socialmente productiva según el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas; asimismo para el Observatorio Nacional de Salud, la principal causa de muertes en Colombia está dada por la enfermedad cardiovascular (23,5%), dentro de las cuales el mayor número de eventos se originan por afecciones cardíacas isquémicas (56,3%), así mismo las mayores tasas de mortalidad están descritas para el sexo masculino (51,4%) y para mayores de 75 años (37,2%)⁴⁰. En el Huila no hay un registro adecuado sobre la prevalencia de la IC, pero su impacto se refleja en las cifras de mortalidad a nivel departamental en 5,11 muertes por cada 100.000 habitantes en hombres y 2,44 muertes por 100.000 habitantes en mujeres¹⁸.

A pesar de la implementación y adherencia al tratamiento farmacológico convencional consistente en IECAS, ARAI, BB y diuréticos, la tasa de mortalidad a nivel mundial por IC se aproxima al 50% a los 5 años posteriores al diagnóstico, además, el aumento en la expectativa de vida en la población ha causado un incremento en la incidencia de IC en el país y alrededor del mundo, porcentaje que sigue incrementando y se proyecta que para el año 2030, aumente sustancialmente en un 45%¹. Con base a esta tendencia estadística, persiste la necesidad de ampliar las opciones de tratamiento y debido a que los pacientes con IC tienen una alta carga de reingresos hospitalarios a causa de su descompensación, constituye un aspecto de interés a intervenir mediante el tratamiento farmacológico, por tal motivo los esfuerzos se han dirigido a evaluar dicho desenlace en las nuevas terapias, como el impacto recientemente descrito con el uso del S-V sobre la reducción del riesgo de una primer hospitalización, la reducción de la carga acumulativa de hospitalización²² y menores tasas de readmisión a los 30 y 60 días durante el manejo de la IC²³. Este impacto resulta de los beneficios generados por su efecto combinado, el primero de estos consiste en potenciar los efectos favorables de los PN sobre el compromiso hemodinámico y estructural cardíaco generados por la IC y en segundo lugar mitigando los efectos negativos y deletéreos de la activación crónica del SRAA sobre la resistencia vascular periférica y la remodelación cardíaca. Mecanismos

fisiológicos cuya expresión clínica es el aumento de la FEVI, la cual impacta de manera positiva la escala de funcionalidad NYHA con similares efectos adversos a la terapia convencional, haciendo aceptable su riesgo beneficio²².

Dado que el estudio PARADIGM-HF demostró que en la población de pacientes con IC se podría reemplazar el tratamiento convencional con una nueva terapia farmacológica con mejor perfil de seguridad, eficacia e impacto significativo en la mortalidad, se incorporó el S-V en las guías internacionales para el manejo de esta patología, pero la adopción de esta nueva terapia ha sido menor de lo esperado en la práctica clínica del mundo real, dada la incertidumbre relacionada con la efectividad y perfil de tolerabilidad del medicamento en poblaciones subrepresentadas en el estudio, como la población colombiana. Por ende, se ha querido comprobar la evidencia descrita en el PARADIGM-HF mediante estudios en vida real a nivel global, no obstante a nivel nacional existe poca información sobre la experiencia clínica con este medicamento ya que solo se cuenta con datos aislados de registros y una reciente publicación sobre la experiencia del medicamento en un centro en Bogotá, por tal motivo persiste la necesidad de continuar con los esfuerzos que permitan demostrar lo que está sucediendo en la población con IC tratada con S-V en el departamento del Huila, objetivo principal de la presente investigación, en búsqueda de proporcionar información local que permita poner en consideración su uso basados en la experiencia clínica local.

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La IC es una de las enfermedades crónicas y progresivas que afectan, en especial, a la población de edad avanzada, siendo incapacitante y letal debido a la afección que genera sobre la calidad de vida y supervivencia de quien la padece³. La estrategia farmacológica en estos pacientes no ha variado sustancialmente con el tiempo, dado que solo se basa en el bloqueo de la descarga noradrenérgica con el uso de los beta bloqueadores (BB) y el bloqueo del SRAA con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS), ARA II y antialdosterónicos (AA). De la mencionada terapia convencional solo los IECAS logran reducir la mortalidad del 13% al 11% al año, lo que evitaría 2 muertes por cada 100 pacientes por cada año de tratamiento, beneficio ampliado por los BB quienes logran reducir del 12 al 9% la mortalidad al año, con una diferencia neta de 3 vidas por cada año de tratamiento^{4,5,6}. A pesar de que este manejo médico farmacológico ha reducido la morbilidad y mortalidad de la IC, esta reducción no ha logrado ser realmente significativa, por tal motivo los esfuerzos para el manejo de esta patología en los últimos años se han enfocado en la evaluación de hipótesis sobre una nueva alternativa farmacológica, como la que planteó la posibilidad de que mediante el uso de un mismo fármaco se pudiera ejercer un efecto inhibitorio sobre un sistema mientras se activa otro, es así como surge un nuevo grupo farmacológico, los ARNI, quienes realizan una inhibición dual sobre el receptor de la angiotensina y de la neprilisina, cuyo mayor representante incorpora dos principios activos el Sacubitrilo (inhibidor de la neprilisina) y el Valsartan (bloqueador del receptor de angiotensina)⁷. Para lograr comprobar los efectos y beneficios del Sacubitril-Valsartan (S-V) en los pacientes con IC FEVr fue necesario el desarrollo de un estudio que incorporara este medicamento y uno convencional, dado que una probable superioridad con el S-V tendría una mayor relevancia clínica al compararse con un medicamento de uso convencional que con un placebo⁸. Es así como para el 2014 se desarrolló el estudio clínico PARADIGM-HF (Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure) controlado, randomizado y doble ciego que incluyó 8.442 pacientes ambulatorios con IC FEVr y clase funcional II-III o IV de la New York Heart Association (NYHA) donde se comparó la administración del S-V versus Enalapril durante 27 meses y se consideró como punto final la tasa de mortalidad cardiovascular y el reingreso por IC en los pacientes. Los pacientes a los que aleatoriamente se les asignó enalapril recibieron una dosis de 10mg/día y los asignados con S-V durante las dos primeras semanas recibieron una dosis de 100mg/día y de lograr tolerancia se aumentó a 200mg/día. Los autores afirman que este estudio fue interrumpido, según pautas preestablecidas, cuando se alcanzó una disminución altamente

significativa del punto final principal del estudio, el cual evidencio un riesgo de mortalidad cardiovascular del 13,3% en el grupo del S-V y del 16,5% en el grupo de enalapril; los pacientes que recibieron S-V se hospitalizaron por IC en el 12.3% y 15,6% de los que recibieron enalapril. Demostrando finalmente una reducción del riesgo de muerte por causa cardiovascular del 20% y del riesgo de hospitalización por IC del 21% con el uso del S-V y también beneficios en la mejoría de la condición clínica según el cuestionario de Kansas City. Los efectos adversos presentados durante el estudio demuestran que la hipotensión sintomática fue mayor con el uso del S-V pero la tos, insuficiencia renal e hiperpotasemia mayor con el uso de enalapril y la incidencia de angioedema fue extremadamente baja en ambos grupos², pero estos hallazgos quedan condicionados al diseño del estudio ya que las guías de tratamiento sugieren titular el enalapril en forma progresiva hasta lograr la dosis tolerada iniciando desde 2,5 mg dos veces día hasta incluso poder superar los 30mg/día y no 10mg/día como se realizó durante el estudio, sin embargo, estas consideraciones podrían quedar limitadas dado que en los demás ensayos clínicos la proporción de pacientes tratados con dosis pequeñas son mínimos y las dosis mayores son extremadamente infrecuentes⁸. Es así como este estudio permitió que en el 2015 la FDA aprobara el uso del S-V en la IC crónica sintomática y a pesar de haber recibido una clasificación clase I en las guías de manejo de IC, su uso en la práctica clínica ha sido menor de lo esperado¹¹.

Muchos podrían ser los factores influyentes sobre la adopción de esta nueva farmacoterapia, pero la mayor incertidumbre se centra especialmente sobre la efectividad del S-V en las poblaciones subrepresentadas en los ensayos clínicos como mujeres, personas mayores, minorías raciales y étnicas dado que en el PARADIGM-HF solo el 5% de los participantes eran de raza negra y el 21% mujeres, siendo menos sólida la confianza sobre la efectividad en estas poblaciones¹². Con la intención de abordar estas incertidumbres sobre la eficacia del S-V en la práctica clínica del mundo real un estudio del OptumLabs Data Warehouse (OLDW), comparo las diferencias sobre la mortalidad y la hospitalización en pacientes con IC FEVr en los que se administró S-V y terapia con IECA/ARA II representada en una base de datos comercial de reclamaciones de seguros, quienes identificaron 8.291 personas a quienes se les receto S-V o IECA/ARA II durante un seguimiento medio de 6,3 meses, se reportó una mortalidad u hospitalización por todas las causas en el 22.3% de las personas con S-V en comparación con el 26.7% con un IECA/ARA II. Los beneficios observados con el uso de S-V fueron similares tanto en hombres como mujeres y entre aquellos que tomaban o no tomaban un IECA/ARA II previamente. Los autores de este estudio destacan que en él se incluyó siete veces más pacientes de raza negra que el PARADIGM-HF, Sin embargo, los resultados con S-V e IECA/ARA II fueron similares en pacientes de raza negra¹³. Esto podría

explicarse por el hecho de que las personas de raza negra tienen niveles más bajos de PN que los caucásicos y a pesar de que la inhibición de la neprilisina por el S-V puede aumentar la disponibilidad de PN existentes, este efecto se podía atenuar en personas que sintetizan menores cantidades de péptidos, generando una probable falta de beneficio sobre los IECA o ARA II^{14,15}.

A pesar de los beneficios clínicos del S-V demostrados en estudios como el PARADIGM-HF, persiste la incertidumbre con respecto al mecanismo por el cual se logran. Teniendo en cuenta que la remodelación del miocardio es un proceso fundamental para la progresión de la IC con fracción de eyección reducida y que esta condición se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluida la muerte y la hospitalización por IC, representa un objetivo importante para el tratamiento de esta. Dicho proceso se ha visto asociado con las modificaciones en los niveles de PN que se obtienen con la terapia convencional, lográndose en estos pacientes una remodelación inversa del miocardio con mejoría en los parámetros de función ventricular. Si bien está claro que el S-V aumenta los niveles de PN debido a su efecto sobre la neprilisina, aún no se ha establecido una relación entre este efecto y la remodelación inversa del miocardio. Por estas razones, algunos estudios se han planteado como objetivo evaluar la asociación entre el cambio en los niveles de PN y los parámetros de remodelación cardiaca inversa. Este fue el caso de un estudio realizado en los Estados Unidos, en el que se evaluó prospectivamente a 654 pacientes que asistían a algunos de los 78 centros de consulta externa inscritos en la investigación. Al cabo de 12 meses de seguimiento, los niveles de PN habían aumentado significativamente, y además, dicho aumento se asoció con mejoras en los parámetros de volumen y función ventricular, tales como la fracción de eyección ventricular (la cual presentó un aumento en promedio de 9,4%) asociado a menores medidas en los tamaños y volúmenes telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo¹⁶.

De manera similar, en un estudio realizado en Italia el cual buscó evaluar los efectos de S-V sobre parámetros clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos en 205 pacientes, se observó un aumento en los niveles de PN después de un seguimiento un poco menor a un año (10,49 meses), asociado a una disminución de los pacientes con NYHA clase III (40% a 17%) y a una mejoría de la fracción de eyección ventricular (27% a 30%). Estos resultados demuestran la relación entre el uso de S-V, el remodelamiento inverso del miocardio y un pronóstico más favorable, de modo que una modulación de la activación neurohormonal determinada por S-V puede conducir a un efecto hemodinámico cardíaco favorable aumentando la FEVI y la clase funcional NYHA¹⁷.

El S-V es un nuevo fármaco que ha sido aprobado para ser utilizado como una alternativa a los IECAS y ARaII en pacientes con ICFEVr, que no responden a la terapia convencional. Debido a su reciente introducción en los esquemas de manejo para estos pacientes, algunos estudios se han puesto en la tarea de documentar las experiencias clínicas tempranas con su uso. En el Reino Unido, en un centro de atención cardíaca, se evaluaron retrospectivamente 44 pacientes en los que se había indicado S-V; el 27% de estos obtuvo una mejoría significativa en la fracción de eyección ventricular, sin embargo, uno de los objetivos de la investigación era lograr la titulación ascendente del fármaco hasta alcanzar la dosis final y en una gran proporción de pacientes esta no se alcanzó (43%) debido a la presentación de efectos adversos, principalmente hipotensión sintomática (20%) y en segundo lugar la hiperpotasemia (7%)¹⁸.

Comparativamente, en un estudio de experiencia clínica en España, el cual valoró la experiencia inicial con el fármaco en pacientes de la consulta externa, se observó una mejoría de la clase funcional NYHA (2.2 a 2.7) y de la presión arterial (PA) sistólica (118 a 115 mmHg) tras alcanzar la dosis óptima tolerada, lo cual podría explicar la ausencia de reingresos por descompensación de la enfermedad, en comparación al estudio anterior donde hubo reingresos por descompensación en el 6% de la muestra, esto teniendo en cuenta la similitud del tamaño muestral (44 y 50 pacientes), así como de sus características tales como edad y género (63 y 67 años; 82% y 77% género masculino respectivamente)¹⁹. Esta mejoría descrita, ocurrió en ambos estudios a pesar de la diferencia en la proporción de pacientes con etiología isquémica de la IC (48% y 33% respectivamente), no obstante, a pesar de ser poblaciones diferentes, el efecto adverso más común fue la hipotensión, siendo este y otros efectos adversos, como la hiperpotasemia y las reacciones cutáneas, el motivo del retiro del medicamento en el 4% y 10% respectivamente. Estos resultados confirman que los pacientes con ICFEVr que comienzan con S-V requieren una estrecha monitorización de los síntomas y la titulación de la dosis por parte de un equipo especializado en IC.

Las diferencias demográficas y la idiosincrasia poblacional también han sido un aspecto relevante para otros investigadores. Debido a que la población de Asia Oriental estaba subrepresentada en el estudio PARADIGM-HF, se realizó en Taiwán un estudio con la finalidad de evaluar la seguridad y eficacia del S-V en la práctica médica del mundo real. Se evaluaron retrospectivamente 452 pacientes que asistían a 3 institutos médicos diferentes del norte de Taiwán. Después de 12 meses se observó una mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (30,8% a 36,8%), a pesar de que el 41,6% de los pacientes recibieron menos de la mitad de la dosis estándar²⁰.

Adicionalmente otro estudio Taiwanés que midió la recuperación funcional del ventrículo izquierdo, adoptó un tamaño de muestra similar de 437 pacientes, encontrando una mejoría de la fracción de eyección ventricular a los 12 meses de seguimiento (26.9% a 34.6%). Adicionalmente este estudio describió ciertos predictores de la recuperación funcional, como la etiología y la mayor dosis de medicamento, de modo que, pacientes con etiología no isquémica de la IC y aquellos con dosis más altas del medicamento, tuvieron mayor recuperación funcional ventricular²¹.

Estos resultados coincidentes entre muestras geográficamente similares permiten concluir que el S-V es eficaz en la práctica real y que los resultados del PARADIGM-HF podrían extrapolarse a otras poblaciones.

A la luz de estos resultados es cada vez más probable que se modifiquen las guías de las sociedades científicas internacionales y que se cambie el “paradigma” del tratamiento farmacológico convencional para lograr mejores resultados clínicos, de morbimortalidad y costos al sistema de salud de Colombia y el mundo. El S-V fue aprobado por el INVIMA en el 2016 y se incluyó en las guías colombianas de manejo de la ICen el año 2017 por la Sociedad Colombiana de Cardiología. Aun así, existe poca información sobre la experiencia clínica con este medicamento en el país. Hasta el momento, solo un estudio ha evaluado la experiencia con S-V en población colombiana; en este, se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 56 pacientes que cumplían con los lineamientos de las guías nacionales para el inicio del S-V y que asistieron entre enero del 2017 y mayo del 2018 a la clínica de Falla Cardíaca de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Teniendo en cuenta las recomendaciones, la titulación de la dosis se ajustó de manera individualizada según el criterio del cardiólogo tratante y la tolerancia del medicamento, lográndose una titulación hasta la dosis máxima tolerada en la mayoría de los pacientes (49) a los 3 meses de seguimiento, punto el que se obtuvo la información sobre la respuesta al medicamento. Tras los 3 meses de terapia con S-V, los pacientes tuvieron una mejora significativa, no solo en su clase funcional NYHA (57%), sino también en los valores de eyección ventricular izquierda, la cual pasó de una media de 31% a 40%. La hipotensión arterial sintomática fue el efecto adverso más común (14%), lo cual es inherente al mecanismo de acción del fármaco por la inhibición de la neprilisina. Sin embargo, ni la presencia de hipotensión sintomática ni de otros efectos adversos fueron razones para la suspensión de la terapia con S-V.

A diferencia del estudio PARADIGM-HF, ningún paciente presentó angioedema, elevación significativa de la creatinina o de los niveles de potasio. Lo relevante de estos resultados es que la población evaluada en este estudio tiene un perfil

demográfico y clínico similar al del PARADIGM-HF, característica que sugiere que los desenlaces clínicos son extrapolables en la población colombiana²².

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la IC ha progresado en el tiempo, al principio de su estudio fue considerada una enfermedad cardiorrenal, en la cual el incremento de la presión venosa causaba edema periférico y pulmonar, actualmente se considera una enfermedad con influencia de múltiples sistemas, descritos por mecanismos hemodinámicos, neurohormonales, mecánicos, genéticos y metabólicos.

Estos nuevos hallazgos han permitido el desarrollo de los tratamientos farmacológicos que son la piedra angular de la terapia, la cual hasta hace un tiempo tenían solamente como diana farmacológica la acción sobre el SRAA, mediante el uso de los IECAS y ARAII, y como coadyuvantes los BB y AA, de los cuales solo los IECAS y BB han demostrado beneficios sustanciales en la reducción de la morbilidad y mortalidad en ICFEVr^{22,23}. Hasta el 2014 se incorporó la inhibición de la neprilisina como la más reciente diana farmacológica en el tratamiento de esta patología a través del S-V, la cual permite el aumento de los diferentes péptidos vasoactivos, entre ellos los PN, generadores de efectos benéficos sobre el sistema cardiovascular; adicional a dicho efecto sobre el sistema de PN este fármaco ejerce acción inhibitoria sobre el SRAA.

Los beneficios clínicos y hemodinámicos de los IECAS en pacientes con ICFEVr, han sido evaluados en varios ensayos clínicos, en donde se han demostrado reducciones en la mortalidad y sintomatología^{24,25,26}, así como una reducción del número de hospitalizaciones²⁵. Grandes estudios aleatorizados han demostrado beneficios significativos en la supervivencia de los pacientes asociados al uso de los BB, con reducciones en la mortalidad global hasta en un 65% de los pacientes tratados con carvedilol²⁷. Adicionalmente, se ha reportado disminución en la frecuencia de las hospitalizaciones, así como una disminución del riesgo de muerte súbita en los pacientes tratados con bisoprolol y metoprolol^{28,29}. A pesar de los beneficios previamente descritos con los IECAS y BB, la IC continúa teniendo un pronóstico desfavorable y un alto impacto económico³⁰, pues su prevalencia a nivel mundial oscila entre el 1-2% en la población adulta²⁰, porcentaje que sigue incrementando y se proyecta que para el año 2030, aumente sustancialmente en un 45%¹.

Los pacientes con esta patología presentan una marcada reducción en la FEVI, es decir el porcentaje de sangre expulsada del ventrículo izquierdo con cada latido. Se ha descrito que los cambios en la FEVI impactan la supervivencia y la hospitalización por IC, constituyéndose como factor pronóstico de la misma.

Además, la reducción de la FEVI se ha asociado con el deterioro de la calidad de vida en comparación con la población sana³¹, lo cual se ve reflejado en puntuaciones inferiores en escalas de función física, dolor corporal, vitalidad, función social y rol emocional, principalmente a medida que aumenta la clase funcional NYHA, expresando así la pérdida de la funcionalidad del paciente con IC. Todo esto demuestra el impacto negativo, no solo sobre la percepción en la calidad de vida, sino además sobre la función física y psicosocial de los pacientes³², constituyendo una carga importante de morbilidad que concluye con tasas de mortalidad aproximadamente del 50% dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico²⁹.

Debido a estas condiciones, surge la necesidad de ampliar el arsenal farmacéutico y mejorar la evolución y el desenlace clínico de la IC a través de fármacos que actúen sobre nuevos objetivos terapéuticos, como los inhibidores duales de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II (ARNI) cuyo mayor representante es el S-V, el cual en el estudio global PARADIGM-HF al ser comparado con la terapia convencional con enalapril, demostró que administrado por vía oral en pacientes con ICFEVr genera una disminución de la mortalidad del 20% y del 21% en el número de hospitalizaciones². En múltiples estudios a nivel mundial se ha evidenciado una importante mejoría clínica reflejada en la disminución de la clase funcional NYHA y la PA tanto sistólica como diastólica, además de aumentar los valores de la FEVI^{15,18,33}.

Los pacientes con IC tienen un alto riesgo de hospitalización recurrente, causados principalmente por una descompensación de la misma, bien sea como consecuencia de la descongestión incompleta o por recurrencia de congestión posterior al alta. El PARADIGM-HF reportó una reducción del 21% en el riesgo de la primera hospitalización por IC en comparación con la terapia convencional con enalapril, y una reducción del 23% en la carga acumulativa de hospitalización durante el tratamiento asociado a S-V²², estos datos son reproducibles en otros estudios comparativos, que evidencian menores tasas de readmisión a los 30 y 60 días en el manejo con S-V. Llegándose a la conclusión de que este medicamento es más eficaz que la terapia convencional para reducir el riesgo de readmisión temprana posterior a una hospitalización por IC, atribuido a su efecto generado sobre la inhibición de la neprilisina²³.

Se ha descrito en múltiples estudios un notable deterioro en las actividades físicas y sociales de los pacientes con IC, afectando directamente la calidad de vida relacionada con la salud, la cual no se ha podido impactar de manera positiva mediante la terapia convencional, puesto que los BB no la mejoran significativamente²⁷ y los IECAS y ARNI han demostrado resultados mixtos en los ensayos²⁸. Un análisis del PARADIGM-HF, evaluó los dominios de actividad

física y social mediante la escala de calidad de vida Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), reportando una mejora de 5 o más puntos en esta escala y actividades individuales, relacionados con el tratamiento con S-V; dentro de las mejorías se encontraron asensos en los puntajes de caminata de 100 yardas, actividades de jardinería, trotar, tareas domésticas y relaciones sexuales².

En cuanto a la presentación de efectos adversos, los ensayos clínicos han demostrado resultados variables cuando se le compara al S-V con la terapia convencional. Entre los efectos adversos reportados, la hipotensión sintomática es la más común y se presenta en mayor frecuencia al ser comparado con otras terapias, sin que esto se asocie a una mayor interrupción del tratamiento^{2,34,35}. El segundo efecto adverso más frecuente es el angioedema para el cual supone un perfil de riesgo comparable al de los IECAS³⁶. Para el riesgo de hipercalcemia, los datos actuales han revelado incidencias similares, pero con una mayor tendencia a la elevación del potasio sérico e hipercalcemia grave después de la terapia con enalapril o valsartán en comparación al S-V^{34,35,37,38}. Además, se ha asociado con efectos como tos, mareos, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de espalda, artralgia, fibrilación auricular y edema, pero los riesgos de presentación son similares al tratamiento con los ARAII³⁹.

Debido al impacto de la enfermedad, escasez de información a nivel local, novedad del tratamiento y a que la evidencia obtenida en estudios globales no puede extrapolarse directamente a nuestra región dada la variabilidad sociodemográfica e idiosincrática poblacional, nos surge la siguiente pregunta: ¿Cuál es la respuesta clínica al tratamiento con S-V en términos de NYHA y FEVI en pacientes con IC FEVr que son valorados en la consulta externa de cardiología de la ciudad de Neiva?

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

- Describir la respuesta clínica al tratamiento con Sacubitril-Valsartán en términos de NYHA y FEVI en pacientes con ICFEVr que son valorados en la consulta externa de cardiología de la ciudad de Neiva.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que son tratados con Sacubitril-Valsartán en la consulta externa de cardiología de la ciudad de Neiva.
- Describir las características del tratamiento con Sacubitril -Valsartán en la población tratada.
- Comparar las características de función ventricular, de funcionalidad y características clínicas antes y después de la administración de Sacubitril-Valsartán en la población tratada.
- Describir los efectos adversos por la administración de Sacubitril -Valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección ventricular reducida.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. INSUFICIENCIA CARDIACA

La IC es un síndrome multicausal y sus efectos son multiorgánicos (compromete inicialmente el corazón, pero también afecta el sistema vascular periférico, renal, neurohumoral, musculoesquelético y el resto del organismo). Según el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón el principal tipo de IC que afecta el ventrículo izquierdo y su FEVI, es la IC FEVr definida por una FEVI <40%³⁰. La cardiopatía isquémica es la causa más común de IC en todas las regiones del mundo, excepto en África, donde predomina la cardiopatía hipertensiva. En Suramérica la cardiopatía isquémica es la etiología más frecuente (26%), seguida de la cardiopatía hipertensiva (21%) y de la miocardiopatía dilatada idiopática (15%)¹⁸. En el 20 al 30% de los casos de IC FEVr se desconoce la causa exacta y se dice que estos pacientes tienen miocardiopatía no isquémica, dilatada o idiopática. El antecedente de infecciones víricas o de exposición a toxinas como alcohol o quimioterapia también puede ocasionar miocardiopatía dilatada¹⁶.

Pese a los avances recientes en la valoración y tratamiento, el desarrollo de IC sintomática tiene mal pronóstico. Estudios poblacionales indican que 30 a 40% de los pacientes fallece en menos de un año a partir del diagnóstico, en tanto que 60 a 70% fallece en los primeros cinco años, sobre todo por empeoramiento de la IC o por un episodio súbito. Es difícil predecir el pronóstico de pacientes individuales, pero la presencia de síntomas en reposo, se acompaña de tasas de mortalidad anual de 30 a 70%, en tanto que pacientes con síntomas y actividad moderada tienen tasas de mortalidad anual de 5 a 10%. Así, el estado funcional es un factor pronóstico importante para el desenlace clínico del paciente³⁰.

5.2. SACUBITRIL-VALSARTÁN (S-V)

S-V es el primer fármaco de su clase, con acción inhibitoria dual sobre la neprilisina y el receptor de angiotensina, cuyo efecto potencia los beneficios del sistema de PN, al reducir el compromiso hemodinámico dado por la vasoconstricción y sobrecarga de volumen, así como la reducción del compromiso estructural miocárdico debido a su efecto antifibrótico, mitigando los efectos de la activación crónica del SRAA y su impacto deletéreo sobre el sistema cardiovascular²⁰.

El S-V es una molécula compuesta por un inhibidor de la neprilisina (Sacubitril) y un ARAlI (valsartán) en relación molar de 1: 1. En resumen, el S-V bloquea simultáneamente las vías profibrótica y prohipertrófica (al inhibir el receptor de angiotensina) mientras estimula el mecanismo antifibrótico y antihipertrófico (al inhibir neprilisina). Adicionalmente, tiene propiedades natriuréticas y diuréticas, favoreciendo la función renal y un mejor control de la PA comparado con los inhibidores del SRAA¹². Además, el Sacubitril es altamente selectivo para la neprilisina lo cual representa un menor riesgo de angioedema entre los fármacos de su clase²¹.

5.3. EVIDENCIA CLÍNICA DE S-V EN IC FEVr

5.3.1. Reingresos por IC. Los pacientes con IC tienen un alto riesgo de hospitalización recurrente, especialmente, los pacientes > 65 años de edad; estos reingresos tempranos frecuentemente son causados por una descompensación de la IC, bien sea como consecuencia de la descongestión incompleta durante el ingreso hospitalario o por recurrencia de congestión posterior al alta⁴¹. En general, 1 de cada 4 pacientes es reingresado en los 30 días y la mitad 6 meses luego de una hospitalización³¹. Las tasas de readmisión en IC se usan actualmente como métrica de calidad de la atención, ya que muchos de los reingresos tempranos pueden evitarse al mejorar la calidad en la atención hospitalaria^{32,42}.

Diversos estudios han logrado demostrar que la terapia con S-V logra reducir dichos ingresos. Un análisis post-hoc del ensayo PIONEER-HF con 881 pacientes, evaluó los reingresos por todas las causas y por IC, reportando reingresos en el 34% (n=303) de los pacientes y al menos 1 hospitalización previa por IC en el 39% (n= 343) en los últimos 12 meses⁴³. El ensayo PARADIGM-HF, comparó prospectivamente los efectos del S-V con el enalapril², encontrando una asociación entre el tiempo hasta la primera hospitalización por IC y la carga acumulativa de las hospitalizaciones por IC durante el curso del tratamiento, reportando una reducción del 21% en el riesgo de la primera hospitalización por IC en comparación con enalapril, y una reducción del 23% en la carga acumulativa de hospitalización por IC informado durante el tratamiento²².

En un análisis se evaluó los reingresos por IC después de las hospitalizaciones informadas en el PARADIGM-HF, encontrando que 1,450 (17,3%) sujetos tuvieron al menos 1 hospitalización por IC, de estos 675 (16,1%) asignados a S-V y 775 (18,4%) asignados a enalapril. La tasa de readmisión por IC a los 30 días se redujo en los sujetos asignados con S-V (9,7% vs. 13,4%; P= 0,006), con una tasa del 38%; al extender la ventana a 60 días se obtuvo 17,1% vs. 20,3% (P= 0,01). Casi 1 de cada 5 hospitalizaciones por IC durante el estudio fue

seguida de una hospitalización dentro de los 30 días siguientes, de las cuales más de la mitad estaban relacionadas con IC. El análisis concluyó que es probable que el S-V sea más eficaz que enalapril para reducir el riesgo de readmisión temprana posterior a una hospitalización por IC. Estos beneficios del S-V como primeros resultados clínicos posteriores al alta, pueden estar principalmente relacionados con la inhibición de la neprilisina²³.

5.3.2. Calidad De Vida. Dada la morbilidad asociada a la IC, los investigadores han centrado los estudios en la comprensión de la carga sintomatológica y en el efecto de los tratamientos en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)²⁴. Estudios han dado a conocer que el grado de deterioro en las actividades físicas por IC es similar al de los pacientes sometidos a hemodiálisis, mientras que el de las actividades sociales es similar al de los pacientes con depresión²⁵, concluyendo que la CVRS está notablemente reducida en pacientes con IC²⁶. A pesar de los múltiples beneficios obtenidos con la terapia médica convencional, mejorar la CVRS sigue siendo un aspecto importante de lograr en la IC, pues los BB no la mejoran significativamente²⁷, mientras los IECAs y ARaI han demostrado resultados mixtos en los primeros ensayos²⁸.

El estudio PARADIGM-HF evidenció mejores resultados en la escala de calidad de vida KCCQ al reportar una reducción de 2,99 puntos en el grupo S-V vs. 4,63 en el grupo enalapril (diferencia entre grupos, 1,64 puntos; P= 0,001) durante el mes 8 de seguimiento. Al retirar los valores 0 de los pacientes fallecidos la puntuación mejoró en el grupo S-V y disminuyó en el grupo de enalapril (P= 0,004)². Un análisis secundario de los datos del PARADIGM-HF, evaluó los elementos individuales de actividad física y social en los dominios KCCQ, en donde se asignó una mejora de 5 puntos o más en el puntaje inicial a los 8 meses de seguimiento con S-V (1,00- 1,24; P= 0,04). Además, el S-V se asoció con asensos en la escala de puntos de varias actividades individuales: caminar 100 yardas (1,03-1,24; P= 0,01), jardinería (1,07-1,28; P= 0,001), trotar (1,02-1,24; P= 0,02), pasatiempos (1,05-1,28; P= 0,002), tareas domésticas (1,09-1,32; P<0,001) y relaciones sexuales (1,05-1,33; P= 0,005). Inicialmente trotar y las relaciones sexuales eran las puntuaciones más bajas, sugiriendo mayores limitaciones, mientras que vestirse y ducharse sugerían menor limitación. Posteriormente, en los análisis longitudinales durante el estudio (36 meses), se evidenció un cambio significativo en las actividades, excepto vestirse, en donde las relaciones sexuales se clasificaron como la actividad con la mayor magnitud de mejora con S-V²⁵.

Un análisis del registro CHAMP-HF observó un cambio clínicamente significativo en el puntaje general del KCCQ, en la medida de fuerza física, frecuencia de

síntomas, calidad de vida y limitaciones sociales. Los pacientes con S-V presentaron una mejora promedio de $5,3 \pm 18,6$ puntos en el KCCQ en comparación con $2,5 \pm 17,4$ puntos en el grupo sin S-V, con una diferencia en el cambio promedio de 3,2. En general, el 43,7%, 32,7% y el 20,5% de los pacientes con S-V experimentaron un aumento en el beneficio del estado de salud moderado (≥ 5 puntos), grande (≥ 10 puntos) y muy grande (≥ 20 puntos), respectivamente²⁹.

La gravedad de la IC se expresa en el grado de compromiso funcional del paciente, cuya clasificación más acogida es la clasificación funcional de la NYHA (New York Heart Association), la cual ha demostrado ser útil en la práctica clínica y suele utilizarse de rutina en la mayoría de ensayos clínicos⁴⁴. Define cuatro clases funcionales con base a los síntomas y la capacidad de ejercicio de los pacientes. Clase I, se caracteriza por ausencia de síntomas durante la actividad física ordinaria; clase II, presenta síntomas durante la actividad física ordinaria; clase III, se caracteriza por limitación en la actividad y síntomas durante actividad física inferior a la normal; clase IV, se caracteriza por síntomas en reposo o con cualquier actividad física⁴⁵.

Al momento de aleatorizar los pacientes del PARADIGM-HF el 70,5% estaba en NYHA clase II, el 24% en clase III, el 4,6% en clase I, el 0,7% en clase IV y del 0,2% se desconoció su clase funcional. Al finalizar el estudio se evidenció una diferencia de la clase funcional NYHA entre los grupos; en el grupo S-V se observó una mayor proporción de pacientes con clase II (2,25% de diferencia, estadísticamente significativa), mientras que el grupo de enalapril tenía una mayor proporción de pacientes clase III (diferencia de 1,76%). Concluyendo que los pacientes con S-V tenían mejor situación funcional basal que los tratados con enalapril, situación de importancia ya que el grado de la NYHA se relacionó directamente con resultados clínicos encontrados⁴⁶.

Resultados similares se describieron en Colombia en un estudio retrospectivo en el cual 60,7% de los pacientes se encontraba en clase funcional NYHA III, el 35,7% en II y el 3,5% restante en IV, evidenciando una mejoría significativa al final del seguimiento, donde el 6,1% de los pacientes tenía clase funcional NYHA I, un 81,7% en II, un 12,1% en III y ninguno NYHA IV²². Así mismo un estudio observacional prospectivo asoció el S-V con una mejora sustancial de la clase NYHA a los 6 meses de seguimiento (NYHA II: de 52,2% a 78,2%; NYHA III: de 47,8% a 12,6%) e incluso 9,2% alcanzaron NYHA clase I⁴⁷. Adicionalmente la mayor proporción de pacientes con clase funcional NYHA II puede estar relacionada con dosis más altas de S-V (24/26 mg: 50% vs 97/103 mg: 79% $p=0,018$)⁴⁸. Aún más, el estudio PARASAIL, el cual siguió prospectivamente pacientes ambulatorios durante 12 meses, al inicio el 82,8% tenía NYHA clase II

y 16,9% NYHA clase III. Durante el seguimiento la proporción de pacientes con NYHA clase III y II fue disminuyendo las primeras 12 semanas, incluso el 6,3% alcanzó la NYHA clase I, con un aumento mantenido a los 6 y 12 meses (12,3% y 13,9%, respectivamente)⁴⁹.

Un análisis del mundo real (n = 200) mostró una reducción en los síntomas de IC tales como fatiga (51,8% vs. 39,5% P= 0,027) y dificultad para respirar (66,7% vs 51,8% P= 0,008) posterior al inicio del tratamiento con S-V⁵⁰.

5.3.3. Tolerancia A La Actividad Física. Uno de los síntomas más incapacitantes que presentan los pacientes con IC es la baja tolerabilidad a la actividad física⁵¹, lo que determina una reducción en la calidad de vida, con limitaciones en las tareas domésticas y las relaciones sociales²⁵. Un estudio observacional empleó la prueba cardiopulmonar de ejercicio (PCPE), que evalúa la capacidad funcional y proporciona parámetros como la relación pico de VO₂, ventilación minuto y producción de dióxido de carbono (pendiente VE/VCO₂)⁵², con el fin de determinar los efectos del S-V en la función cardiopulmonar, donde se demostró una mejor tolerancia al ejercicio, FEVI, VO₂ máximo y eficiencia ventilatoria a los 6,2 meses de seguimiento. Adicionalmente, se reportó una variación máxima del VO₂ superior en pacientes con dosis altas de S-V (Δ = +34, P= 0,0009) así como una mayor reducción de la curva de la pendiente VE/VCO₂ (P= 0,01), en comparación a dosis bajas (Δ = +2,0, P= 0,09) y dosis medias (Δ = +2,1, P= 0,018)⁴⁸.

Una de las pruebas ampliamente utilizadas para evaluar la capacidad física de los pacientes con IC es la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), capaz de reproducir el esfuerzo físico que conllevan las tareas diarias⁵³. Estudios han demostrado el impacto positivo del tratamiento en esta prueba, como un estudio observacional en una unidad de multimorbilidad, en el que se encontró que los pacientes alcanzaron 55,68 metros más en la prueba y adicionalmente el 91% presentó una mejora en la clase funcional NYHA⁵⁴, estos hallazgos se correlacionan con los encontrados en un estudio prospectivo, donde 58 pacientes se sometieron a la misma prueba antes y 30 días después del inicio con S-V, donde la distancia recorrida aumentó significativamente a los 30 días en un 13,9% (Δ = 41,8 m; p<0,001), mejorando así la tolerancia al ejercicio⁵⁵. Una prueba piloto con 5 pacientes demostró un aumento en la distancia media recorrida desde el inicio del estudio pasando de 129 a 436 metros después de un mes de tratamiento con S-V⁵³.

5.3.4. Consumo De Oxígeno. Tras los resultados del PARADIGM-HF ha surgido interés en los posibles efectos que tendría el S-V sobre la función pulmonar de los pacientes con IC FEVr. A pesar de que han sido pocos los

estudios en los que se ha evaluado su efecto a través de pruebas de esfuerzo cardiopulmonar, algunos de estos han demostrado que el S-V mejora los valores del consumo máximo de oxígeno (VO₂max) al compararlos con los valores al inicio de la terapia^{48,56}. Además, en uno de los estudios los pacientes que recibían dosis más altas de S-V fueron los que tuvieron un mayor incremento en los valores de VO₂ tras la terapia, lo que podría desempeñar un papel clínico y pronóstico relevante en esta población de pacientes⁴⁸.

Por el contrario, un estudio retrospectivo que incluyó 45 pacientes, no encontró mejorías significativas del VO₂ en las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar tras el uso de S-V, a pesar de que sí se observaron mejorías en la sintomatología, capacidad funcional y en otros parámetros cardiovasculares como la FEV, por lo que sugieren que una mejora en la clase NYHA o en la actividad del paciente no implica necesariamente una mejora en el VO₂máx, aun así, concluyen que hace falta estudios con un mayor número de pacientes para evaluar el verdadero impacto del S-V⁵⁷.

5.3.5. Efectos Adversos

5.3.5.1. Hipotensión. Su fisiopatología subyace en que la inhibición dual ejercida en la neprilisina y en la enzima convertidora de angiotensina tiene por consecuencia una disminución de angiotensina II y a falta de su efecto vasoconstrictor se genera una disminución del tono vascular que hace sinergia con el efecto vasodilatador de las bradicininas, las cuales han aumentado su concentración plasmática al no ser degradadas por la enzima convertidora de angiotensina. El efecto del S-V sobre la PA se evaluó en un metaanálisis de 9 ensayos controlados aleatorizados, en el que se encontró una mayor efectividad para controlar la PA en pacientes con hipertensión en comparación a la terapia con ARAII³⁹. Además, a pesar de que el S-V conduce a más hipotensión sintomática, no se asocia a una mayor interrupción del tratamiento^{2,34,35}.

5.3.5.2. Angioedema. Su ocurrencia deriva del aumento de las bradicininas, las cuales al no ser metabolizadas por la enzima convertidora de angiotensina realizan efectos tales como vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. El PARADIGM-HF reportó angioedema en 19 pacientes del grupo S-V en comparación con 10 del grupo enalapril sin significancia estadística ($p=0,13$)²; demostrando que, a pesar de su efecto dual sobre el receptor de angiotensina y la neprilisina, supone un perfil de riesgo de angioedema comparable al de los IECAS³⁶. Mientras el estudio PARAMOUNT y PIONEER no mostraron diferencias entre S-V y valsartán o enalapril^{58,37,38}.

5.3.5.3. Hipercalemia. Los datos actuales han revelado incidencias similares de hipercalemia, con mayor tendencia a la elevación del potasio sérico e hipercalemia grave después de la terapia con enalapril o valsartán en comparación al S-V^{2,34,35,37,38}.

5.3.5.4. Otros efectos adversos. Se ha asociado al tratamiento con S-V efectos como tos, mareos, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de espalda, artralgia, fibrilación auricular y edema que son similares al tratamiento con ARAII³⁹.

5.3.6. Interrupción Del Tratamiento Debido A Los Efectos Secundarios. El retiro del medicamento en el PARADIGM-HF, fue menor en los pacientes del grupo S-V debido a un evento adverso en comparación al grupo enalapril (10,7% vs 12,3%, P= 0,03)². Sin embargo, otros estudios no observan ninguna diferencia entre S-V y valsartán o enalapril en relación con la interrupción del tratamiento^{7,37,38}.

5.3.7. Evidencia Del Mundo Real. Es notable la evidencia recolectada sobre S-V y actualmente permanece en auge, sin embargo, desde la publicación de los resultados del ensayo PARADIGM en 2014 tanto clínicos como investigadores han aumentado las dudas respecto a la generalización de dichos resultados a cada población específica, el efecto de las dosis objetivo logradas en los resultados del ensayo, la representatividad poblacional mundial del estudio y el efecto de las variaciones étnicas y geográficas en los resultados⁵⁹.

Si bien el tratamiento con S-V alcanzó los resultados primarios esperados en condiciones controladas, es conveniente recolectar evidencia del fármaco en la experiencia del mundo real⁶⁰. El tratamiento con S-V en pacientes con ICFEVr se asoció con una reducción de la mortalidad cardiovascular y menor progreso de la IC en comparación con enalapril en el PARADIGM-HF- HF², así como un estudio observacional en una población con ICFEVr del mundo real, reveló una tasa más baja de muertes por causa cardiovascular u hospitalizaciones después del tratamiento con S-V en comparación con la terapia estándar de IC (21,5 vs 30,9%; P= 0,001)⁶¹.

Los efectos de S-V en los parámetros clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos en un estudio observacional prospectivo, reportan un riesgo significativamente menor tanto de muerte cardiovascular (P= 0,019) como de rehospitalización por IC (P= 0,039), en comparación con el grupo control a los 12 meses de seguimiento con una mejoría asociada a la FEVI (31,0% vs 34,0%; P= 0,001)⁴⁷. Se ha descrito que los cambios en la FEVI impactan la supervivencia y la

hospitalización por IC, constituyéndose como un factor pronóstico en la IC FEVr, correlación realizada a través de un análisis del PARADIGM-HF donde se evidenció que una reducción de 5 puntos en la FEVI se asoció con un aumento del 9% del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC ($P < 0,001$), así como un aumento del 7% del riesgo de mortalidad por todas las causas⁶².

Hallazgos similares se registraron en un estudio de modelos multivariados, donde el cambio en la FEVI fue el segundo predictor más significativo de mortalidad por todas las causas⁶³. Igualmente, un estudio prospectivo documentó una mejoría de la FEVI (28,2% a 37,8%) los 12 meses de seguimiento¹⁶. De igual manera un estudio retrospectivo, encontró un aumento de la FEVI del 25 al 30% después del tratamiento con S-V y una disminución de la PA sistólica a los 6 meses de seguimiento con valores de 127 a 118 mmHg ($P = 0,0035$)⁶⁴, asimismo un estudio observacional halló un aumento de la FEVI de 27% a 29% ($p < 0,0001$)⁴⁸. No obstante, según un análisis multivariado, la recuperación funcional del ventrículo izquierdo dada por el aumento de la FEVI igual o mayor al 50% descrito en 77 pacientes (17,6%) podría estar determinado por ciertos predictores, como son la etiología no isquémica de la IC, un menor diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo y una dosis inicial más alta de S-V, además de que entre los pacientes con recuperación funcional, la reducción de la dosis de S-V se asoció con un deterioro de la función cardíaca previamente recuperada y un pronóstico menos favorable durante el seguimiento²¹.

Un metaanálisis demostró que S-V es un tratamiento efectivo y seguro para la hipertensión, basándose en 11 ensayos aleatorizados controlados que confrontaron S-V con un medicamento antihipertensivo o un placebo, obteniendo datos de 6028 pacientes en los cuales S-V fue superior en las categorías de: presión sistólica y diastólica, presión de pulso y control efectivo de la presión sanguínea, dichos resultados son consistentes con las diferentes dosis de S-V. Se requieren estudios prospectivos a largo plazo para identificar si este resultado se traduce en beneficios de morbilidad y mortalidad⁶².

Dentro de los beneficios metabólicos posiblemente atribuidos a S-V se demostró en un estudio de experiencia clínica, que es capaz de estabilizar la función renal y ser seguro en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), al registrar mejorías significativas en la FEVI (31% a 39%; $P < 0,001$) y en la tasa de filtrado glomerular (TFG) por CKD-EPI al mes de seguimiento (50 vs. 53 mL/min; $P = 0,005$), la cual se mantuvo hasta el final de este (51 mL/min)⁶³, así mismo un estudio describió una mejoría significativa de la TFG a los 6 meses (56 a 72,5 mL/min) y a los 12 meses de seguimiento (68 mL/min; $P = 0,009$)⁴⁷.

Anteriormente el estudio PARADIGM-HF encontró que la progresión a enfermedad renal terminal fue mayor en el grupo enalapril que S-V², curiosamente, los pacientes con IRC en estadio IV a V en comparación con los estadios I a III mostraron más beneficios en la disminución de muertes cardiovasculares y hospitalizaciones por IC³⁰. Adicionalmente, se ha descrito la reducción de las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c), debido a que un análisis pos-hoc describió una disminución del 0,16% en el grupo de enalapril y 0,26% en el grupo de S-V (P= 0,0023). Las concentraciones de HbA1c fueron persistentemente más bajas en el grupo de S-V que en el grupo de enalapril durante el seguimiento a 3 años (P= 0,0055)⁵⁰.

6. HIPÓTESIS

El Sacubitril-Valsartan mejora la función ventricular, la funcionalidad y presenta menos efectos adversos en comparación con el tratamiento convencional en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección ventricular reducida, en la consulta externa de centros cardiológicos de Neiva.

7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Subvariables	Indicador	Nivel de medición
Características sociodemográficas	Son los datos que permiten evaluar las características personales de los pacientes	Edad	Edad en años	Razón
		Genero	Femenino Masculino	Nominal
		Comorbilidades	Hipertensión Dislipidemia Enfermedad coronaria Fibrilación auricular Hipotiroidismo Diabetes	
Características etiológicas	Son los antecedentes patológicos	Etiología de la IC: Causa primaria generadora de la IC.	Isquémica Valvulopática Idiopática Otra	Nominal
Características del tratamiento	Todos los datos referentes al tratamiento convencional que recibían los pacientes. Además del tratamiento actual con S-V	Medicamento previo	IECA ARA II	Nominal
		Medicamentos acompañantes	BB Diurético Antialdosteronico	Nominal
		Dosis del S-V	Dosis inicial en mg Dosis final en mg	Razón
		Duración del tratamiento con S-V	Tiempo medido en meses	Razón
		Retiro del medicamento	Sí No	Nominal
Características clínicas	Los signos vitales y las manifestaciones clínicas en términos de signos o síntomas debidos a la insuficiencia cardiaca y al uso del Sacubitril-Valsartan	Signos y síntomas		
		Edema	Sí No	Nominal
		Ortopnea	Sí No	Nominal
		Disnea paroxística nocturna	Sí No	Nominal
		Palpitaciones	Sí No	Nominal
		Angina	Sí No	Nominal
		Sincope	Sí No	Nominal
		Registros hemodinámicos		
		Frecuencia cardiaca	Lpm	Razón
		Tensión arterial	mm/hg	Razón

Características de funcionalidad	Es el grado de tolerancia al ejercicio físico y a las actividades cotidianas que presenta un paciente	Clase funcional (NYHA):	Grado I Grado II Grado III Grado IV	Ordinal
Características de función ventricular	Porcentaje de sangre eyectado por el ventrículo izquierdo en cada latido del corazón medido por ecocardiografía.	Fracción de eyección ventricular izquierda	Porcentaje	Razón
Efectos adversos	Cualquier aparición inesperada y perjudicial en un paciente a quien se administró un producto farmacéutico	Hipotensión	Si - No	Nominal
		Angioedema	Si - No	Nominal
		No presente	Si - No	Nominal
		Otro	Si - No	Nominal
			Cuáles:	

8. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, transversal. Observacional ya que no se hizo ninguna intervención, descriptivo porque se describió la frecuencia y las características de las variables y de corte transversal porque se tomó la información en un solo momento.

8.2. UBICACIÓN

El estudio se realizó en el servicio de consulta externa de cardiología de 2 IPS privadas (Clínica Medilaser S.A y Cardiocenter S.A) y del consultorio privado de la Dra. María del Pilar Peña, los 3 ubicados en la ciudad de Neiva del departamento del Huila.

8.3. POBLACIÓN

La población está formada por el total de historias clínicas de los pacientes con ICFEVr que requirieron manejo con S-V y que acudieron a la consulta externa del servicio de cardiología de los centros Cardiocenter S.A, Clínica Medilaser S.A, y consultorio privado de la Dra. María del Pilar Peña de la ciudad de Neiva entre los años 2016 y 2021.

8.4. TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

8.4.1. Muestra. La muestra está conformada por 33 historias clínicas, con sus respectivos soportes y reportes médicos, cuyo diagnostico fue ICFEVr y que acudieron a la consulta externa del servicio de cardiología de los centros Cardiocenter S.A, Clínica Medilaser S.A, y consultorio privado de la Dra. María del Pilar Peña de la ciudad de Neiva entre los años 2016 y 2021.

8.5. Criterios de Inclusión

- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de ICFEVr.
- Pacientes con tratamiento con S-V como parte de su terapia para ICFEVr.

8.6. Criterios de Exclusión

- Historias clínicas incompletas.
- Embarazadas.

8.7. ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LOS SESGOS

Sesgo de selección: Para el control de este sesgo se tomó solamente las historias completas de los pacientes con diagnóstico con ICFEVr y que recibieron S-V en su formulación. Todos los investigadores y recolectores manejaron los mismos criterios de inclusión y exclusión.

8.7.1. Sesgo de medición. Se realizó un instrumento de recolección de datos, con todas las variables claramente establecidas, para que todos los recolectores manejen los mismos conceptos.

8.8. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

8.8.1. Técnicas. En esta investigación se utilizó la técnica de recolección de datos a través de revisión documental de fuentes de información indirecta, mediante el diligenciamiento de un instrumento de recolección de información tipo encuesta-revisión documental de cada una de las historias clínicas de los pacientes con ICFEVr, realizado por los investigadores del presente proyecto. La revisión documental es una técnica que busca obtener información a partir de lo que se denominan fuentes secundarias, se trata de establecer un dialogo entre el texto (historia clínica) y la persona que está desarrollando el estudio con el fin de identificar las categorías o elementos de análisis que permitan explicar un fenómeno determinado. Para efectos de este estudio, la revisión documental se realizó desde el momento en que se tuvo acceso a las historias clínicas de los pacientes con ICFEVr atendidos en la consulta externa de centros cardiológicos de la ciudad de Neiva entre los años 2016 y 2021.

8.8.2. Procedimientos. Posterior a la elaboración del anteproyecto se remitió al comité de bioética de la Universidad Surcolombiana y de la Clínica Medilaser S.A para su respectiva aprobación, las cuales fueran válidas para la obtención de los permisos y consentimientos en cada uno de los centros incluidos. Ver Anexo 2.

El tiempo dispuesto para la realización de todo el estudio fue de 1 año, iniciando el 20 de octubre del 2020 hasta el 20 de octubre del 2021, de los cuales 1 mes fue para la recolección de datos.

El personal encargado de la recolección de los datos fueron 3 investigadores, estudiantes de decimo semestre del pregrado de medicina de la Universidad Surcolombiana. Las instituciones incluidas en la recolección fueron 2 IPS privadas de la ciudad de Neiva (Clínica Medilaser S.A, Cardiocenter S.A) y el consultorio privado de la Dra. María del Pilar Peña, cuyo papel fue el de

proporcionar el acceso a los datos requeridos para la realización del estudio. La recolección directa de los datos se hizo a través del instrumento de medición, el cual fue diligenciado en formato impreso.

Previo a la obtención de los permisos por parte de las instituciones participantes se pactó una fecha y hora durante el mes destinado para la recolección de los datos, a la cual asistieron los 3 investigadores con el instrumento de medición para registrar los datos a partir de las historias clínicas a las cuales se tuvo acceso desde uno de los equipos del centro. El instrumento de medición consta de 4 partes, la primera correspondiente a los datos de identificación, información acerca del tratamiento farmacológico actual para la IC, seguidamente se hallan los espacios para los datos clínicos antes y después del uso de S-V. Previamente los 3 investigadores tuvieron pleno conocimiento de los objetivos, las variables y conceptos relevantes del instrumento de medición.

8.9. INSTRUMENTO

El instrumento de recolección de la información que se utilizó es un formato, el cual contiene el título del proyecto, el objetivo general de la investigación y 7 categorías correspondientes a las variables sociodemográficas, variables etiológicas, variables relacionadas con el tratamiento, variables clínicas, variables de funcionalidad, variables de función ventricular y efectos adversos relacionados con el tratamiento con S-V, las cuales resolverán cada uno de los objetivos propuestos para los resultados de la investigación. Ver Anexo 1.

8.10. PRUEBA PILOTO

Se realizó una prueba piloto en 14 pacientes, tomados al azar de las bases de datos suministradas por la Clínica MEDILSER S.A, CARDIOCENTER y el consultorio de la doctora María del Pilar Peña. En los resultados se encontró que la mediana de edad fue de 69 años y el 57% fue de género masculino. La etiología más frecuente fue la valvulopatía (43%), seguida de la isquémica (36%) y por último la idiopática (21%). Las tres comorbilidades más frecuentes fueron fibrilación auricular (57%), hipertensión arterial (50%) y dislipidemia (50%). La duración promedio del tratamiento con S-V fue de 10 meses y solo el 14% alcanzó la dosis final máxima. El 50% presentó efectos adversos como hipotensión (43%) y angioedema (7%), requiriendo retiro del medicamento en el (29%). Los medicamentos empleados como terapia convencional previo al uso del S-V fueron, candesartán (42%), enalapril (29%) y losartán (29%). El antialdosterónico más usado fue la espironolactona (79%), seguido de eplerenona 14% y el 7% no usaban. La frecuencia cardiaca promedio antes del inicio del S-V fue de 75 lpm, la cual se redujo transcurrido el tratamiento a 66 lpm. La FEVI inicial promedio fue de 29% y después del tratamiento aumento a

33%. La NYHA previa fue en promedio 2.85 y posteriormente 2.14. Adicionalmente, se evidencio una reducción en la presentación de edemas con respecto al registro inicial (72% a 44%, respectivamente). Ningún paciente refirió ortopnea y disnea paroxística nocturna posterior a la terapia. Debido a la falta de paraclínicos reportados en las historias clínicas estas variables no pudieron ser recolectadas y debieron ser retiradas de la operacionalización de las variables.

8.11. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron recolectados en una matriz de Microsoft Excel 2018, se procesaron y analizaron en el programa Stata V.14, con el cual se realizó un análisis univariado mediante el test de shapiro wilk para comprobar la normalidad o no de las variables, de acuerdo a la misma, si la variable presentaba distribución normal se utilizó la media y desviación estándar, como medidas de tendencia central y de dispersión respectivamente; en caso contrario (variables no normales) se utilizó la mediana y el rango intercuartílico con el fin de describir la información. Posteriormente, para la comparación de los siguientes grupos de variables: etiología de la IC y tasa de crecimiento de la FEVI, etiología de la IC y delta de NYHA, dosis final y tasa de crecimiento de la FEVI, dosis final y delta de NYHA, se utilizó para las variables categóricas el test de chi cuadrado, con el fin de determinar diferencias significativas entre los grupos y para las variables continuas se utilizó la prueba de ANOVA o el test de kruskall wallis, según la normalidad o no de la variable cuando se consideraron más de 2 grupos de comparación. Para el caso de solo dos grupos se estimó el t-test, cuando la variable era normal (FEVI) y el chi cuadrado para variables categóricas (NYHA).

8.12. FUENTES DE INFORMACIÓN

Fuentes de información secundaria: Historias clínicas de los pacientes con IC FEVr que acudieron a la consulta externa del servicio de cardiología de los centros Cardiocenter S.A, Clínica Medilaser S.A, IDIME S.A y consultorio privado de la Dra. María del Pilar Peña, de la ciudad de Neiva y que recibieron Sacubitril-Valsartán, entre los años 2016 y 2021.

8.13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en el artículo 11 de la resolución N.º 008430 de 1993, este estudio se clasifica como una investigación sin riesgo ya que se realizará por medio de técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo en los cuales no se aplicará ninguna intervención o modificación intencionada o no intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en él, directa o indirectamente. Adicionalmente los investigadores a cargo del estudio procedieron bajo los principios de bioética:

8.13.1. Autonomía: Posterior a la autorización por las IPS se tomaron los datos procedentes de las historias clínicas con los fines científicos descritos, además la información extraída de cada historia clínica no será divulgada a personas externas a la investigación.

8.13.2. Beneficencia: Los resultados esperados del estudio a corto plazo no beneficiarán a la muestra objeto de investigación sino a futuros pacientes, ya que nos permitirá describir la respuesta clínica al manejo terapéutico descrito y de acuerdo con los hallazgos encontrados, aportar evidencia que determinará nuevas conductas futuras y ampliar los estudios del tema.

8.13.3. No maleficencia: Ningún paciente se vio afectado de manera negativa por esta investigación.

8.13.4. Justicia: Todas las historias clínicas fueron tratadas con igualdad y sin discriminación por motivos de raza, edad o sexo.

8.13.5. Seguridad: Los datos obtenidos de las historias clínicas fueron empleados única y exclusivamente por los investigadores para los fines descritos de la investigación, una vez recolectada, dicha información reposará en una base de datos de único conocimiento por el grupo de investigadores. Adicionalmente, los datos de identificación de cada historia clínica no serán extraídos ya que al momento de la obtención de los datos se les asignó un código de identificación mediante el cual se le reconocerá a lo largo del estudio. Además, los investigadores firmaron un acuerdo de confidencialidad, con el compromiso de proteger la privacidad de toda la información recolectada. (ver anexo 3)

9. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

9.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Para el siguiente periodo de estudio obtuvimos un total de 1254 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ventricular reducida que asistieron a la consulta externa de cardiología. De los cuales solamente un total de 33 cumplían con todos los criterios de inclusión, cuyas características sociodemográficas y clínicas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas.

Características sociodemográficas y clínicas	
Total pacientes n	33
Edad \bar{x} (\pm)	67.5 (10.8)
Género n (%)	
Mujer	17 (51.5)
Hombre	16 (48.5)
Etiología n (%)	
Isquémica	14 (42.4)
Valvular	10 (30.3)
Idiopática	4 (12.1)
Chagásica	3 (9.1)
Miocarditis	1 (3.0)
Quimioterapia	1 (3.0)
Comorbilidades n (%)	
Hipertensión	20 (60.6)
Dislipidemia	19 (57.6)
Enfermedad coronaria	14 (33.3)
Fibrilación auricular	11 (33.3)
Hipotiroidismo	10 (30.3)
Diabetes	10 (30.3)

9.2. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO CON SACUBITRIL-VALSARTÁN

Antes de iniciar el manejo farmacológico con S-V, se suspendió el medicamento previo (IECA o ARA II), siendo el más frecuente el enalapril. De las tres

presentaciones disponibles de S-V (tabletas de 50mg, 100mg y 200mg), la mayoría de los pacientes iniciaron con dosis de 50mg cada 12 horas y en los controles se tituló el medicamento, alcanzando la mayoría de pacientes una dosis de 100mg cada 12 horas. Este manejo se asoció a BB, diuréticos y AA, durante una duración promedio de 7.3 meses (min: 3 máx: 12) como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Características del tratamiento con Sacubitril-Valsartan.

Características del tratamiento con Sacubitril-Valsartan	
Medicamento previo n (%)	
Enalapril	14 (42.4)
Losartan	13 (39.4)
Candesartan	6 (18.2)
Dosis inicial n (%)	
50mg/12h	28 (84.8)
25mg/12h	3 (9.1)
100mg/12h	2 (6.1)
Dosis final n (%)	
100mg/12h	11 (33.3)
50mg/12h	18 (54.5)
25mg/12h	4 (12.1)
Medicamento concomitante	
Betabloqueador n (%)	
Carvedilol	18 (54.5)
Bisoprolol	15 (45.5)
Diuréticos n (%)	
No recibe	23 (69.7)
Furosemida	8 (24.2)
Hidroclorotiazida	2 (6.1)
Antialdosterónicos n (%)	
Espironolactona	26 (78.8)
Eplerenona	2 (6.1)
No recibe	5 (15.2)

Duración del tratamiento \bar{x} (\pm)	
Meses	7.3 (3.6)
Retiro del medicamento n (%)	
No	29 (87.9)
Sí	4 (12.1)

9.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

Durante el control del tratamiento con S-V se obtuvieron registros hemodinámicos (frecuencia cardiaca y presión arterial) y se evidenció una reducción considerable en las frecuencias de presentación de los signos y síntomas relacionados con la IC. Sin embargo, se aumentó la frecuencia del síncope (tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas.

Características clínicas			
Registros hemodinámicos \bar{x} (\pm)	Antes	Después	P-Value
Frecuencia cardiaca	73 (15)	67 (7)	0.108
TAS	116 (21)	109 (17)	0.152
TAD	70 (12)	64 (8)	0.041
Signos y síntomas \bar{x} (\pm)	Antes	Después	
Edema	11 (33.3)	5 (15.2)	0.151
Ortopnea	14 (42.4)	0 (0%)	0.001
DPN	12 (36.4)	0 (0%)	0.001
Palpitaciones	13 (39.4)	4 (12.1)	0.024
Angina	12 (36.4)	2 (6.1)	0.007
Síncope	2 (6.1)	3 (9.1)	1.000

9.4. CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONALIDAD (NYHA) Y FUNCIÓN VENTRICULAR (FEVI) ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

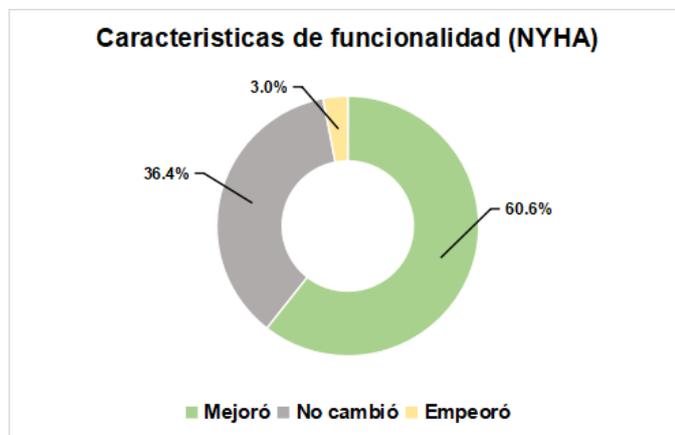
Como se evidencia en la tabla 4, la clase funcional NYHA II fue la más frecuente antes y después del tratamiento con S-V. Adicionalmente, se evidenció una reducción significativa en la proporción de la clase funcional NYHA III (reducción de 30 puntos porcentuales) y un aumento en la clase I (de 30 puntos porcentuales). En todos los pacientes se realizó control ecocardiográfico en los

cuales se evidenció un aumento significativo en el valor promedio de la FEVI (p=0.001).

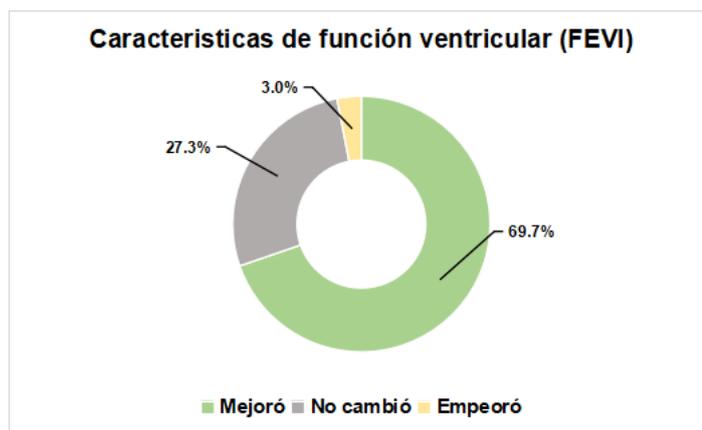
Tabla 4. Características de funcionalidad y función ventricular.

Características de funcionalidad y función ventricular				
		Antes	Después	P-Value
FEVI % (ds)		28.9 (±7.3)	36.4 (±9.9)	0.001
NYHA n (%)	I	1 (3.0)	10 (30.3)	0.003
	II	17 (51.5)	19 (57.6)	
	III	13 (39.4)	3 (9.1)	
	IV	2 (6.1)	1 (3.0)	

Grafica 1. Características De Funcionalidad



Grafica 2. Características De Función Ventricular



9.5. EFECTOS ADVERSOS POR EL TRATAMIENTO CON SACUBITRIL-VALSARTÁN

De acuerdo a la tabla 5 el 30% de los pacientes presentó algún efecto adverso, de los cuales solo el 40% requirió retiro del medicamento.

Tabla 5. Efectos adversos n (%)

Efectos adversos n (%)	
No presentó	23 (69.7)
Hipotensión	9 (27.3)
Angioedema	1 (3.0)

9.6. COMPORTAMIENTO DE LA FEVI Y NYHA RESPECTO A LA DOSIS

Durante el control se observó una mayor tasa de crecimiento de la FEVI con dosis final de 100mg cada 12 horas ($p=0.4$). En tanto que los cambios de la clase funcional NYHA demostraron con mayor frecuencia una disminución de al menos una clase funcional con una dosis final de 50mg cada 12 horas mientras que la reducción de dos clases se dio, más frecuentemente, con una dosis final de 100mg cada 12 horas. No obstante, como se observa en la tabla 6 no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de la tasa de crecimiento y transición de las variables FEVI y NYHA respectivamente, en relación con la dosis final del tratamiento con S-V.

Tabla 6. FEVI Y NYHA Respecto A La Dosis Final

FEVI y NYHA respecto a la dosis final					
		Dosis final			P-value
		25mg/12h	50mg/12h	100mg/12h	
n		4	18	11	
FEVI delta (Q1, Q3)		6.2 (0.0,22.5)	13.4 (0.0,57.5)	16.7 (13.1,50.7)	0.471
NYHA n (%)	-1	3 (75.0)	8 (44.4)	6 (54.5)	0.706
	-2		1 (5.6)	2 (18.2)	
	0	1 (25.0)	8 (44.4)	3 (27.3)	
	2		1 (5.6)		

9.7. COMPORTAMIENTO DE LA FEVI Y NYHA RESPECTO A LA ETIOLOGÍA

La etiología chagásica obtuvo la mayor tasa de crecimiento de la FEVI durante el control, mientras que la isquémica registró la menor tasa de crecimiento. De las etiologías más frecuentes, más de la mitad de los pacientes con etiología isquémica presentaron disminución de una clase funcional NYHA, mientras que los pacientes con etiología valvular, en su mayoría se mantuvieron sin cambios. Sin embargo, no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de las variables FEVI y NYHA en relación con la etiología de la insuficiencia cardíaca ($p=0.7$ y 0.4 , respectivamente) (Tabla 7).

Tabla 7. FEVI Y NYHA Respecto A La Etiología

FEVI y NYHA respecto a la etiología								
		Etiología					P valu e	
		Chagásica	Idiopática	Isquémic a	Miocarditi s	Quimioterapi a		Valvular
n		3	4	14	1	1	10	
FEVI delta (Q1, Q3)		66.7 (20.8,120. 8)	31.1 (10.7,49. 2)	11.8 (0.0,24.7)	66.7 (66.7,66. 7)	12.0 (12.0,12.0)	15.8 (2.6,49. 2)	0.75 6
NYH A n (%)	-	2 (66.7)	2 (50.0)	8 (57.1)	1 (100.0)	1 (100.0)	3 (30.0)	0.84 7
	1							
	2		1 (25.0)				2 (20.0)	
	0	1 (33.3)	1 (25.0)	6 (42.9)			4 (40.0)	
	2						1 (10.0)	

10. DISCUSIÓN

La presente investigación pretendió analizar la respuesta clínica del tratamiento con S-V sobre las variables de funcionalidad (NYHA) y variables de función ventricular (FEVI) en pacientes con IC FEVr atendidos en tres centros de consulta externa de cardiología en la ciudad de Neiva. Respecto a las características sociodemográficas nuestro estudio obtuvo una representación similar entre ambos sexos (femenino 51.5% y masculino 48.5%), semejante al estudio colombiano realizado en la clínica de falla cardiaca de la fundación santa fe de Bogotá (femenino 48.3% y masculino 51.7%)²² y diferente a lo reportado en el estudio PARADIGM donde hubo una subrepresentación del sexo femenino de tan solo el 21%². La edad promedio de nuestra muestra fue de 67.5 años (± 10.8), hallazgos similares a los reportados en el estudio PARADIGM-HF con 63.8 años (± 11.5)² y a un estudio prospectivo en Estados Unidos con 65.1 años (± 12.4), no obstante otros estudios reportaron mayores edades promedio^{22,63}. Entre las comorbilidades encontradas en nuestros pacientes la más frecuente fue hipertensión, seguida de dislipidemia y enfermedad coronaria, hallazgos concordantes con los descritos por la mayoría de estudios, donde las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, dislipidemia, diabetes, fibrilación auricular y enfermedad coronaria^{2,16,17,18,20,21,22,37,63}.

En cuanto a la etiología de la IC en Suramérica la causa más común es la isquémica, a pesar esto en nuestro estudio la más frecuente fue la etiología no isquémica (57.8%). Así mismo, en algunos estudios la causa más frecuente se encuentra entre la etiología isquémica (73.2%)²² (53.7%)¹⁶ y la no isquémica (59.5%)²¹ (54%)¹⁷.

La mayoría de nuestros pacientes iniciaron con dosis de 50mg cada 12 horas al igual que otros estudios^{12,17}. La titulación de la dosis se ajustó de manera individualizada según el criterio del cardiólogo tratante y la tolerancia al medicamento, lográndose titular a dosis máxima sólo una tercera parte de la población (33.3%), durante una duración promedio de tratamiento de 7.3 meses (± 3.6), lo anterior también concuerda con el estudio realizado en la fundación Santa fe de Bogotá (34.6%)²² y un estudio en Italia (27%)¹⁷, no obstante en algunos otros estudios la dosis máxima se alcanzó en porcentajes más altos (55%)¹⁸, (43%)⁶³, este es un aspecto importante dado que alcanzar las dosis máximas implica mejores beneficios con el medicamento².

Sobre el efecto que tiene el S-V en las variables hemodinámicas, en este estudio se evidenció una disminución en las cifras de frecuencia cardiaca (73 a 67 Imp), similar a lo encontrado en un estudio realizado en Costa Rica en donde la

frecuencia cardiaca basal fue cercana a nuestro caso (72 a 71 lpm)⁶⁵. Para las cifras de tensión arterial se observó un comportamiento similar al de la frecuencia cardiaca, en donde la tensión arterial sistólica pasó de 116 a 109 mmHg y la diastólica de 70 a 64 mmHg, comportamiento que concuerda con lo reportado en otros estudios^{17,22,26}, a excepción del mencionado con anterioridad en el que la tensión arterial diastólica aumentó de 70 a 76 mmHg⁶⁵. Resaltar que en la mayoría de los artículos no hubo un reporte completo de estos signos vitales que permitiera evidenciar la variación de estas cifras antes y después de la administración de S-V. En términos generales el estudio encontró una mejoría de los síntomas de IC que no fue posible comparar debido a la falta de estos registros en otros estudios.

Al evaluar la clase funcional NYHA se encontró que un 60.6% presentó mejoría, un 36.4% permaneció estable y sólo un 3% informó un empeoramiento de la misma, resultados muy similares a los encontrados por el estudio realizado en Bogotá (57%, 41% y 2%, respectivamente)²², en otros estudios también se observó una reducción en la clase funcional NYHA^{18,19,26,34,37}, aspecto que refleja la mejoría clínica y en otros estudios se reporta de manera concomitante con puntuaciones mayores en escalas de función física, vitalidad, función social y rol emocional³². En general, las clases funcionales NYHA I y II aumentaron significativamente su proporción posterior al uso del fármaco, mientras que las clases III y IV disminuyeron, similar a lo encontrado en otros estudios^{17, 22}.

En el control ecocardiográfico el 69.7% de los pacientes, presentó un aumento significativo del valor promedio de la FEVI (28.9% a 36.4% $p=0.001$), de estos el 69.7% mejoraron el valor de FEVI, este hallazgo es positivo teniendo en cuenta que los pacientes con FEVI recuperada tienen mejor pronóstico a largo plazo en términos de reducción de las complicaciones y sintomatología de los pacientes. Lo anterior concuerda con los resultados obtenidos en estudios que evaluaron la función cardiaca posterior al tratamiento con S-V registrando mejoras significativas de la FEVI^{16,18,19,20,21,22,63,65}. La importancia de la mejoría en la FEVI radica en que su disminución se ha relacionado con desenlaces desfavorables. En un estudio se encontró que de los pacientes con recuperación funcional, la reducción de la dosis de S-V se asoció con un deterioro de la función cardíaca previamente recuperada y un pronóstico menos favorable durante el seguimiento, debido a que cada reducción de 5 puntos porcentuales en la FEVI se asoció con un aumento del 9% en el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC, un aumento del 9% en el riesgo de muerte cardiovascular y un aumento del riesgo del 7% en la mortalidad por todas las causas³⁵.

En algunos de estos estudios la mejoría de este parámetro se asoció al aumento de los PN medidos en plasma, el cual es reflejo del proceso de remodelación

cardíaca inversa subyacente, mediada posiblemente por S-V, en la cual se revierten los cambios estructurales patológicos tales como fibrosis e hipertrofia^{16,17}. Desafortunadamente nuestro estudio no obtuvo el registro de los niveles de PN debido a la no realización de la misma en nuestro contexto.

Nuestro estudio fue consistente con que no hubo diferencias significativas en la FEVI o en la NYHA en relación a la etiología de la IC y la dosis final del S-V, nuestro hallazgo difiere del reportado en un estudio donde se describió que la recuperación de la función ventricular se asociaba con una etiología no isquémica de la IC y una dosis inicial más alta de S-V, inclusive, aquellos pacientes que mantenían la misma dosis de S-V tenían una FEVI más alta y menos probabilidades de deterioro de la misma que aquellos que recibían dosis decrecientes de S-V quienes además presentaban mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular²¹.

La hipotensión arterial fue el efecto adverso más común entre los pacientes de nuestra muestra (27.3%), lo cual es inherente al mecanismo de inhibición dual ejercido por el S-V sobre la neprilisina y la enzima convertidora de angiotensina; dicha frecuencia de presentación fue similar a la reportada por otros estudios^{16,18,22,26,34,63}. Sin embargo, en nuestro estudio sólo una tercera parte de los que presentaron hipotensión requirió el retiro del medicamento, ya que a pesar de que el S-V conduce a más hipotensión sintomática, no se asocia a una mayor interrupción del tratamiento^{2,34,35}. También encontramos que sólo un paciente presentó angioedema (3%), efecto también reportado en el estudio PARADIGM-HF² y en otros estudios similares¹⁶. A diferencia del estudio de Santa Sé de Bogotá, en donde ningún paciente presentó angioedema². Estos resultados confirman que los pacientes que comienzan manejo con S-V requieren una estrecha monitorización de los síntomas y de la titulación de la dosis.

10.1. LIMITACIONES

Las principales limitaciones de esta investigación se asocian con el tamaño de la muestra, el tiempo del seguimiento y al hecho de que hubo dificultades para obtener datos homogéneos en todos los pacientes durante el proceso de recopilación de la información. Por ejemplo, no todos los pacientes contaban con mediciones ecocardiográficas en el plazo previsto debido a limitaciones en el seguimiento de la consulta externa y algunos datos sociodemográficos como la raza no estaban reportadas en todas las historias clínicas, por lo cual se tuvo que prescindir de ello.

A pesar de que hubo mejoras significativamente estadísticas, el número reducido de la muestra y el hecho de que una proporción importante de esta no logró la

dosis considerada como meta, podría limitar la medición del verdadero impacto de los beneficios de dicho medicamento en la respuesta clínica. Aspectos que se podrían explicar dada la novedad del tratamiento, a la negativa por parte de las entidades prestadoras de los servicios de salud de autorizar su entrega e incluso al poco uso del mismo por los clínicos tratantes.

Adicionalmente, el diseño observacional del estudio, no permitió llevar un seguimiento más estricto del reporte de las historias clínicas, de modo que se dependió de la acuciosidad con la que el clínico las realizó, así como de factores externos a los pacientes, mismo hecho por el cual no se pudo evaluar la adherencia al tratamiento.

11. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

En nuestro estudio se evidenció que la terapia con S-V es útil en aquellos pacientes con IC FEVr, dados los beneficios clínicos observados en la reducción de la clase funcional NYHA, el aumento significativo de la FEVI, así como una reducción en la presentación de signos y síntomas de IC, dichos beneficios se presentaron pese a que sólo una tercera parte logró alcanzar la dosis máxima recomendada. La población evaluada en nuestro estudio tuvo un perfil demográfico y clínico similar al de otros estudios, lo que sugiere que la respuesta clínica descrita es extrapolable a la población del sur colombiano. Si bien con el manejo farmacológico se evidenció riesgo de hipotensión, su presencia no implicó necesariamente el retiro del medicamento en todos los pacientes.

Teniendo en cuenta los resultados, se recomienda continuar el seguimiento y registro de los parámetros de NYHA y FEVI de manera más regular y por más tiempo en los pacientes con IC FEVr en Neiva. Aumentar el tamaño muestral con población proveniente de otras regiones permitirá mayor diversificación y representatividad, adicionalmente se recomienda realizar estudios de mayor poder estadístico que permitan comparar dos terapias: un grupo con S-V y otro con la terapia convencional para IC en relación a las variables aquí evaluadas; Así como evaluar otras variables como mortalidad u hospitalización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gori M, Senni M. Sacubitril/valsartan (LCZ696) for the treatment of heart failure. Expert Review of Cardiovascular Therapy [Internet]. Informa UK Limited; 2016 Jan 8;14(2):145–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/14779072.2016.1128827>
2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2014 Sep 11;371(11):993–1004. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1409077>
3. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. European Heart Journal [Internet]. Oxford University Press (OUP); 1997 Feb 2;18(2):208–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015223>
4. Swedberg.K, Kjekshus.J THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 1987 Jun 4;316(23):1429–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198706043162301>
5. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 1991 Aug;325(5):293–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199108013250501>
6. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. New England Journal of Medicine [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2005 Apr 14;352(15):1539–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa050496>
7. Duarte Vera YC, Cáceres Vinuesa SV, Daher Nader JE, Lara Terán JF. Un novedoso agente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida. Archivos de Cardiología de México [Internet]. Publicidad Permanyer, SLU; 2018 Oct;88(4):287–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2018.01.003>
8. Cagide A. Evolución del tratamiento de la insuficiencia cardíaca [Internet]. Insuficienciacardiaca.org. [citado el 26 de octubre de 2021]. Disponible en: http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v10n1_15/v10n1a06.pdf
9. Ferllini Montealegre SM, Miranda Muñoz MF, Picado Álvarez AD. Sacubitril / valsartán: nueva opción terapéutica en insuficiencia cardíaca. Revista

Medica Sinergia [Internet]. Revista Medica Sinergia; 2019 Nov 1;4(11):e297. Available from: <http://dx.doi.org/10.31434/rms.v4i11.297>

10. Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, Mi X, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Early adoption of sacubitril/valsartan for patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5(4):305–9.

11. Rodriguez.M, Martinez.A.(2020) EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CON SACUBITRIL-VALSARTÁN VERSUS ACE / ARB EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA- ANALISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA.Puesta al día en cardiología- 30 de marzo de 2020- boletín 140- volumen 2

12. Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, Yao X, Shah ND, Dunlay SM. Comparative Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Versus ACE/ARB Therapy in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* [Internet]. Elsevier BV; 2020 Jan;8(1):43–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2019.08.003>

13. Gupta DK, Claggett B, Wells Q, Cheng S, Li M, Maruthur N, et al. Racial Differences in Circulating Natriuretic Peptide Levels: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2015 May 14;4(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.115.001831>

14. Gupta DK, de Lemos JA, Ayers CR, Berry JD, Wang TJ. Racial Differences in Natriuretic Peptide Levels. *JACC: Heart Failure* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Jul;3(7):513–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.02.008>

15. Gómez E. Capítulo 2. Introducción, epidemiología de la falla cardiaca e historia de las clínicas de falla cardiaca en Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. Publicidad Permanyer, SLU; 2016 Mar;23:6–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.01.004>

16. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2019 Sep 17;322(11):1085. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.12821>

17. Romano G, Vitale G, Ajello L, Agnese V, Bellavia D, Caccamo G, et al. The Effects of Sacubitril/Valsartan on Clinical, Biochemical and Echocardiographic Parameters in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The “Hemodynamic Recovery.” *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. MDPI AG; 2019 Dec 6;8(12):2165. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8122165>

18. Ali D, Riley F, Kirkland S, Hyland J, Banerjee P. 1 Sacubitril/valsartan in chronic symptomatic heart failure with reduced ejection fraction: first clinical experience from a large uk tertiary centre. *Heart* [Internet]. BMJ; 2017 Jun;103(Suppl 5):A1.1–A1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311726.1>
19. C. Robles, C. Sierra, L. Rodríguez-Padial del Hospital Virgen de la Salud, Toledo, EXPERIENCIA INICIAL CON SACUBITRIL/VALSARTÁN. ¿ES TAN BUENO COMO DICEN? *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(Supl 1):1095
20. Hsiao F-C, Wang C-L, Chang P-C, Lu Y-Y, Huang C-Y, Chu P-H. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Real-World Experience From Taiwan. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. SAGE Publications; 2019 Sep 12;25(2):152–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1074248419872958>
21. Chang H-Y, Chen K-C, Fong M-C, Feng A-N, Fu H-N, Huang K-C, et al. Recovery of left ventricular dysfunction after sacubitril/valsartan: predictors and management. *Journal of Cardiology* [Internet]. Elsevier BV; 2020 Mar;75(3):233–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.08.005>
22. Morales-Parra MP, Salazar-Niño JF, Caycedo-González LA, González-Torres DV, Jaramillo-Jaramillo M, Buitrago-Sandoval AF, et al. Experiencia con sacubitril/valsartán en una clínica de falla cardíaca. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. Publicidad Permanyer, SLU; 2020 Jan;27(1):7–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2018.10.009>
23. Ferllini Montealegre SM, Miranda Muñoz MF, Picado Álvarez AD. Sacubitril / valsartán: nueva opción terapéutica en insuficiencia cardíaca. *Revista Medica Sinergia* [Internet]. Revista Medica Sinergia; 2019 Nov 1;4(11):e297. Available from: <http://dx.doi.org/10.31434/rms.v4i11.297>
24. Dokainish H, Teo K, Zhu J et al. HEART FAILURE IN AFRICA, ASIA, THE MIDDLE EAST AND SOUTH AMERICA: THE INTER-CHF STUDY. *Int. J. Cardiol*. 204, 133-141 (2016).
25. Jameson. J, Fauci. A, Kasper. D, Hauser. S, Longo. D, Loscalzo. J. HARRISON: PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA, 20ª EDICIÓN.
26. Ansara AJ, Kolanczyk DM, Koehler JM (2016) NEPRILYSIN INHIBITION WITH SACUBITRIL/VALSARTÁN IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE: MORTALITY BANG FOR YOUR BUCK, *J Clin Pharm Ther*. 2016 Apr;41(2):119-27.

27. P. (eds) INSUFICIENCIA CARDÍACA. MANUAL DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL, vol. 243. Springer, Cha
28. M. Gori,etal., SACUBITRIL/VALSARTAN THERAPEUTIC STRATEGY IN HFPEF: CLINICAL INSIGHTS AND PERSPECTIVES, Int J Cardiol (2018), <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.060>
29. Lillyblad MP DUAL ANGIOTENSIN RECEPTOR AND NEPRILYSIN INHIBITION WITH SACUBITRIL/VALSARTÁN IN CHRONIC SYSTOLIC HEART FAILURE: UNDERSTANDING THE NEW PARADIGM-HF, ANN PHARMACOTHER. 2015 Nov;49(11):1237-5.
30. Rodil, R., Malafarina, V., Mendoza, P., & Tiberio, G. (2017). IMPROVEMENT OF NYHA IN MULTIMORBIDITY PATIENTS WITH HEART FAILURE TREATED WITH ENTRESTO ® (SACUBITRIL/VALSARTAN). *Maturitas*, 100, 190. doi:10.1016/j.maturitas.2017.03.239
31. Park, Sun-Kyeong & Hong, Sung-Hyun & Kim, HyoJin & Kim, Sungju & Lee, Eui-Kyung. (2019). COST-UTILITY ANALYSIS OF SACUBITRIL/VALSARTAN USE COMPARED WITH STANDARDS OF CARE IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS WITH REDUCED EJECTION FRACTION IN SOUTH KOREA. CLINICAL THERAPEUTICS. 41. 10.1016/j.clinthera.2019.04.031.
32. Chin, Ken Lee & Zomer, Ella & Wang, Bing & Liew, Danny. (2019). COST-EFFECTIVENESS OF SWITCHING PATIENTS WITH HEART FAILURE AND REDUCED EJECTION FRACTION TO SACUBITRIL/VALSARTAN: THE AUSTRALIAN PERSPECTIVE. HEART, LUNG AND CIRCULATION. 10.1016/j.hlc.2019.03.007.
33. Rincón N, Valencia C, Barreto H, Camacho V (2017) ANÁLISIS DE SITUACIÓN DE SALUD CON EL MODELO DE LOS DETERMINANTES SOCIALES DE SALUD HUILA. Gobernación del Huila, secretaria de salud departamental.
34. Solomon SD, McMurray JJV, Anand (2019) ANGIOTENSIN-NEPRILYSIN INHIBITION IN HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION. N. Engl. J. Med. 381, 1609–1620.
35. Solomon SD, Claggett B, McMurray JJ, Hernandez AF, Fonarow GC. COMBINED NEPRILYSIN AND RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITION IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: A META-ANALYSIS. Eur. J. Heart Fail. 18, 1238–1243 (2016).
36. Owens R, Oliphant C. ANGIOEDEMA SPOTLIGHT: A CLOSER EXAMINATION OF SACUBITRIL/VALSARTAN SAFETY RESULTS. J Am Board Fam Med. 2017;30(4):556-557.

37. Solomon SD, Zile M, Pieske B et al. (2012) THE ANGIOTENSIN RECEPTOR NEPRILYSIN INHIBITOR LCZ696 IN HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION: A PHASE II DOUBLE-BLIND RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. *Lancet* 380, 1387–1395 .
38. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVor AD et al.(2019) ANGIOTENSIN-NEPRILYSIN INHIBITION IN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE. *N. Engl. J. Med.* 380, 539–548.
39. Li Q, Li L, Wang F (2019) EFFECT AND SAFETY OF LCZ696 IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION: AMETA-ANALYSIS OF 9 RCT STUDIES. *MEDICINE (Baltimore)* 98, e16093.
40. Olmos Salamanca, J., Madrid Murcia, P. V., Mejía Liñan, G. A., & Narváez Martínez, M. A. (2016). ROLES DEL PROFESIONAL DE ENFERMERÍA EN EL PACIENTE CON FALLA CARDÍACA. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 25(2), 89–94. doi:10.1016/j.reper.2016.02.010
41. M. Senni, J.J. McMurray, R. Wachter, H.F. McIntyre, A. Reyes, I. Majercak, P. Andreka, N. Shehova-Yankova, I. Anand, M.B. Yilmaz, H. Gogia, M. Martinez-Selles, S. Fischer, Z. Zilahi, F. Cosmi, V. Gelev, E. Galve, J.J. Gómez-Doblas, J. Nociar, M. Radomska, B. Sokolova, M. Volterrani, A. Sarkar, B. Reimund, F. Chen, A. Charney, INITIATING SACUBITRIL/VALSARTAN (LCZ696) IN HEART FAILURE: RESULTS OF TITRATION, A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED COMPARISON OF TWO UPTITRATION REGIMENS, *Eur. J. Heart Fail.* 18 (2016) 1193–1202
42. Van der Pol, Simon & Jong, Lisa & Vemer, Pepijn & Jansen, Danielle & Postma, Maarten. (2019). COST-EFFECTIVENESS OF SACUBITRIL/VALSARTAN IN GERMANY: AN APPLICATION OF THE EFFICIENCY FRONTIER. *Value in Health.* 22. 10.1016/j.jval.2019.06.007.
43. Van der Pol, Simon & Degener, Fabian & Postma, Maarten & Vemer, Pepijn. (2017). AN ECONOMIC EVALUATION OF SACUBITRIL/VALSARTAN FOR HEART FAILURE PATIENTS IN THE NETHERLANDS. *Value in Health.* 20. 10.1016/j.jval.2016.10.015.
44. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, et al. RELIEF AND RECURRENCE OF CONGESTION DURING AND AFTER HOSPITALIZATION FOR ACUTE HEART FAILURE: INSIGHTS FROM DIURETIC OPTIMIZATION STRATEGY EVALUATION IN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE (DOSE-AHF) AND CARDIORENAL RESCUE STUDY IN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE (CARRESS-HF). *Circ Heart Fail* 2014;8:741–8.
45. Chen J, Ross JS, Carlson MD, et al. SKILLED NURSING FACILITY REFERRAL AND HOSPITAL READMISSION RATES AFTER HEART FAILURE OR MYOCARDIAL INFARCTION. *Am J Med* 2012;125:100.e1–9.

46. Madigan EA, Gordon NH, Fortinsky RH, et al. REHOSPITALIZATION IN A NATIONAL POPULATION OF HOMEHEALTH CARE PATIENTS WITH HEART FAILURE. *Health Serv Res* 2012;47:2316–3
47. Van Walraven C, Bennett C, Jennings A, et al. PROPORTION OF HOSPITAL READMISSIONS DEEMED AVOIDABLE: A SYSTEMATIC REVIEW. *CMAJ* 2011; 183: E391–402.
48. Dore. A, Morrow. D, Braunwald.E, Duffy. C, Ambrosy. A, McCague. K, Rocha. R, Velazquez. E. EFECTO DE LA INICIACIÓN DE SACUBITRIL / VALSARTÁN EN LAS READMISIONES DE 30 DÍAS DESPUÉS DE UNA HOSPITALIZACIÓN POR FALLA CORAZÓN DESCOMPENSADA AGUDA: UN ANÁLISIS SECUNDARIO DE LA PRUEBA PIONEER-HF. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar, 73 .
49. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, et al. ANGIOTENSIN RECEPTOR NEPRILYSIN INHIBITION COMPARED WITH ENALAPRIL ON THE RISK OF CLINICAL PROGRESSION IN SURVIVING PATIENTS WITH HEART FAILURE. *Circulation* 2015;131:54–61.
50. Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. INFLUENCE OF SACUBITRIL/VALSARTAN (LCZ696) ON 30-DAY READMISSION AFTER HEART FAILURE HOSPITALIZATION. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(3):241–248.
51. Lewis EF. STILL AT THE DRAWING BOARD: IMPROVING QUALITY OF LIFE IN HEART FAILURE. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):137-139.
52. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA. VERSIÓN RESUMIDA (ACTUALIZACIÓN 2005). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1062- 92.
53. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. GUÍA 2013 DE ACCF / AHA PARA EL MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA . LA CIRCULACIÓN . 2013; 128: e24-e327.
54. Pendás. M, Rilla. N, Madera. R, Martín .P ; ACTUALIZADO DE GÁZQUEZ R, SIERRA JF ,FRAGA M. SACUBITRIL/ VALSARTÁN PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA SINTOMÁTICA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA. INFORME GENESIS-SEFH, octubre 2016.
55. Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, et al. ASSOCIATION BETWEEN SACUBITRIL/VALSARTAN INITIATION AND HEALTH STATUS OUTCOMES IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION. *JACC Heart Fail*. 2019;7:933-941.

56. Polito, M. V., Silverio, A., Rispoli, A., Vitulano, G., Auria, F. D., De Angelis, E., ... Ciccarelli, M. (2020). CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC BENEFIT OF SACUBITRIL/VALSARTAN IN A REAL-WORLD POPULATION WITH HF WITH REDUCED EJECTION FRACTION. *Scientific Reports*, 10(1).
57. Vitale, G., Romano, G., Di Franco, A., Caccamo, G., Nugara, C., Ajello, L., ... Sarullo, F. (2019). EARLY EFFECTS OF SACUBITRIL/VALSARTAN ON EXERCISE TOLERANCE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 262.
58. Obtulowicz K. BRADYKININ-MEDIATED ANGIOEDEMA. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 126, 76–85 (2016)
59. Chang, H.-Y., Feng, A.-N., Fong, M.-C., Hsueh, C.-W., Lai, W.-T., Huang, K.-C., ... Yin, W.-H. (2019). SACUBITRIL/VALSARTAN IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION PATIENTS: REAL WORLD EXPERIENCE ON ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE, HYPOTENSION, AND DOSE ESCALATION. *Journal of Cardiology*. doi:10.1016/j.jjcc.2019.03.010
60. Solomon SD, Claggett B, Desai AS 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.* 9, e002744 (2016).
61. Breathett K, Allen LA, Udelson J, Davis G, Bristow M. CHANGES IN LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION PREDICT SURVIVAL AND HOSPITALIZATION IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION. *Circ. Heart Fail.* 9(10), e002962 (2016).
62. Malik, Aaqib H. MD, MPH*; Aronow, Wilbert S. MD, FACC, FAHA EFFICACY OF SACUBITRIL/VALSARTAN IN HYPERTENSION, *AMERICAN JOURNAL OF THERAPEUTICS*: january 10, 2019 - volume publish ahead of print - issue.
63. Quiroga B, de Santos A, Sapiencia D, Saharoui Y, Álvarez-Chiva V. Experiencia clínica con sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia renal: la visión del nefrólogo. *Nefrología [Internet]*. Elsevier BV; 2019 Nov;39(6):646–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2019.01.005>
64. Sgorbini L, Rossetti A, Galati A. Sacubitril/Valsartan: Effect on Walking Test and Physical Capability. *Cardiology [Internet]*. S. Karger AG; 2017;138(Suppl. 1):17–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000484879M>. S-S, Díaz-Madriz JP, Chaverri-Fernández JM, E. Z-M, M. B, C. A. Efecto del Sacubitril / Valsartan sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas utilizadas para el control de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo

reducida (FEV1r) de los pacientes activos del Programa de Insuficiencia Cardíaca (PIC) del Hospital Clínica Bíblica [Internet]. Scielo.sa.cr. [citado el 26 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcc/v22n2/1409-4142-rcc-22-02-18.pdf>.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento Para La Recolección De La Información

SACUBITRIL-VALSARTÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y FRACCION DE EYECCION VENTRICULAR REDUCIDA EN NEIVA			
Objetivo general: Describir la respuesta clínica al tratamiento con Sacubitril-Valsartán en términos de NYHA y FEVI en pacientes con ICFEVr que son valorados en la consulta externa de cardiología de la ciudad de Neiva.			
Número de formulario:			
Características sociodemográficas			
Edad		Género	M: ___ F: ___
Comorbilidades	Hipertensión _____ Dislipidemia _____ Enfermedad coronaria _____ Fibrilación auricular _____ Hipotiroidismo _____ Diabetes _____		
Características etiológicas			
Isquémica _____ Valvulopatía _____ Idiopática _____ Otra _____			
Características del tratamiento			
Medicament o previo	IECA _____ _____ ARA II _____	Medicament os acompañant es	BB _____ Diurético _____ Antialdosteronico _____
Dosis del S-V	Dosis inicial _____ Dosis final _____	Duración del tratamiento	
Retiro del medicament o	Si ___ No ___		
Características clínicas			
Signos y síntomas clínicos	Antes		Después
	Edema Si ___ No ___ Ortopnea Si ___ No ___ DPN Si ___ No ___ Palpitaciones Si ___ No ___ Angina Si ___ No ___ Sincope Si ___ No ___		Edema Si ___ No ___ Ortopnea Si ___ No ___ DPN Si ___ No ___ Palpitaciones Si ___ No ___ Angina Si ___ No ___ Sincope Si ___ No ___

Signos vitales	Frecuencia cardíaca _____ lpm Tensión arterial _____ mmHg	Frecuencia cardíaca _____ lpm Tensión arterial _____ mmHg
Características de funcionalidad		
Clase funcional NYHA	Antes	Después
	Grado I _____	Grado I _____
	Grado II _____	Grado II _____
	Grado III _____	Grado III _____
	Grado IV _____	Grado IV _____
Características de función ventricular		
FEVI	Inicial: _____ (%) Final: _____ (%)	
Efectos adversos		
Hipotensión _____ Angioedema _____ Cuales _____ No presentó _____		

Anexo B. Aprobaciones Comités De Bioética

Aprobación Del Comité De Bioética De La Universidad Surcolombiana



MEMORANDO No.022



2-1-04

Neiva, 09 de septiembre de 2019

PARA: **GIOVANNY CAVIEDEZ PÉREZ**
Investigador Principal

DE: **COMITÉ DE ÉTICA**
MARTHA ROCÍO VEGA VEGA, Coordinadora.

ASUNTO: Comunicación de una decisión.

Cordial saludo.

El Comité de Ética, mediante sesión ordinaria del 13 de agosto del año en curso y según consta en Acta No.005, de la misma fecha, luego de analizar el Proyecto **"SACUBITRIL – VALSARTÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR REDUCIDA EN NEIVA"** lo encontró viable desde el punto de vista ético, por lo cual determinó aprobarlo.

Atentamente,


MARTHA ROCÍO VEGA VEGA
Coordinadora Comité de Ética.

Gestión, Participación y Resultados

Sede Central - AV. Pastrana Borrero Cra. 1a.
PBX: (57) (8) 875 4753 FAX: (8) 875 8890 – (8) 875 9124
Edificio Administrativo - Cra. 5 No. 23-40
PBX: (57) (8) 8753686 - Línea Gratuita Nacional: 018000 968722
Vigilada Mineducación
www.usco.edu.co
Neiva, Huila

Anexo C. Aprobación CARDIOCENTER



Anexo D. Aprobación Clínica MEDILASER



Clínica Medilaser[®]
 Somos parte de ti.

Clínica Medilaser S.A.
 Medilaser_s.a
 Medilaseroficial
 Clínica Medilaser S.A. IPS

COMITÉ CIENTÍFICO DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DE LA CLÍNICA MEDILASER S.A.
ACTA DE APROBACIÓN

ACTA DE APROBACIÓN N° 013/21

Fecha en que sesiono el Comité: 18-05-2021

Nombre del Proyecto de Investigación: "Sacubitril -valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección ventricular reducida en Neiva"

Investigador Principal: *Giovanni Cavedes Perez* CC 7.712.724

Co- Investigadores: *Dennis Lucia Hernandez Cordoba, Juan Pablo Mana Mosquera, Maria Alejandra Rodriguez Ospina.*

La Clínica Medilaser S.A constituyó mediante Acto Administrativo el Comité Científico de Ética e Investigación en cumplimiento a las Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2007 expedidos por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité Científico de Ética e Investigación Certifica que:

- Todos los miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.
 - Ficha de información del proyecto
 - Declaración de aspectos éticos
 - Protocolo de Investigación*
 - Formato de Consentimiento Informado
 - Protocolo de Evento Adverso
 - Formato de recolección de datos*
 - Folleto del Investigador (si aplica)
 - Resultado de evaluación por otros comités (si aplica)
 - Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores

Clínica Medilaser S.A.
 Medilaser_s.a
 Medilaseroficial
 Clínica Medilaser S.A. IPS

*El protocolo de Investigación fue previamente evaluado, revisado y aprobado por el metodólogo y bioético del comité.

- El Comité Científico de Ética e Investigación consideró que el presente Estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera sin riesgo para las personas que participan, la investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.
- El Comité Científico de Ética e Investigación considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.
- El Comité Científico de Ética e Investigación asignará un usuario para la recolección de la información solicitada, su uso será de exclusiva responsabilidad del investigador principal.
- El área habilitada para la recolección de la información será el aula virtual ubicada en el cuarto piso de la torre principal de la Clínica, no obstante, se sujetará a las disposiciones emanadas de clínica Medilaser S.A. en el marco de la emergencia sanitaria decretada por la pandemia de Covid-19, en concordancia, con lineamientos de autoridades competentes a nivel nacional.
- El Comité Científico de Ética e Investigación por unanimidad avala el desarrollo de la investigación.
- Atendiendo a lo anteriormente mencionado, el Investigador Principal deberá:
 - Cumplir estrictamente con el acuerdo de confidencialidad suscrito.
 - Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética e investigación de la institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.

Bogotá, Oficinas Nacionales: Calle 104 No. 18 A - 52 Torre 1, Oficina 502 (PBX. 7451366 – 7451370)
 Sucursal Florencia: Calle 6 No. 14* – 55 Barrio Juan XXIII (PBX. 436 6000; Telefax 435 8829)
 Sucursal Tunja: Carrera 2E No. 67 B - 90 Barrio Suamox (PBX. 745 3000)
 Sucursal Neiva: Carrera 7 No. 11 – 75 (PBX. 872 4100)
 Línea gratuita nacional 018000 932370
 www.clinicamedilaser.com.co



Clínica Medilaser[®]
 Somos parte de ti.

Clínica Medilaser S.A.
 Medilaser_s.a
 Medilaseroficial
 Clínica Medilaser S.A. IPS

COMITÉ CIENTÍFICO DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DE LA CLÍNICA MEDILASER S.A.
ACTA DE APROBACIÓN

ACTA DE APROBACIÓN N° 013/21

Fecha en que sesiono el Comité: 18-05-2021

Nombre del Proyecto de Investigación: "Sacubitril -valsartan en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección ventricular reducida en Neiva"

Investigador Principal: *Giovanni Cavedes Perez* CC 7.712.724

Co- Investigadores: *Dennis Lucia Hernandez Cordoba, Juan Pablo Mana Mosquera, Maria Alejandra Rodriguez Ospina.*

La Clínica Medilaser S.A constituyó mediante Acto Administrativo el Comité Científico de Ética e Investigación en cumplimiento a las Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2007 expedidos por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité Científico de Ética e Investigación Certifica que:

- Todos los miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.
 - Ficha de información del proyecto
 - Declaración de aspectos éticos
 - Protocolo de Investigación*
 - Formato de Consentimiento Informado
 - Protocolo de Evento Adverso
 - Formato de recolección de datos*
 - Folleto del Investigador (si aplica)
 - Resultado de evaluación por otros comités (si aplica)
 - Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores

Clínica Medilaser S.A.
 Medilaser_s.a
 Medilaseroficial
 Clínica Medilaser S.A. IPS

*El protocolo de Investigación fue previamente evaluado, revisado y aprobado por el metodólogo y bioético del comité.

- El Comité Científico de Ética e Investigación consideró que el presente Estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera sin riesgo para las personas que participan, la investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.
- El Comité Científico de Ética e Investigación considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.
- El Comité Científico de Ética e Investigación asignará un usuario para la recolección de la información solicitada, su uso será de exclusiva responsabilidad del investigador principal.
- El área habilitada para la recolección de la información será el aula virtual ubicada en el cuarto piso de la torre principal de la Clínica, no obstante, se sujetará a las disposiciones emanadas de clínica Medilaser S.A. en el marco de la emergencia sanitaria decretada por la pandemia de Covid-19, en concordancia, con lineamientos de autoridades competentes a nivel nacional.
- El Comité Científico de Ética e Investigación por unanimidad avala el desarrollo de la investigación.
- Atendiendo a lo anteriormente mencionado, el Investigador Principal deberá:
 - Cumplir estrictamente con el acuerdo de confidencialidad suscrito.
 - Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética e investigación de la institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.

Bogotá, Oficinas Nacionales: Calle 104 No. 18 A - 52 Torre 1, Oficina 502 (PBX. 7451366 – 7451370)
 Sucursal Florencia: Calle 6 No. 14* – 55 Barrio Juan XXIII (PBX. 436 6000; Telefax 435 8829)
 Sucursal Tunja: Carrera 2E No. 67 B - 90 Barrio Suamox (PBX. 745 3000)
 Sucursal Neiva: Carrera 7 No. 11 – 75 (PBX. 872 4100)
 Línea gratuita nacional 018000 932370
 www.clinicamedilaser.com.co

- Comunicar cualquier situación imprevista que considera que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva y/o importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo/beneficio de los sujetos participantes.
- Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- El investigador principal se compromete a entregar informes escrito trimestrales respecto a los avances y estado de la investigación.
- El investigador se compromete a que una vez terminado su proyecto realizar retroalimentación en el servicio donde realizó la investigación para presentar los resultados del estudio.
- El informe final de la investigación se debe entrega al comité en un plazo máximo de un mes después de finalizada la investigación.
- Si el producto final es un artículo publicado en una revista indexada, se debe referir al Grupo de Investigación Clínica Medilaser como afiliación y entidad participante, patrocinadora de la investigación.
- Si el proyecto de investigación avalado por el comité va a participar en algún evento académico, el investigador principal debe informar de manera escrita al Comité.
- El comité puede ser convocado de manera extraordinaria para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
- Frente a la autorización para el manejo de datos personales, de conformidad a lo dispuesto en el artículo 9° de la Ley 1581 del año 2012 establece que dicha autorización no será necesaria cuando se trate de tratamiento de información autorizado por la ley para fines históricos, estadísticos o científicos y permite que para las investigaciones sin riesgo se pueda dispensar al investigador del consentimiento informado; sin embargo, lo anterior, aplica para las historias clínicas diligenciadas con posterioridad al mes de Octubre del año 2012.

En constancia a lo anteriormente expuesto se firma la presente Acta a los 21 días del mes de Junio de 2021, por medio de la cual se aceptan las condiciones mencionadas por el Comité Científico de Ética e Investigación de la Clínica Medilaser Neiva.

Giovanni Cavedes Perez
 FIRMA
 C.C. 7712724 de Neiva
 Teléfono: 311281149
 Email: giscapo@hotmail.com

GIOVANNI CAVEDÉS PEREZ
 Investigador Principal



NESTOR FARID MONTIEL ORTIZ
 Presidente Comité Científico de Ética
 e Investigación

Anexo E. Acuerdo De Confidencialidad Sacubitril-Valsartán En Pacientes Con Insuficiencia Cardiaca Y Fracción De Eyección Ventricular Reducida En Neiva

Yo, Giovanni Caviedes Pérez, identificado con cédula de ciudadanía número 7712724 expedida en la ciudad de Neiva, como investigador principal del proyecto "SACUBITRIL-VALSARTÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y FRACCION DE EYECCION VENTRICULAR REDUCIDA EN NEIVA" que se realizará en Cardio Center S.A, Clínica Medilaser S.A., y consultorio personal de la Dra. María del Pilar Peña de la ciudad de Neiva, me comprometo a:

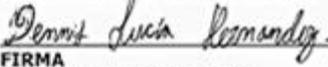
1. Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
2. Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
3. Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
4. Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
5. Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
6. Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de Cardio Center S.A, Clínica Medilaser S.A., IDIME S.A. y consultorio personal de la Dra. María del Pilar Peña.
7. Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aun después de terminado el proyecto de investigación.
8. Asumir la responsabilidad de los daños, prejuicios y demás consecuencias profesionales, civiles y /o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos. Por medio del presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma al 01 día, del mes de mayo del año 2021:

Giovanni Caviedes Perez

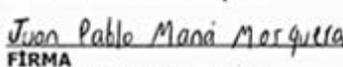

FIRMA
C.C. 7712724 de Neiva
Teléfono: 3112811149
Email: giocape@hotmail.com

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

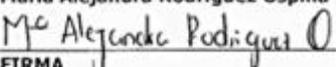
Dennis Lucia Hernández Córdoba


FIRMA
C.C. 1075322020 de Neiva
Teléfono: 3166205413
Email: luchigo09@hotmail.com

Juan Pablo Maná Mosquera


FIRMA
C.C. 1075314336 de Neiva
Teléfono: 3015354913
Email: juanpablo15-15@hotmail.com

Maria Alejandra Rodríguez Ospina


FIRMA
C.C. 1110565875 de Ibagué
Teléfono: 3182658264
Email: maleja_rod@hotmail.com

Anexo F. Diseño Administrativo

Presupuesto:

RUBROS	Costo unitario	Número de unidades	Costo total (COP)
A. Personal			
Asesor	1'000.000	1	1'000.000
Recolectores	300.000	4	1'200.000
Estadístico	100.000	1	100.000
B. Materiales e Insumos			
Caja Lapiceros	10.000	1	10.000
Resma De Papel Bond 500 hojas Tamaño Carta	10.000	1	10.000
Carpetas	1.000	4	4.000
C. Costos operacionales			
Impresión	300	500	150.000
Transporte	6.000	6	36.000
D. Equipos			
Internet	90.000/ Mes	1	90.000
Computador	900.000	1	900.000
Total	3'500.000		

Cronograma de actividades:

ACTIVIDADES	MESES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Elaboración del anteproyecto	—	—	—									
Planificación y elaboración del instrumento			—									
Aprobación por comité de ética				—	—							
Aprobación por cada entidad						—	—					
Prueba piloto							—					
Recolección de la información								—				
Elaboración de la base de datos								—				
Procesamiento de los datos									—			
Análisis de los datos									—	—		
Preparación de informe final											—	

