

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**EFECTO DEL TRATAMIENTO CON SACUBITRIL/VALSARTÁN SOBRE LA  
FIBROSIS Y EL REMODELADO CARDIACO EN LA INSUFICIENCIA  
CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA: ESTUDIO  
INTEGRADO DE BIOMARCADORES MOLECULARES Y TÉCNICAS DE  
IMAGEN**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA**

**PRESENTADA POR**

**Ainhoa Robles Mezcuá**

**DIRECTOR:**

**José Manuel García Pinilla**

**TUTOR:**

**Manuel Francisco Jiménez Navarro**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTORA: Ainhoa Robles Mezcuca

 <http://orcid.org/0000-0001-6212-9959>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DOCTORADO EN BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN  
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**

*Tesis Doctoral*

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON SACUBITRIL/VALSARTÁN SOBRE LA  
FIBROSIS Y EL REMODELADO CARDIACO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA  
CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA: ESTUDIO INTEGRADO DE  
BIOMARCADORES MOLECULARES Y TÉCNICAS DE IMAGEN**

**Ainhoa Robles Mezcu**

***DIRECTOR:***

**José Manuel García Pinilla**

***TUTOR:***

**Manuel Francisco Jiménez Navarro**

**Málaga, 2025**





## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

Dña AINHOA ROBLES MEZCUA

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autora de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON SACUBITRIL/VALSARTAN SOBRE LA FIBROSIS Y EL REMODELADO CARDIACO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA: UN ESTUDIO INTEGRADO DE BIOMARCADORES MOLECULARES Y TÉCNICAS DE IMAGEN.

Realizada bajo la tutorización de MANUEL F. JIMÉNEZ NAVARRO y dirección de JOSÉ MANUEL GARCÍA PINILLA

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 11 de marzo de 2025

Fdo.: AINHOA ROBLES MEZCUA Doctoranda	Fdo.: MANUEL F. JIMÉNEZ NAVARRO Tutor/a
--	--



Fdo.: JOSÉ MANUEL GARCÍA PINILLA  
Director de tesis

D. MANUEL F. JIMÉNEZ NAVARRO

Catedrático del departamento de Medicina y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

D. JOSÉ MANUEL GARCÍA PINILLA

Facultativo especialista de Área de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga

CERTIFICA/N Que D<sup>a</sup>. AINHOA ROBLES MEZCUA

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “Efectos del tratamiento con sacubitril/valsartan sobre la fibrosis y el remodelado cardiaco en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: un estudio integrado de biomarcadores moleculares y técnicas de imagen”, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia es:

Robles-Mezcua, A., Januzzi, J. L., Pavón-Morón, F. J., Rodríguez-Capitán, J., López-Garrido, M. A., Cruzado-Álvarez, C., Robles-Mezcua, M., Gutiérrez-Bedmar, M., Couto-Mallón, D., Rueda-Calle, E. C., Barreiro-Pérez, M., Sánchez, P. L., Gómez-Doblas, J. J., Jiménez-Navarro, M. F., & García-Pinilla, J. M. (2025). Effects of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction: An integrated study of molecular biomarkers and imaging techniques. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 183, 117874. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.117874>

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga, 11 de marzo de 2025.

Director: José Manuel García Pinilla

Tutor: Manuel F. Jiménez Navarro



## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido en la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, a mi director, el Dr. José Manuel García Pinilla, que no sólo ha sido el director de mi tesis doctoral, sino que es mi mentor y compañero. Confió en mí desde el inicio de mi etapa como residente de cardiología y es gracias a él por lo que he conseguido tantas cosas en todo este tiempo. Nunca podré agradecerte todas las oportunidades que me has dado, desde aquella carpeta que voló por la ventana hasta el día de hoy, y todo lo que seguro que está aún por venir. Sólo espero haber estado y seguir estando a la altura.

A mi tutor, el Dr. Manuel Jiménez Navarro, por su dedicación y paciencia en trasmitirme la pasión por la investigación, tarea que ha conseguido con creces. Muchas gracias porque sin tu insistencia y apoyo en este camino ninguno de mis logros hubiese sido posible, ni estaría en el lugar en el que hoy me encuentro. Espero poder seguir trabajando y consiguiendo éxitos juntos.

Al Dr. Francisco Javier Pavón Morón, por ser mi gran apoyo en la parte final de este proyecto y darle el toque de calidad para hacer un trabajo increíble. Gracias por todas las horas y fuerzas empleadas y por ayudarme además a no desistir ni perder la paz ante circunstancias adversas.

Al Dr. Juan José Gómez-Doblas, que como actual Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria ha apostado por mí desde mi inicio profesional incluso en situaciones complicadas, dándome la oportunidad de formar parte de este servicio y grupo de investigación.

A todo el personal del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, desde todos mis compañeros médicos adjuntos, compañeros de residencia, equipo de enfermería, auxiliares, celadores y personal administrativo, por la acogida y hacerme sentir parte del equipo desde el primer día.

En especial, a toda la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, porque somos una pequeña gran familia de la que estoy muy orgullosa de pertenecer y en la que no puedo dejar de hacer

especial mención a Conchi Cruzado, sin ella este proyecto y muchos otros quedarían encerrados en un cajón, además de ser ejemplo y referente en la vida.

A mi familia, sin ellos nada de esto sería posible.

A mis padres, porque sin la educación y todas las oportunidades que me han dado, estoy segura de que no estaría hoy aquí. Gracias a ellos poseo esa cabezonería que me hace conseguir lo que me propongo o al menos intentarlo hasta el final.

A mi hermana, porque además de ser parte fundamental en este trabajo desde el punto de vista profesional, es mi mejor y verdadera compañera de vida.

A mis suegros, porque sin ellos jamás hubiese terminado este trabajo y porque son gran parte de nuestro apoyo día a día. Gracias por ayudarme siempre y sobre todo en esta recta final.

Y finalmente y, quizá por eso, los más importantes, a los hombres de mi vida.

A Juan, mi gran compañero de viaje y apoyo incondicional, que incluso rellena bases de datos o hace árboles genealógicos sin entender ni la mitad. Gracias a ti estoy por fin aquí hoy y tantas otras cosas que hemos conseguido y seguiremos consiguiendo. Gracias por estar ahí siempre, por hacerme ver el lado bueno de las cosas y ser mi calma en la tempestad.

A Hugo, que llegó para hacerme conocer la aventura más apasionante de la vida, la maternidad. Tu lógica aplastante hace que no dude ni un instante que es lo verdaderamente importante.

A Carlos, que con esa picardía y esas contagiosas carcajadas consigues que siempre tengamos los pies en la tierra.

Y al pequeño Juan, que ha llegado para terminar de completar y revolucionar nuestra preciosa familia y es hoy el asistente más joven a esta presentación de Tesis.

**GRACIAS.**

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

El doctorando, así como el Tutor y el Director de tesis, declaran no tener ningún conflicto, ni interés derivado con terceros como consecuencia del desarrollo de este estudio.

# ÍNDICE

1.	RESUMEN .....	14
2.	INTRODUCCIÓN.....	19
2.1.	DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA .....	19
2.2.	FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA .....	22
2.3.	DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: EL PAPEL DE LOS BIOMARCADORES .....	28
2.4.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEPRIMIDA .....	34
2.5.	EVIDENCIA DEL TRATAMIENTO CON SACUBITRIL/VALSARTAN SOBRE EL REMODELADO CARDÍACO Y LOS BIOMARCADORES .....	39
3.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	46
4.	HIPÓTESIS .....	48
5.	OBJETIVOS .....	49
6.	METODOLOGÍA.....	50
6.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN .....	50
6.2.	TRATAMIENTO CON SACUBITRIL/VALSARTAN Y VISITAS DE SEGUIMIENTO..	52
6.3.	SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS .....	54
6.4.	VARIABLES .....	55
6.5.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	58
6.6.	AUTORIZACIONES Y ASPECTOS ÉTICOS .....	59
7.	RESULTADOS .....	60
7.1.	PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.....	60
7.2.	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES.....	62
7.3.	MEJORA DE LA CLASE FUNCIONAL .....	65
7.4.	CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE BIOMARCADORES	65
7.5.	CAMBIOS ESTRUCTURALES EN PRUEBAS DE IMAGEN CARDÍACA.....	68

7.6. CORRELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE BIOMARCADORES DE IC Y PARÁMETROS ESTRUCTURALES CARDÍACOS.....	73
7.7. DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS .....	76
8. DISCUSIÓN .....	78
LIMITACIONES .....	86
9. CONCLUSIONES .....	88
10. BIBLIOGRAFÍA .....	89
11. ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	101
12. ANEXOS .....	103
13. PUBLICACIÓN PRINCIPAL .....	113

## 1. RESUMEN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de disnea o intolerancia al esfuerzo debido a un deterioro del llenado ventricular y/o de la fracción de eyección. Debido a su alta prevalencia representa un importante problema de salud, con una gran carga a nivel mundial, tanto en términos sanitarios como económicos. Un proceso clave en la progresión de la IC es el remodelado cardiaco (RC), un proceso que implica cambios moleculares, genéticos y celulares en respuesta a la lesión miocárdica, los cambios hemodinámicos y la activación neurohormonal que se producen en la IC. El RC se manifiesta clínicamente como un cambio en el tamaño (aumento de volumen) y la forma (de elíptica a esférica) del ventrículo izquierdo (VI), que se asocia a disfunción auricular y ventricular y a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, como muerte y hospitalización por IC. Numerosos estudios han investigado esta cuestión, especialmente en pacientes con IC y fracción de eyección reducida (IC-FEr), y han informado de que un tratamiento óptimo y precoz con fármacos y dispositivos es fundamental para evitar la progresión del RC, lo que previene la disfunción cardiaca y mejora el pronóstico de los pacientes.

El estudio PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with angiotensin-converting enzyme inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) mostró que el tratamiento con sacubitril/valsartán (una combinación de un antagonista de los receptores de angiotensina y un inhibidor de la neprilisina) redujo la mortalidad cardiovascular y la hospitalización en comparación con los pacientes tratados con enalapril en la IC-FEr. Un hallazgo relevante en este ensayo fue que los pacientes que recibieron este tratamiento presentaron niveles sistemáticamente más bajos de la fracción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral o tipo B (NT-proBNP) y troponina a lo largo de todo el ensayo. En consonancia con estas observaciones, varios estudios han descrito resultados similares posteriormente, junto con una mejoría del RC, incluso favoreciendo el remodelado inverso, y suponiendo una reducción de la mortalidad y la progresión de la enfermedad.

En este sentido, se han examinado también otros biomarcadores moleculares más estrechamente relacionados con la fibrosis y el RC. Uno de los más estudiados en este sentido es el ST2s (supresor de la tumorigenicidad 2 soluble) que es la isoforma circulante o soluble de un receptor de la familia de la interleucina y es un nuevo biomarcador que se

está intentando introducir para la estratificación de los pacientes en diferentes contextos. El ST2s se considera un marcador emergente estrechamente relacionado con la fisiopatología de la IC, la fibrosis tisular y el RC. Este marcador muestra un estrecho rango de variación biológica y no parece verse afectado por muchos de los factores limitantes de los péptidos natriuréticos. En consecuencia, varios estudios han observado que los niveles elevados de ST2s están relacionados con un mayor riesgo de desarrollar IC, una mayor gravedad de la enfermedad y un peor pronóstico, con un fuerte valor predictivo independiente.

En el presente trabajo nuestro objetivo es caracterizar de forma exhaustiva el impacto de sacubitril/valsartán sobre el RC en pacientes con IC-FEr durante un período de un año. Esto se realizó mediante la evaluación y correlación de las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC, y parámetros cardíacos y de fibrosis del VI mediante técnicas de imagen.

Nuestro estudio se fundamenta en la hipótesis de que el efecto que tiene sacubitril/valsartán sobre el remodelado ventricular izquierdo en pacientes con IC-FEr, puede ser evaluado midiendo los niveles de biomarcadores circulantes, incluyendo como novedad el ST2s. Además, como objetivos secundarios pretendemos evaluar la correlación entre los cambios en las concentraciones de ST2s y los niveles de los biomarcadores clásicamente utilizados, como son el NTproBNP y la troponina; y establecer si también existe una asociación y correlación entre los cambios en los niveles de estos biomarcadores y los cambios estructurales evaluados con técnicas de imagen, tanto con ecocardiograma como con resonancia magnética cardíaca (RMC).

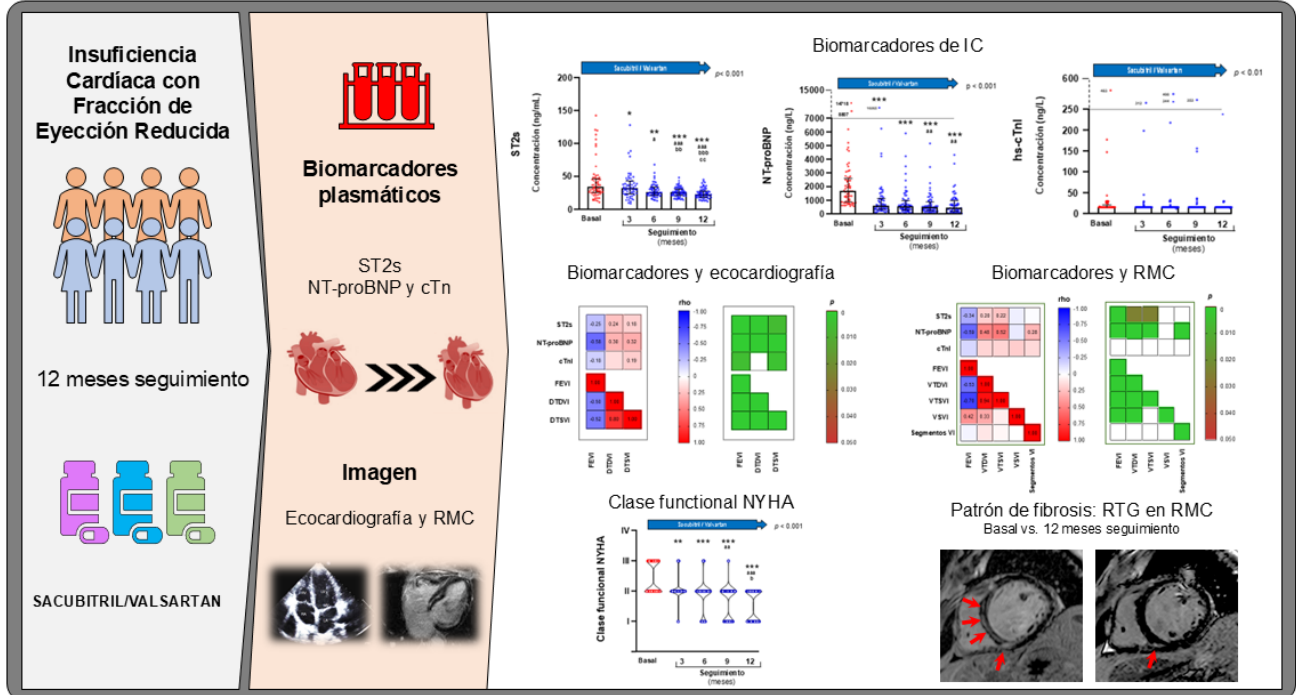
Para ello se diseñó un estudio prospectivo abierto y unicéntrico, con la inclusión de 68 pacientes con IC-FEr sintomática que fueron tratados con sacubitril/valsartán y sometidos a seguimiento durante 12 meses. Se midieron las concentraciones de ST2s y del resto de marcadores de IC (NT-proBNP y troponina) en muestras de sangre al inicio y durante el seguimiento. Además, se realizaron ecocardiografías y RMC al inicio y durante el seguimiento para examinar parámetros estructurales y funcionales.

Como resultados, tras el inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán, las visitas de seguimiento revelaron disminuciones significativas de las concentraciones de ST2s y de los biomarcadores estándar de IC, NTproBNP y troponina. Además, también se objetivó un aumento de la FEVI y una reducción de los diámetros y volúmenes del ventrículo

izquierdo medidos tanto con ecocardiograma como con RMC. Las disminuciones graduales sostenidas en las concentraciones de ST2s a lo largo del tiempo se correlacionaron con las concentraciones de NT-proBNP que también disminuyeron pero de forma más precoz y rápida. Ambos biomarcadores se correlacionaron inversamente con la FEVI y positivamente con los parámetros del VI relacionados con el volumen y el diámetro en ecocardiografía y RMC. Sin embargo, las concentraciones de NT-proBNP mostraron correlaciones más fuertes con estos parámetros del VI y se asociaron con el número de segmentos del VI que mostraban fibrosis en la RMC, a diferencia de los niveles de ST2s.

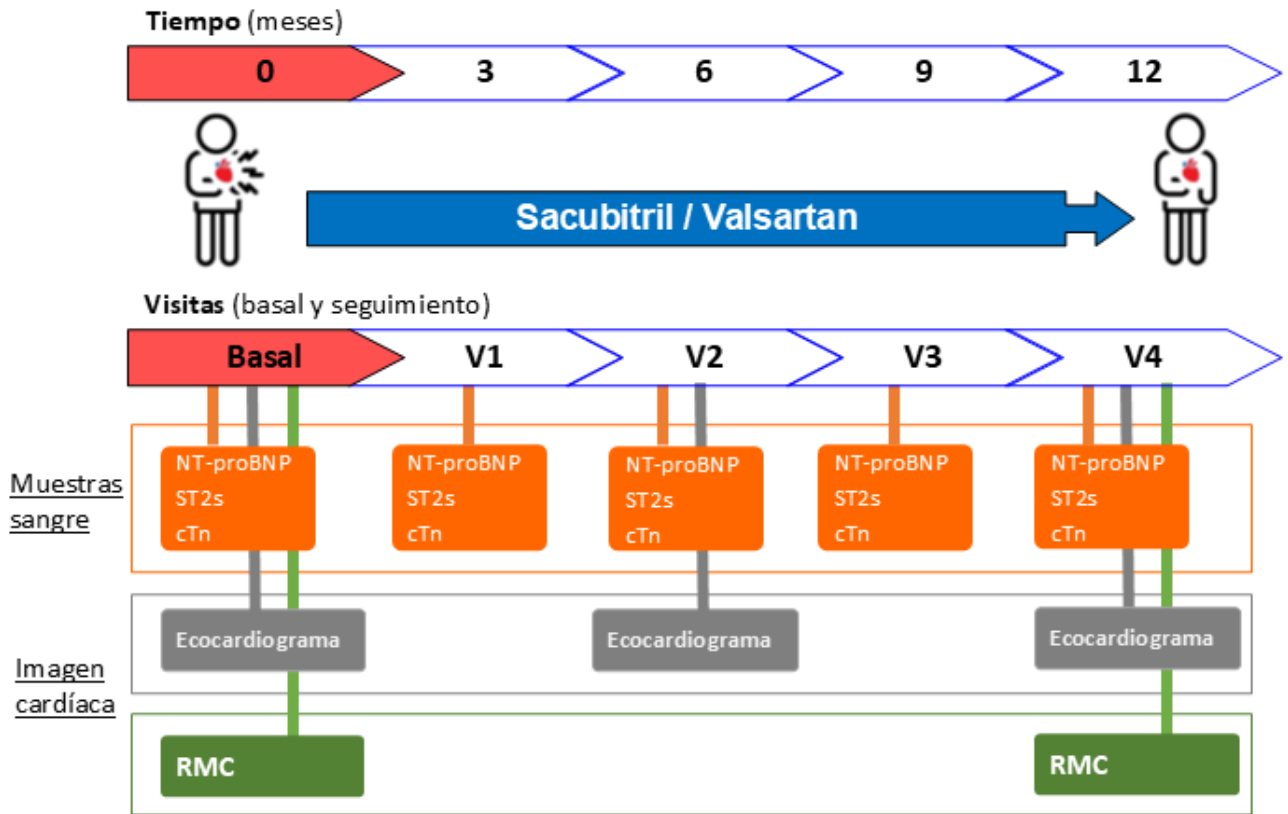
Como conclusión, el tratamiento con sacubitril/valsartán en pacientes con IC-FEr se asoció con una reducción de las concentraciones de sST2 y NT-proBNP con curvas de disminución distintas, y correlacionándose con el RC reverso del VI en la insuficiencia cardíaca crónica. A diferencia del ST2s, los valores de NT-proBNP también mostraron asociación con la fibrosis, lo que sugiere que ambos biomarcadores revelan mecanismos distintos en cuanto al remodelado reverso en los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con sacubitril/valsartán.

# Sacubitril/valsartán y remodelado cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida: integración de biomarcadores y técnicas de imagen



**Resumen gráfico.** Pacientes con IC-FEr tratados con sacubitril/valsartán y seguimiento a 12 meses. Se muestran la reducción significativa de los niveles de biomarcadores plasmáticos y su correlación con la mejora en los parámetros funcionales y estructurales cardíacos evaluados mediante ecocardiografía y RMC. Además, se observó mejor clase funcional de la NYHA y patrón de fibrosis medida con RTG en RMC.

Abreviaturas: cTn = Troponina cardíaca; DTDVI= diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI = diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; hs-cTnI = troponina cardíaca I de alta sensibilidad; IC-FEr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; NT-proBNP = fracción N-terminal del pro- péptido natriurético tipo B; NYHA = New York Health Association; VTDVI= volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI = volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; RMC = resonancia magnética nuclear cardíaca, RTG = realce tardío de gadolinio; ST2s = supresor de la tumorigenicidad 2 soluble.



**Imagen central:** Flujo de trabajo durante el estudio, donde se muestran las visitas durante el seguimiento con las pruebas realizadas en cada una de ellas.

Abreviaturas: cTn = Troponina cardíaca; NT-proBNP = fracción N-terminal del pro- péptido natriurético tipo B; RMC = resonancia magnética nuclear cardíaca; ST2s = supresor de la tumorigenicidad 2 soluble.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo, caracterizado por síntomas típicos (disnea, fatiga y edemas) que pueden ir acompañados de signos como presión venosa central elevada, crepitantes pulmonares y edemas periféricos. Es el resultado de una alteración cardiaca estructural o funcional que produce una elevación de las presiones intracardiacas o un gasto cardíaco inadecuado en reposo o durante el ejercicio. Según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se han definido 3 fenotipos básicos: a) con FEVI reducida (IC-FER), < 40%; b) con FEVI preservada (IC-FEP), > 50%, y c) con FEVI ligeramente reducida (IC-FELr), del 41-49%<sup>1,2</sup> (**Tabla 1**). La diferenciación de los pacientes con IC según la FEVI es importante, dada su relación con diferentes etiologías subyacentes, comorbilidades y, sobre todo, la respuesta al tratamiento<sup>2,3</sup>.

Tipo de IC	IC-FER	IC-FELr	IC-FEP
<b>Criterio 1</b>	Signos ± síntomas <sup>a</sup>	Signos ± síntomas <sup>a</sup>	Signos ± síntomas <sup>a</sup>
<b>Criterio 2</b>	FEVI < 40%	FEVI 41-49% <sup>b</sup>	FEVI > 50%
<b>Criterio 3</b>	-	-	Evidencia objetiva de anomalías cardíacas estructurales o funcionales compatibles con disfunción diastólica o altas presiones de llenado del VI, incluidas las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos <sup>c</sup>

**Tabla 1.** Definiciones de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, ligeramente reducida y conservada. (Adaptado de T.A. McDonagh et al./ Rev Esp Cardiol. 2022;75(6):523.e1–523.e114)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FELr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup> Los signos pueden estar ausentes en las fases tempranas de la IC (especialmente en la IC-FEC) y en pacientes que reciben tratamiento óptimo.

<sup>b</sup> Para el diagnóstico de la IC-FELr, la evidencia de otra cardiopatía estructural (p. ej., aumento del tamaño de la aurícula izquierda, hipertrofia del VI o reducción del llenado del VI medido por ecocardiografía) hace que el diagnóstico sea más probable.

<sup>c</sup> Para el diagnóstico de la IC-FEC, cuanto mayor sea el número de anomalías, mayor es la probabilidad de IC-FEC.

La etiología de la IC varía según la zona geográfica: en países occidentales y desarrollados, la enfermedad coronaria y la hipertensión son los factores predominantes<sup>2</sup>. Las causas más frecuentes de la IC, además de las pruebas diagnósticas más relevantes, se recogen en la **Tabla complementaria 1 del Anexo**.

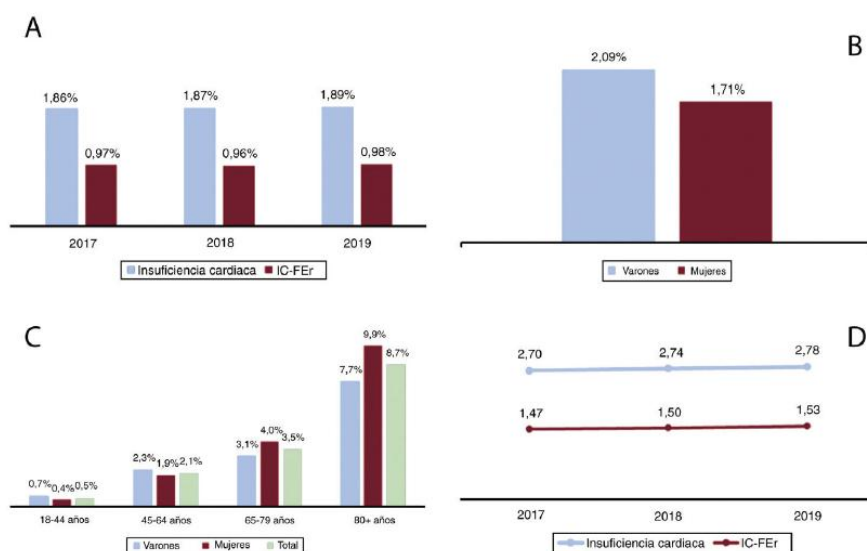
La terminología más simple empleada para describir el grado de IC es la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), que se describe en la **Tabla 2**. Si bien se utiliza de forma extendida en la práctica clínica diaria y en la mayoría de las investigaciones, esta clasificación, se basa únicamente en los síntomas, sin tener una implicación pronóstica. Por ejemplo, los pacientes con síntomas leves y por lo tanto una buena clasificación en cuanto a grado funcional por la escala NYHA, pueden tener un riesgo alto de hospitalización y muerte<sup>2</sup>.

Clase I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa problemas indebidos de disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero una actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Ausencia de malestar en reposo, pero cualquier actividad física produce disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin malestar. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar.

**Tabla 2.** Clasificación funcional de la *New York Heart Association* basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física. (Adaptado de T.A. McDonagh et al./ Rev Esp Cardiol. 2022;75(6):523.e1–523.e114)

Sobre todo en el caso de la IC-FEr, estamos ante una entidad que se caracteriza por la presencia de disnea o limitación al esfuerzo debido al deterioro de la función ventricular, y en el que se va produciendo una progresión de los síntomas que conducen a hospitalizaciones frecuentes, mala calidad de vida y alta tasa de mortalidad<sup>1,2,3</sup>. Se trata de un problema de salud frecuente y grave tanto para los pacientes como para el conjunto de la sociedad, ya que por su alta prevalencia, constituye una importante carga sanitaria y económica en todo el mundo<sup>4</sup>. Se estima que más de 60 millones de personas en el mundo padecen IC<sup>5</sup>, siendo esto más de 3 veces el número de pacientes con cáncer en todo el mundo<sup>6</sup>, y con una prevalencia cada vez más en aumento, provocada en gran medida por el envejecimiento de la población<sup>7</sup>.

La prevalencia estimada de la IC se sitúa alrededor del 2% de los adultos en países desarrollados, y aumenta a más del 10% en los mayores de 70 años. En España, con el estudio que se conoce como PATHWAYS-HF se ha estimado que prevalencia de la IC en el año 2019 era del 1,89% de la población de 18 o más años, con una incidencia de 2,78/1.000 sujetos/año, y que ambas se han mantenido estables en los últimos 3 años<sup>8</sup>. Además, como ya hemos comentado, la IC es un problema de salud asociado con el envejecimiento, y alcanza en nuestro país una prevalencia del 9% de los octogenarios, viendo también en este estudio que el fenotipo más frecuente era la IC-FEr (51,7%). Se trata de una cohorte amplia, reciente y representativa de la población española, y que ha permitido ver como los datos en nuestro país están en consonancia con lo descrito en países de nuestro entorno<sup>8</sup> (**Figura 1**).



**Figura 1.** Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España (periodo 2017-2019). Prevalencias de la IC total y la IC-FEr (**A**), por sexos (**B**) y por edades (**C**). A lo largo de los 3 periodos evaluados hubo un ligero incremento que no alcanzó significación estadística ( $p = 0,213$ ) (**D**). (Adaptada de A. Sicras-Mainar et al./Rev Esp Cardiol. 2022;75(1):31-38)

Abreviaturas: IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Varios trabajos han confirmado además la gravedad de la IC, siendo una entidad con una alta morbilidad y asociada a mal pronóstico aunque se tienda a minusvalorar su riesgo real<sup>9,10</sup>. El 50% de los pacientes con IC-FEr morirán en un plazo de 5 años desde el diagnóstico<sup>4</sup> y especialmente este pronóstico se ensombrece cuando ya se precisa el ingreso de los pacientes, con una mortalidad anual entre el 15 y el 45%, estimándose que más del 29% de los pacientes con IC fallecen en el año siguiente tras el primer ingreso, y que más del 46%

fallece o precisa reingreso por IC en ese mismo plazo de tiempo<sup>9,10</sup>. Además es ampliamente conocido que la IC es la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años y que supone el 7,1% del gasto público sanitario en nuestro medio, la mayoría relacionado con los ingresos hospitalarios<sup>10</sup>.

Como ya hemos apuntado, hasta un 70% de los pacientes con IC son mayores de 70 años, con una prevalencia en este grupo del 10-20% frente al 2-3% de la población general<sup>8,11</sup>, con una elevada presencia de comorbilidades en esta población, estrechamente relacionada con la edad<sup>12</sup>. También se ha visto que en España, la presencia de las comorbilidades más destacadas en estos pacientes (hipertensión arterial, dislipemia, fibrilación auricular, diabetes e insuficiencia renal) están en consonancia con las cifras observadas en nuestro entorno<sup>8</sup>. Así, se observa como en estos pacientes más añosos con IC la probabilidad de hospitalización por cualquier causa al año es de alrededor del 70%, pero solo el 30% de las hospitalizaciones se deben a insuficiencia cardíaca descompensada, siendo aproximadamente la mitad de estas debidas a las comorbilidades<sup>13</sup>.

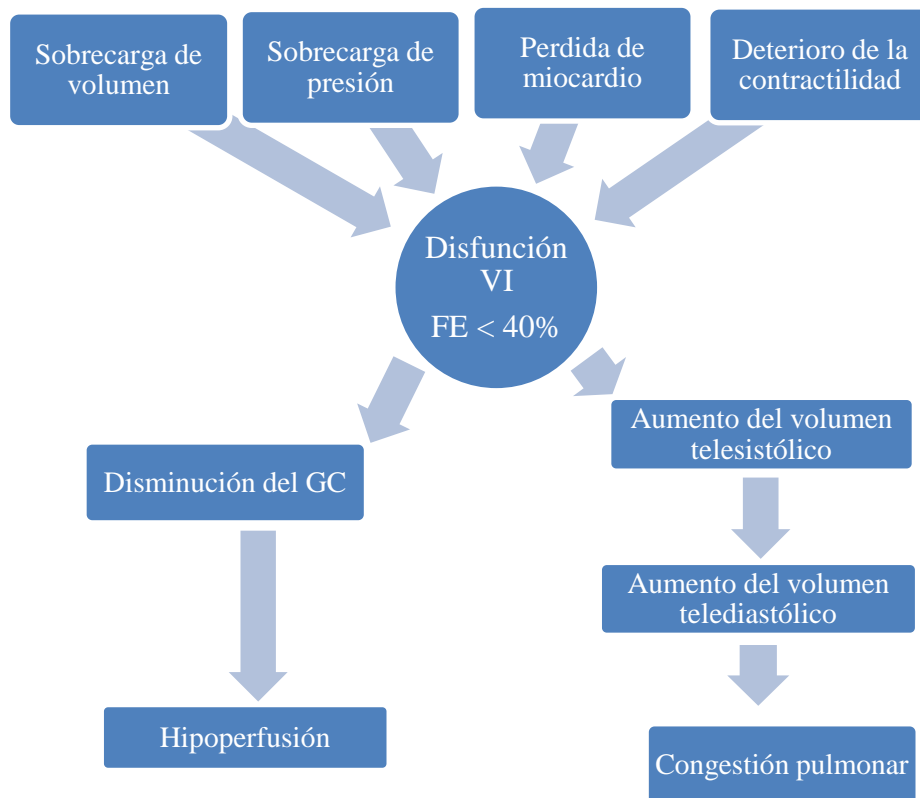
## **2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA**

La cantidad de sangre bombeada por el corazón durante un determinado período de tiempo se conoce como gasto cardíaco (GC), que a su vez es el producto de la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen sistólico (VS) y suele tener un valor de entre 4-8 L/min. Además, otros factores como la contracción ventricular sinérgica, la integridad de la pared ventricular y la competencia valvular afectan al GC. El VS se define como la cantidad de sangre expulsada por el ventrículo en cada latido cardíaco, y suele ser de 1 cc/kg o aproximadamente 60-100 cc. El VS se ve afectado por tres factores principales: la precarga, que es la cantidad de estiramiento de la fibra miocárdica al final de la diástole; la poscarga, que es la resistencia que debe superarse para que el ventrículo expulse la sangre; y la contractilidad, que es el estado inotrópico del corazón independientemente de la precarga o la poscarga<sup>14</sup>.

La disfunción del ventrículo izquierdo (VI) se puede dividir en dos categorías: disfunción sistólica (contracción y eyección ventricular alteradas) y disfunción diastólica (relajación y llenado ventricular alterados), sabiendo que la mayoría de los pacientes con disfunción sistólica también tienen un componente de disfunción diastólica. Como ya hemos visto al principio de este trabajo, la disfunción sistólica del VI se define como una FEVI inferior al 40%, siendo su principal etiología la pérdida de miocardio funcional debido a

cardiopatía isquémica. La hipertensión arterial (HTA) no controlada que conduce a una sobrecarga de presión excesiva es otro factor importante en la etiología de la IC. La sobrecarga de volumen debida a la incompetencia valvular y la contractilidad alterada por las cardiotoxinas y los fármacos cardiotóxicos también son posibles etiologías de la IC<sup>14</sup> (**Tabla complementaria 1 del Anexo**).

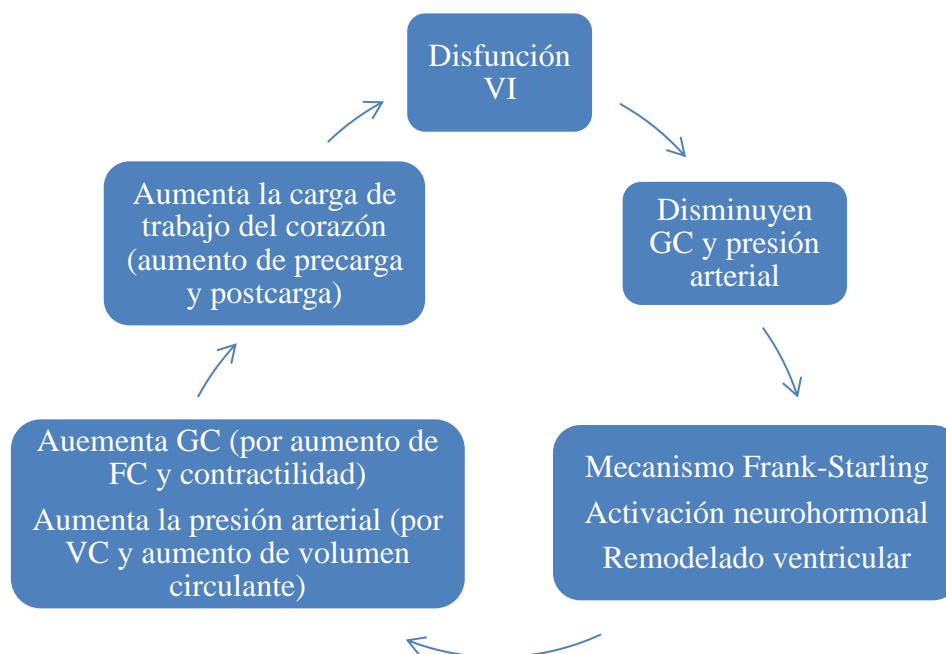
La consecuencia de la disfunción del VI es la disminución del volumen latido (VL), lo que a su vez conduce a una hipoperfusión global. Además, la disfunción del VI provoca un aumento en la cantidad de sangre en el ventrículo y, por lo tanto, un aumento en los volúmenes telesistólico (VTS) y telediastólico (VTD) del VI. Esto, a su vez, conduce a un aumento de la presión telediastólica del VI (PTDVI), lo que provoca elevaciones en las presiones de la aurícula izquierda (AI) que, a su vez, conducen a aumentos en la presión de los capilares pulmonares y por lo tanto a congestión pulmonar (**Figura 2**).



**Figura 2.** Disfunción ventricular izquierda (Adaptado de C.D. Kemp, J.V. Conte /Cardiovascular Pathology 21 (2012) 365–371). GC: gasto cardíaco. VI: ventrículo izquierdo.

Ante esta situación, se producen una serie de mecanismos compensatorios para mantener la perfusión tisular, entre los que se encuentran el mecanismo de Frank-Starling, la

activación neurohormonal y la remodelación ventricular. Si bien inicialmente estos mecanismos son beneficiosos, los efectos a largo plazo de estos procesos van a empeorar la IC en un círculo vicioso<sup>14</sup> (**Figura 3**).



**Figura 3.** El círculo vicioso de la insuficiencia cardíaca (Adaptado de C.D. Kemp, J.V. Conte / Cardiovascular Pathology 21 (2012) 365–371).

Abreviaturas: FC: frecuencia cardíaca; GC: gasto cardíaco; VC: vasoconstricción; VI: ventrículo izquierdo.

### Mecanismo de Frank-Starling

El mecanismo de Frank-Starling juega un papel compensatorio importante en las primeras etapas de la IC, produciendo un aumento de los volúmenes ventriculares y por lo tanto de la precarga, para aumentar así el VL y por lo tanto la perfusión de los tejidos. A medida que progresa la IC el volumen latido sólo aumenta ligeramente con el aumento de volúmenes ventriculares, llegando un momento en el que este aumento de volúmenes sólo va a conducir a congestión pulmonar además de a la disminución del volumen latido<sup>14</sup>.

## Activación neurohormonal

La activación neurohormonal juega un papel importante en el mantenimiento de la presión arterial media (PAM) y en la compensación durante las primeras etapas de la IC. La disminución de PAM que se observa en la IC conduce a una estimulación del sistema nervioso simpático (SNS) y a la liberación de catecolaminas (norepinefrina y epinefrina). Esta estimulación tiene efectos directos sobre el corazón (aumento de la FC y la contractilidad) y sobre la vasculatura periférica (vasoconstricción). Los efectos del SNS están mediados por tres receptores:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\alpha_1$ . En los pacientes con IC, los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  se activan y, junto con los receptores  $\alpha_1$ , eventualmente provocan toxicidad miocárdica, cuyos efectos se manifiestan en una disminución de la FEVI, arritmias y taquicardia debido a la sobreestimulación del SNS. En la vasculatura periférica, la activación de los receptores  $\beta_1$  y  $\alpha_1$  conduce a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que provoca vasoconstricción, retención de sodio y sed, lo que también aumenta la PAM<sup>15</sup>.

Los mecanismos neurohormonales que se activan en la IC son idénticos a los que se activan cuando la PAM y el GC se ven amenazados en situaciones como ejercicio físico intenso o hemorragia. En estas circunstancias, los mecanismos neurohormonales logran revertir estas anomalías hemodinámicas temporales y, finalmente, su actividad cede. Sin embargo, en contraste, esta activación neurohormonal nunca se apaga en la IC. La presencia crónica de estas neurohormonas circulantes exacerba las anomalías hemodinámicas presentes en la insuficiencia cardíaca que fomentan una mayor remodelación y liberación de neurohormonas y un mayor deterioro hemodinámico. La progresión continua de la IC eventualmente conduce a una reducción crítica en el flujo sanguíneo a todos los órganos vitales. En esta fase final, el cuerpo maximiza todos sus mecanismos vasoconstrictores en un intento de redirigir el flujo sanguíneo a estos sistemas y órganos críticos, que se suman a la carga hemodinámica del corazón que disfunciona. Por tanto, la función ventricular se deteriora progresivamente y se entra en la situación de IC avanzada terminal, situación que se perpetua y empeora el círculo vicioso de la IC cuyo resultado final es la disfunción ventricular progresiva y la muerte<sup>14</sup>.

## Remodelado ventricular

Las tensiones hemodinámicas crónicas sobre el corazón provocan alteraciones en el tamaño, la forma, la estructura y la función del ventrículo en un proceso conocido como remodelado cardíaco (RC), siendo un proceso en el que se producen cambios moleculares, genéticos, celulares e intersticiales como respuesta a una lesión miocárdica, a los cambios hemodinámicos y a la activación neurohormonal que se produce en la IC<sup>14,16,17</sup>.

El RC se manifiesta clínicamente como cambios en el tamaño (incremento del volumen ventricular) y en la forma (de elíptica a esférica) del ventrículo izquierdo. Estos cambios geométricos inicialmente son compensatorios, ya que un corazón que falla se agranda para aumentar el volumen ventricular, lo que conduce a un mayor GC a pesar de una FEVI reducida. Se trata de un proceso progresivo y a medida que el ventrículo continúa aumentando de tamaño y el miocardio se hipertrofia, esto conduce a un aumento de la tensión de la pared y fibrosis que finalmente alteran la contractilidad. El proceso de remodelado a largo plazo también conduce a un aumento de la apoptosis miocárdica y a una disincronía contráctil significativa en el ventrículo dilatado y remodelado que conduce a un bombeo menos efectivo de la sangre<sup>14,16</sup>.

Es bien sabido que el RC está directamente relacionado con la progresión de la IC, lo que se asocia a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como la muerte y las hospitalizaciones por IC, sobre todo en aquellos pacientes que presentan un RC importante. Se sabe que una disminución del 10% de la FEVI se relaciona con un aumento del 73% del riesgo de muerte por IC crónica<sup>18</sup>; y que al contrario, un remodelado inverso con una reducción del 15% en el índice del volumen sistólico final del VI supone una reducción del 68% de la mortalidad<sup>19</sup>.

Este deterioro progresivo de la función cardíaca, con el aumento consiguiente de la morbi-mortalidad cardiovascular de los pacientes ha llevado a que el RC sea un objetivo importante en la evaluación y tratamiento de los pacientes con IC, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Son muchos los estudios en este sentido sobre todo en pacientes con IC-FEr evidenciando que el tratamiento médico óptimo y precoz mediante fármacos y dispositivos es la clave para evitar el RC progresivo, intentando así evitar la progresión del deterioro funcional y, a su vez, mejorar el pronóstico de los pacientes<sup>20</sup>. Es bien sabido desde hace ya bastante tiempo, que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)<sup>21</sup>, los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARAI)<sup>22</sup> y

los antagonistas del receptor mineral corticoide (ARM)<sup>23</sup>, ralentizan el RC perjudicial, mientras que los betabloqueantes (BB)<sup>24</sup>, la terapia de resincronización cardiaca (TRC)<sup>25</sup> y el sacubitril/valsartan<sup>26</sup> inducen un RC inverso; consiguiendo un aumento de la FEVI y/o una reducción de los volúmenes ventriculares, evitando así la progresión del RC y correlacionándose con mejores resultados en cuanto al pronóstico de los pacientes con IC y fracción de eyección reducida<sup>20</sup>.

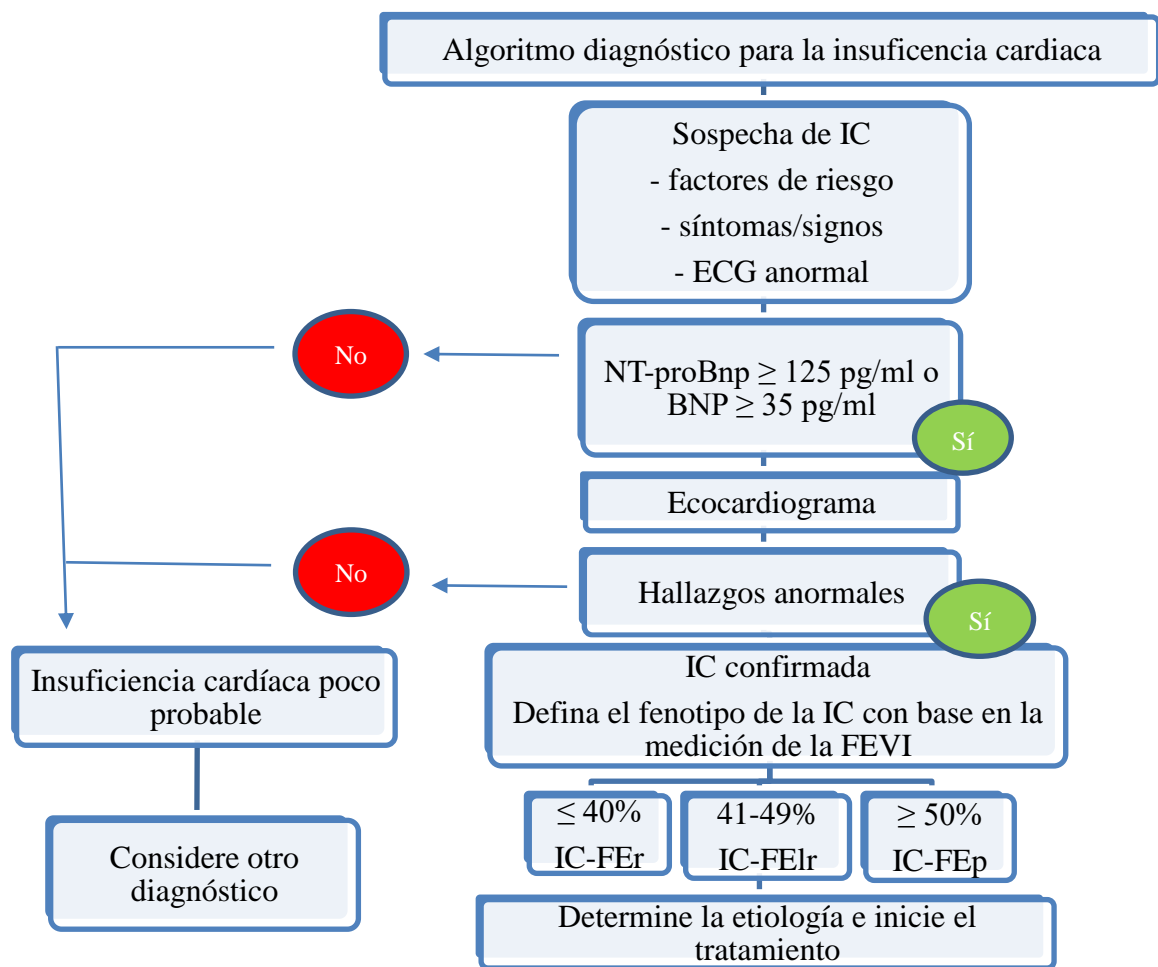
### **Otras neurohormonas**

Hay otros mecanismos neurohormonales en funcionamiento en la IC. El primero incluye los péptidos natriuréticos: péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP) y péptido natriurético tipo C (CNP) que sirven para contrarrestar los efectos vasoconstrictores de los otros sistemas neurohormonales discutidos previamente. ANP y BNP se encuentran en las aurículas y los ventrículos, respectivamente, y se liberan después del estiramiento auricular o ventricular. El CNP se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central. Estas hormonas actúan directamente sobre los vasos sanguíneos para provocar vasodilatación; causar la excreción de sal y agua; e inhiben la secreción de renina, aldosterona y vasopresina. Se cree que el BNP elevado en particular es uno de los primeros signos de insuficiencia cardíaca y se utiliza como biomarcador fundamental en el diagnóstico y seguimiento de la IC<sup>14</sup>.

Además, existen sustancias vasoactivas derivadas del endotelio que son producidas por el endotelio vascular y actúan localmente para promover la vasodilatación (óxido nítrico, bradicinina y prostaciclina) o la vasoconstricción (endotelina I). La producción de citoquinas también aumenta en la IC e incluye el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la interleuquina 1 $\alpha$ , la interleuquina 6 y el interferón  $\alpha$ . Estas pequeñas moléculas son inotrópicos negativos y disminuyen la contractilidad, y los niveles elevados se asocian con peores resultados clínicos<sup>14</sup>.

### 2.3. DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: EL PAPEL DE LOS BIOMARCADORES

El diagnóstico de la IC requiere la presencia de síntomas y signos y la evidencia objetiva de disfunción cardiaca. Entre los síntomas típicos están la disnea, la fatiga y la edematización periférica, pero estos síntomas y signos por sí solos son insuficientes para establecer el diagnóstico de IC teniendo un papel fundamental los biomarcadores. En la **Figura 4** se muestra el algoritmo diagnóstico con las principales pruebas a realizar<sup>2</sup>.



**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico para la insuficiencia cardiaca. (Adaptado de T.A. McDonagh et al./ Rev Esp Cardiol. 2022;75(6):523.e1–523.e114)

Abreviaturas: BNP: péptido natriurético cerebral; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; NT-proBNP: fracción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral.

El papel de los biomarcadores se reconoce cada vez más en el manejo de la IC, para el diagnóstico, pronóstico y cribado de pacientes de alto riesgo<sup>27</sup>. Estos biomarcadores pueden clasificarse como pronósticos, farmacodinámicos o predictivos, según proporcionen información sobre la evolución de la IC, identifiquen individuos con mayor probabilidad de desarrollar IC o de responder a un tratamiento o si nos sirven para evaluar el efecto de un fármaco, respectivamente<sup>28</sup>.

El péptido natriurético cerebral o tipo B (BNP) y su fracción N-terminal (NT-proBNP) son el patrón oro para diagnosticar a los pacientes con IC y para estratificar el pronóstico de estos pacientes en términos de mortalidad y reingresos hospitalarios<sup>29,30</sup>. Los cambios en los niveles circulantes de NT-proBNP reflejan la gravedad de la IC y, por lo tanto, sus niveles en sangre se han propuesto como criterio de valoración para comprobar la eficacia del tratamiento. Además de la utilización de esos péptidos, se utilizan también la troponina cardíaca (cTn), pero en algunas circunstancias estos marcadores clásicos pueden ser inesperadamente altos, como ocurre en pacientes con edad avanzada o con comorbilidades como anemia o insuficiencia renal<sup>31</sup>. Por eso se están investigando cada vez más otros biomarcadores que vayan más allá de los péptidos natriuréticos (PN) y la cTn. La utilidad de estos nuevos biomarcadores emergentes está menos establecida aún, aunque cada vez más surgen estudios y revisiones donde se va aclarando su papel en diferentes escenarios. Así se ha visto que realizar una evaluación simultánea de varios biomarcadores con el objetivo de identificar la actividad de múltiples vías fisiopatológicas diferentes y, por lo tanto, proporcionar información integrada sobre este proceso patológico, puede traer un beneficio significativo en el manejo de nuestros pacientes con IC<sup>32</sup>. Un enfoque de multimarcadores incorpora la evaluación simultánea de varios biomarcadores con el objetivo de identificar la actividad de múltiples vías fisiopatológicas diferentes y, por lo tanto, proporcionar información integrada sobre el estado del paciente. Existe evidencia de que esta estrategia combinada conduce a una mejor medición del riesgo de IC en comparación con las puntuaciones de riesgo tradicionales sólo con péptidos natriuréticos, pudiendo identificar mejor a los pacientes de alto riesgo de descompensación y hospitalización<sup>32</sup>.

En esta revisión además de repasar los PN y la cTn, que nos indican estiramiento y lesión de los miocitos respectivamente; nos vamos a centrar en el ST2 circulante o soluble (ST2s), un nuevo biomarcador multidimensional que sugiere el estiramiento, la inflamación y el remodelado de la matriz extracelular, por lo que algunos investigadores lo denominan el

biomarcador 3 en 1<sup>33</sup>.

### **NT-proBNP**

El péptido natriurético cerebral o tipo B (BNP) es un miembro de una familia de cuatro péptidos natriuréticos que comparte una estructura de anillo común de 17 péptidos. Se descubrió inicialmente en el cerebro porcino, pero las mayores concentraciones se encuentran en el corazón. Es un péptido de 32 aminoácidos, sintetizado en los ventrículos como respuesta al estiramiento de los miocitos y/o sobrecarga de presión. Se libera como hormona activa y como fragmento N-terminal inactivo o pro-péptido (NT-pro-BNP)<sup>34</sup>.

Una vez liberado en el flujo sanguíneo, el BNP tiene numerosas acciones fisiológicas, cuyo efecto neto es reducir la precarga y la poscarga. En concreto, el BNP produce una disminución del tono vascular al relajar la musculatura lisa, lo que provoca una disminución de la poscarga. Además, induce un movimiento del volumen hacia el espacio intersticial, lo que conduce a una disminución de la precarga. El BNP reduce la proliferación de fibroblastos y células de músculo liso, la actividad nerviosa simpática, la retención de agua y sal, la liberación de la hormona antidiuresis y la síntesis de aldosterona y su liberación de las glándulas suprarrenales. En los riñones, el BNP aumenta la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal aumentando el tono arterial de eferente y disminuyendo el de aferente. Además disminuye la liberación de renina y la reabsorción de sodio, dando lugar a diuresis y natriuresis<sup>34</sup>.

El fragmento N-terminal de BNP consta de 76 aminoácidos, y se deriva de la proteólisis de pro-BNP, que se compone de 108 aminoácidos. Sus efectos sobre la diuresis y la natriuresis en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva representan un mecanismo compensador del estrés sobre los miocitos, que conduce a la disfunción ventricular<sup>34</sup>.

Tanto BNP como NT-proBNP se secretan en el plasma en cantidades equimolares y son fundamentales para el diagnóstico de la IC, permitiéndonos hacer el diagnóstico diferencial entre pacientes con disnea de origen cardíaco o pulmonar<sup>2</sup> y además de respaldar este diagnóstico de IC, son útiles la hora de guiar la indicación de pruebas cardíacas posteriores y de establecer el pronóstico de los pacientes<sup>2,35</sup>. Junto con su papel en la IC, los niveles de BNP también son elevados en la disfunción diastólica, pudiendo encontrar niveles

elevados de BNP en pacientes con disfunción diastólica aislada, miocardiopatía hipertrófica o asociados con disfunción sistólica. También se han utilizado para otras situaciones cardiovasculares como es el caso de los pacientes con síndromes coronarios agudos, donde la determinación de los niveles de BNP ofrece información predictiva sobre la distribución del riesgo, en ausencia de elevación en el intervalo ST. Además, BNP y NT-pro-BNP tienen importancia pronóstica para la embolia pulmonar aguda<sup>34</sup>.

A pesar de la evidencia de que el BNP se secreta en estados de sobrecarga ventricular, existe una variación individual e interindividual tanto en sujetos sanos como en aquellos con IC crónica estable, lo que dificulta la interpretación de los niveles de BNP. Hay varias razones para estas variaciones: en sujetos sanos, sus niveles aumentan con la edad y son más altos en mujeres que en hombres. La raza también juega un papel importante, y se observa una mayor variabilidad en los afroamericanos que en los caucásicos. Además, se ha demostrado que los niveles de BNP son más bajos para los pacientes obesos en comparación con los no obesos, y que la genética también influye en esta variabilidad de los niveles de BNP<sup>34</sup>. Junto con la edad, el sexo, la genética y el índice de masa corporal, existen otras razones fisiológicas para la variabilidad del BNP. Tanto la fibrilación auricular (FA) como la función renal también afecta los niveles de péptidos natriuréticos, registrándose niveles significativamente mayores y observando oscilaciones rítmicas significativas en los niveles de BNP en los pacientes en hemodiálisis<sup>34</sup>.

## **Troponina**

El complejo de troponina cardíaca (cTn) es uno de los componentes del filamento delgado y juega un papel importante en la regulación de la contracción muscular, ya que media la interacción entre la actina y la miosina. Este complejo está compuesto por tres isoformas: la cTnC, que se une al calcio, la cTnI, que inhibe la actividad ATPasa de la actomiosina, y la cTnT, que interactúa con la actomiosina. cTnI y cTnT son las dos isoformas expresadas únicamente en el músculo cardíaco (cTnC también se expresa en el músculo esquelético), y se ha verificado que son biomarcadores específicos y sensibles de daño miocárdico, por lo que son fundamentales en el diagnóstico del síndrome coronario agudo (SCA) en combinación con otros exámenes y los hallazgos clínicos<sup>36</sup>. Muchas investigaciones han demostrado que la cTn es un marcador más sensible y específico de la lesión de los cardiomiocitos que la creatina quinasa, su isoenzima MB y la mioglobina, y además, actualmente en la práctica clínica, se

recomiendan los ensayos de cTn de alta sensibilidad (hs-cTn) sobre los cTn sensibles o los cTn tradicionales porque permiten una cuantificación más precisa tanto en controles sanos como a la hora de su aplicabilidad clínica<sup>37</sup>.

La cTn no solo es un marcador de diagnóstico y pronóstico a corto plazo en pacientes con SCA, sino que también es un predictor pronóstico a largo plazo en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y en la IC<sup>36</sup>. Los mecanismos de liberación de troponina en pacientes con IC parecen estar en relación con el aumento del estrés de la pared miocárdica y la presión telediastólica del VI, además de que estos pueden también disminuir la perfusión subendocárdica y aumentar la concentración de cTn. Otro motivo, es que todas las sustancias que se liberan como mecanismos compensatorios en la IC, como del SRAA y mediadores del SNS, pueden ocasionar necrosis de los miocitos con la consiguiente liberación de cTn. Asimismo, las citocinas inflamatorias que también se liberan en la IC y el estiramiento debido a la sobrecarga miocárdica, provocan la apoptosis y necrosis de los miocitos con la consiguiente liberación de cTn. Son varios los trabajos que han demostrado que la elevación significativa y/o mantenida de cTn, es un marcador pronóstico en pacientes con IC crónica, evidenciándose durante el seguimiento tasas más altas de eventos adversos a largo plazo y desarrollo de un mayor RC<sup>37</sup>.

Sin embargo, aunque las concentraciones de cTn en la IC son generalmente más bajas que en pacientes que presentan eventos coronarios, también se ha observado que las concentraciones de cTn se ven afectadas por otras condiciones que pueden ser concomitantes con la IC. Así, se han visto niveles más elevados de cTn en personas de edad avanzada, en varones y en pacientes con insuficiencia renal o hipertrofia del VI en la población general<sup>37</sup>.

## **ST2**

El ST2s es la isoforma circulante o soluble de un receptor de la familia de la interleucina y es un nuevo biomarcador que se está introduciendo para la estratificación de los pacientes en diferentes contextos clínicos. En el campo cardiovascular, el ST2 fue identificado inicialmente en el medio condicionado de miocitos en cultivo. Al aplicar una tensión mecánica a miocitos cardiacos de rata en cultivo, el gen ST2 era el que sufría la inducción más alta de entre miles de genes analizados mediante un examen genómico sistemático<sup>38</sup>. Bajo los efectos de la inducción producida por distintos promotores, el gen ST2 expresa dos proteínas

específicas: el ST2 soluble (ST2s), que es la forma circulante de ST2, y el ST2 ligado (ST2L), que es la forma transmembrana que transmite la señal a través de un complejo en el que interviene la interleucina 33 (IL-33). La interacción entre IL-33 y el ST2L ejerce efectos antiinflamatorios y antifibróticos en el corazón dañado, pero estos efectos son mitigados por el ST2s, que actúa como receptor señuelo para IL-33<sup>38,39</sup>. Así esta forma circulante, el ST2s, es un marcador de inflamación, de estrés hemodinámico y tensión miocárdica, estableciéndose como un biomarcador en la IC estrechamente relacionado con su fisiopatología y reflejando la fibrosis y el RC<sup>40,41</sup>.

El aumento de las concentraciones de ST2s se ha asociado a numerosas enfermedades como por ejemplo la exacerbación aguda de la neumonía eosinofílica, la sepsis y los traumatismos. En el contexto cardiovascular, inicialmente se evaluó la concentración de ST2s en respuesta al infarto de miocardio<sup>38</sup>. Posteriormente, varios estudios han demostrado que los niveles elevados de ST2s se asocian con un mayor riesgo de desarrollar IC, mayor gravedad de la enfermedad, y un peor pronóstico, siendo además un predictor independiente de resultados clínicos adversos en la población con IC<sup>40,41,42,43</sup>.

Parece que el punto de corte de ST2s para la predicción de la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y la hospitalización por IC está en torno a 30-35 ng/ml. Esto se ha evidenciado en varios estudios; en uno de ellos se comprobó con un buen rendimiento en el análisis de Kaplan-Meier (log-rank: 117,6, 61,0 y 88,6, respectivamente; todos  $p < 0.001$ ), siendo un modelo que incluía edad, sexo, índice de masa corporal, etiología isquémica, FEVI, clase funcional de la NYHA, tasa de filtración glomerular, tratamiento médico de la IC, NT-proBNP y cTnT; encontrado que el riesgo de muerte por todas las causas, de muerte cardiovascular y de hospitalización por IC aumentó en un 26%, 25% y 30%, respectivamente, por cada duplicación de los niveles de ST2s. Además se comprobó que los niveles de ST2s mantuvieron su valor pronóstico independiente en la mayoría de los subgrupos de población<sup>43</sup>. Estos mismos resultados se encontraron entre los participantes en el estudio PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with angiotensin-converting enzyme inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*)<sup>44</sup>, con un valor de ST2s de 35 ng/ml como umbral para predecir resultados clínicos, aunque sugiriendo que quizá no fuese necesario imponer un límite estricto, ya que la relación entre los cambios de ST2s y los resultados clínicos fue lineal<sup>45</sup>.

Incluso se ha evidenciado una correlación entre los cambios del ST2s con los cambios clínicos y los del NT-proBNP, añadiendo además una información pronóstica adicional;

observándose que una disminución de la concentración de ST2s conllevaba una evolución clínica más benigna en el seguimiento, mientras que la ausencia de reducción del ST2s se asociaba a un mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares<sup>40,41</sup>.

Además, se trata de un marcador con un rango estrecho de variación biológica, y que parece no estar afectado por muchas de las cuestiones que limitan a los péptidos natriuréticos y la cTn como son la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la función renal y otras comorbilidades<sup>27,46</sup>.

## **2.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEPRIMIDA**

La farmacoterapia es la piedra angular del tratamiento de la IC-FEr y se debe implementar antes de las terapias con dispositivos y al mismo tiempo que otras intervenciones no farmacológicas. Se ha demostrado que la modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema simpático con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un inhibidor de la neprilisina y receptor de la angiotensina (INRA), bloqueadores beta (BB) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) mejora la supervivencia y reduce el riesgo de hospitalizaciones por IC y los síntomas de los pacientes con IC-FEr. Estos fármacos son la base de la farmacoterapia para estos pacientes y la tríada compuesta por un IECA o INRA, un BB y un ARM está recomendada como la piedra angular del tratamiento de los pacientes con IC-FEr siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia<sup>2,3</sup>. Las dosis de estos fármacos deben aumentarse hasta alcanzar las que han demostrado mayor beneficio en los ensayos clínicos, o si no fuera posible, hasta la dosis máxima tolerada (**Tabla complementaria 2 del Anexo**).

Los IECA son la primera clase de fármacos de los que se ha demostrado que reducen la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr, además de los síntomas<sup>47,48</sup>. Están recomendados para todos los pacientes siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia. La dosis de IECA debe aumentarse hasta alcanzar la dosis máxima tolerada. En el estudio PARADIGM-HF se demostró la superioridad del sacubitril/valsartan (un INRA) sobre el enalapril (un IECA) para la reducción de las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC, la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en pacientes ambulatorios con IC-FEr, valores plasmáticos de PN aumentados y una TFGe >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que pudieran tolerar

periodos consecutivos de tratamiento con enalapril y después con sacubitril/valsartan<sup>44</sup>. El beneficio de este tratamiento en la IC-FEr se desarrolla con más detalle en el siguiente apartado.

En las guías europeas<sup>2</sup> se sigue la recomendación de sustituir el IECA por ARNI para los pacientes que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA, BB y ARM; no obstante otras recomendaciones nos indican comenzar con el INRA como tratamiento de primera línea, siendo esto lo más habitual en nuestra práctica clínica<sup>3</sup>.

Los BB mejoran los síntomas y reducen la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEr, añadidos al tratamiento con IECA y diuréticos<sup>49,50,51</sup>. Siempre hay que empezar el tratamiento con BB tras confirmar el diagnóstico de IC-FEr y además tras comprobar que los pacientes se encuentran clínicamente estables y euvolémicos. El tratamiento con BB debe instaurarse a dosis bajas y aumentarlas gradualmente hasta llegar a la dosis máxima tolerada. Mención especial tienen el caso de los pacientes ingresados por IC aguda (ICA), en los que los BB deben iniciarse con precaución siempre dentro del hospital y con el paciente hemodinámicamente estable.

Para todo paciente con IC-FEr, se recomiendan los ARM (espironolactona y eplerenona) además de un IECA y un BB para reducir la mortalidad y el riesgo de hospitalización por IC, además de mejorar los síntomas<sup>52,53</sup>. Los ARM bloquean los receptores que fijan la aldosterona y, con diferente grado de afinidad, otros receptores de hormonas esteroideas (p. ej., corticoides y andrógenos). La eplerenona es un bloqueador más específico de la aldosterona y, por ello, causa menos ginecomastia. Deben tomarse precauciones al administrar ARM a pacientes con la función renal afectada o con concentraciones séricas de potasio limítrofes o elevadas ( $K > 5,0$  mmol/l).

Además, recientemente y como tratamiento de primera línea se han añadido los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Dos de estos fármacos, dapagliflozina y empagliflozina, han demostrado que añadidos al tratamiento con IECA/INRA, BB y ARM reducen el riesgo de mortalidad cardiovascular y el empeoramiento de la IC en pacientes con IC-FEr<sup>54,55</sup>. Salvo contraindicaciones o intolerancia, la dapagliflozina o la empagliflozina están recomendadas para todos los pacientes con IC-FEr

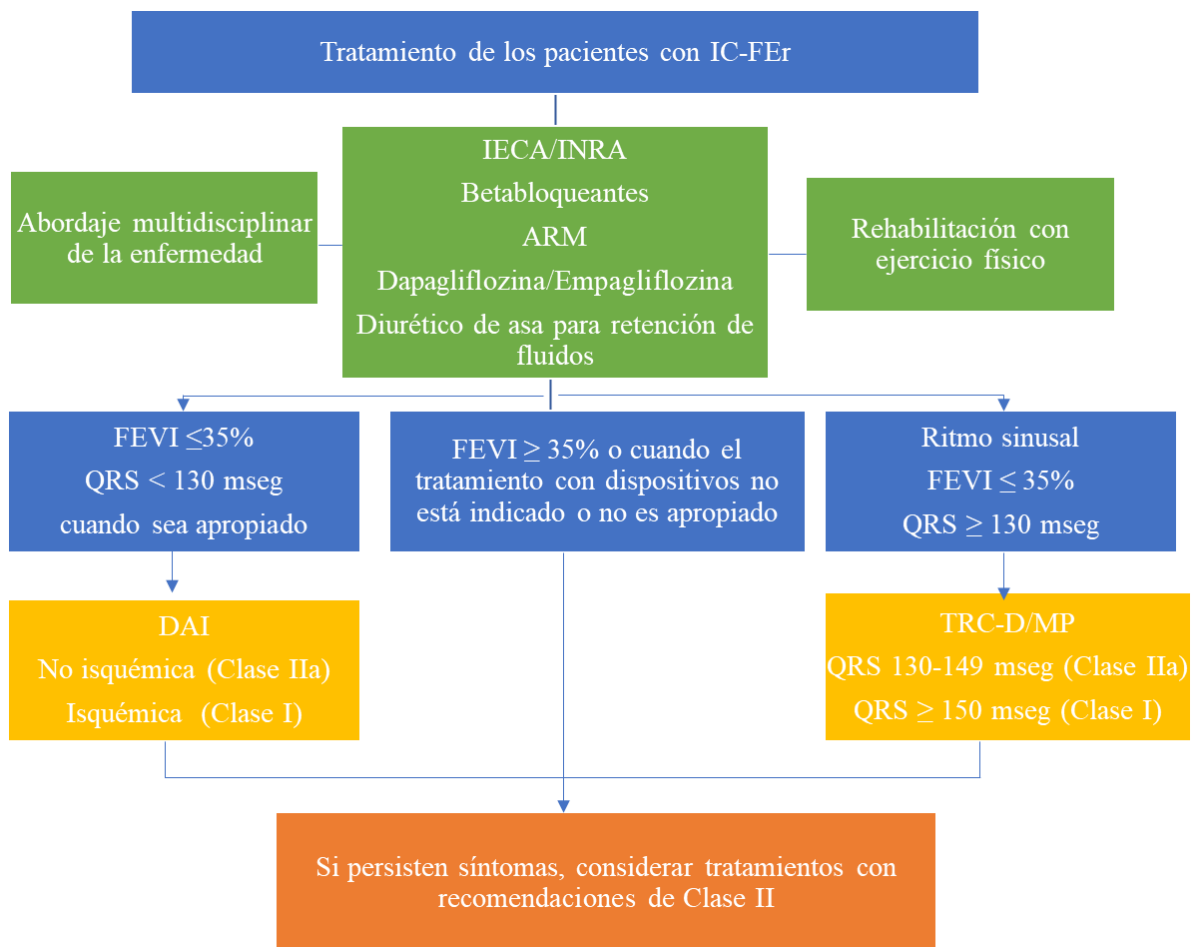
en tratamiento con un IECA/INRA, un BB y un ARM, sean diabéticos o no.

El estudio DAPA-HF (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure*) investigó los efectos a largo plazo de la dapagliflozina comparada con placebo, además del tratamiento médico óptimo (TMO), en la morbimortalidad de los pacientes ambulatorios con IC-FeR. Los pacientes incluidos en el estudio estaban en NYHA II-IV y tenían una FEVI < 40% a pesar del TMO, una TFGe >30 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> y valores altos de NT-proBNP<sup>54</sup>. El tratamiento con dapagliflozina redujo en un 26% el objetivo primario, una variable compuesta por empeoramiento de la IC (hospitalización o consulta que requiere tratamiento intravenoso para la IC) o muerte cardiovascular. Se observó una reducción significativa de ambas variables. Además, la dapagliflozina redujo la mortalidad por cualquier causa y mejoró los síntomas de IC, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con IC-FeR sintomática<sup>54,56</sup>. Tras el inicio del tratamiento, se observaron muy pronto los beneficios de la dapagliflozina y la reducción del riesgo absoluto fue significativa. En cuanto a la supervivencia, los beneficios fueron similares en pacientes con IC-FeR diabéticos y no diabéticos y en todo el espectro de la HbA1c<sup>54</sup>.

Posteriormente, el estudio EMPEROR-Reduced (*EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction*) demostró que la empagliflozina redujo en un 25% el objetivo primario compuesto por mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC en pacientes en NYHA II-IV y FEVI < 40% a pesar del TMO<sup>55</sup>. El estudio incluyó a pacientes con TFGe > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y demostró una reducción de la disminución de la TFGe en los pacientes tratados con empagliflozina y una mejoría de la calidad de vida<sup>57</sup>. Aunque en este estudio no se observó una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular, un reciente metaanálisis de los estudios DAPA-HF y EMPEROR-Reduced mostró la no heterogeneidad en la mortalidad cardiovascular<sup>58</sup>. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento con dapagliflozina o empagliflozina, además del TMO con un IECA/INRA, un BB y un ARM, para los pacientes con IC-FeR sean o no diabéticos. Además, se sabe y vemos en la práctica clínica diaria, que las propiedades diuréticas y natriuréticas de los iSGLT2 ofrecen beneficios adicionales para reducir la congestión y la toma de diuréticos de asa<sup>58</sup>. El tratamiento con iSGLT2 puede aumentar el riesgo de infecciones fúngicas genitales recurrentes, por lo que siempre hay que avisar a los pacientes de este posible efecto adverso y las medidas para intentar evitarlo. Además, otro posible efecto es que, tras la instauración del tratamiento, se puede esperar una pequeña reducción de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), que es reversible y no debe llevar a la suspensión prematura del

fármaco, sino a un seguimiento estrecho y adecuado.

Este tratamiento base para todos los pacientes con IC-FEr se muestra de forma esquemática en la **Figura 5**. Además, hay otros fármacos recomendados o que se pueden considerar en algunos pacientes seleccionados, como lo son algunos fármacos de aparición reciente en últimos ensayos clínicos. Estos tratamientos se muestran en la **Tabla 3**.



**Figura 5.** Algoritmo terapéutico para pacientes con IC-FEr. (Modificado de T.A. McDonagh et al./ Rev Esp Cardiol. 2022;75(6):523.e1–523.e114)

Verde: clase I. Amarillo: clase IIa. ARM: antagonistas del receptor de mineralcorticoides; DAI: desfibrilador automático implantable; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; QRS: ondas Q, R y S del ECG; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador; TRC-MP: terapia de resincronización cardiaca con marcapasos.

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Diuréticos de asa</b>		
Para pacientes con IC-FEr y signos o síntomas de congestión, los diuréticos están recomendados para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y reducir las hospitalizaciones por IC	I	C
<b>ARA-II</b>		
Está recomendado un ARA-II <sup>c</sup> para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular de los pacientes que no toleran IECA o INRA	I	B
<b>Inhibidor del canal If</b>		
Se debe considerar la ivabradina para pacientes sintomáticos con FEVI ≤ 35%, ritmo sinusal y frecuencia cardíaca en reposo > 70 lpm a pesar del tratamiento con dosis basadas en la evidencia de un BB (o dosis máxima tolerada), IECA o INRA y un ARM, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular	IIa	B
Se debe considerar la ivabradina para pacientes sintomáticos con FEVI ≤ 35%, ritmo sinusal y frecuencia cardíaca en reposo < 70 lpm que no toleren o tengan contraindicaciones para el tratamiento con BB, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular. Los pacientes también deben recibir tratamiento con un IECA (o INRA) y un ARM	IIa	C
<b>Estimulador oral de la guanilato ciclasa soluble</b>		
Se puede considerar el tratamiento con vericiguat para pacientes en NYHA II-IV en los que empeora la IC a pesar del tratamiento con un IECA/INRA, un BB y un ARM, para reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC	IIb	B
<b>Hidralazina y dinitrato de isosorbida</b>		
Se puede considerar la hidralazina y el dinitrato de isosorbida para pacientes de raza negra y FEVI ≤ 35% o < 45% junto con dilatación del VI, en NYHA III-IV a pesar del tratamiento con un IECA/INRA, un BB y un ARM, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	IIa	B
Se puede considerar la hidralazina y el dinitrato de isosorbida para pacientes con IC-FEr sintomática con intolerancia o contraindicaciones para el tratamiento con un IECA, un ARA-II o un INRA, para reducir el riesgo de muerte	IIb	B
<b>Digoxina</b>		
Se puede considerar la digoxina para pacientes con IC-FEr sintomática en ritmo sinusal a pesar del tratamiento con un IECA/INRA, un BB y un ARM, para reducir el riesgo de hospitalización por cualquier causa y por IC	IIb	B

**Tabla 3.** Otros tratamientos farmacológicos indicados para pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA II-IV) y fracción de eyección reducida (FEVI < 40%) seleccionados (Modificado de T.A. McDonagh et al./ Rev Esp Cardiol. 2022;75(6):523.e1–523.e114)

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcorticoides; BB: betabloqueante; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima de convertidora de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.  
a Clase de recomendación.  
b Nivel de evidencia.

c Los ARA-II con evidencia en la IC-FEr son candesartán, losartán y valsartán.

## 2.5. EVIDENCIA DEL TRATAMIENTO CON SACUBITRIL/VALSARTAN SOBRE EL REMODELADO CARDÍACO Y LOS BIOMARCADORES

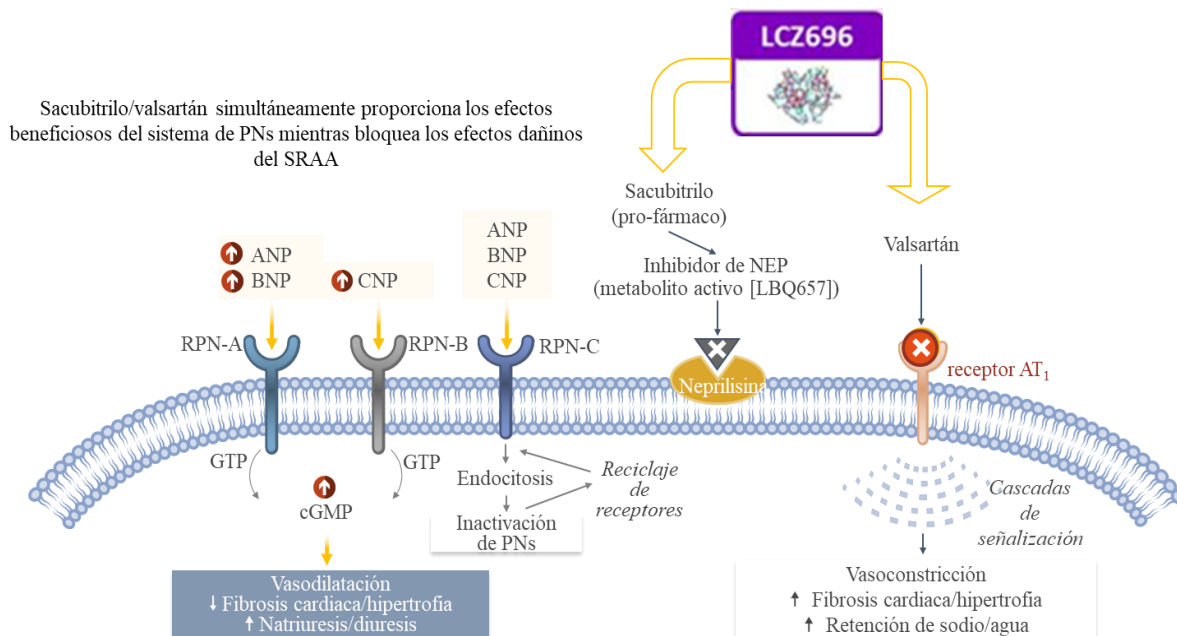
El tratamiento con sacubitril/valsartán, una combinación de un inhibidor de la enzima neprilisina y de un antagonista del receptor de angiotensina II (INRA en castellano y conocido como ARNI por sus siglas en inglés: *angiotensin receptor/neprilysin inhibitor*), demostró una reducción de la muerte cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con enalapril en el estudio PARADIGM-HF<sup>44</sup> como ya se ha comentado. Se trata de un estudio aleatorizado y doble ciego en el que participaron 8.442 pacientes ambulatorios con IC sintomática [clase II-IV de la (NYHA)] en pacientes con una FEVI  $\leq$  40%. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir sacubitril/valsartán 200 mg/12 h o enalapril 10 mg/12 h, además del resto del TMO de la IC-FEr, con una interrupción prematura del estudio por evidenciar en un análisis intermedio preespecificado un beneficio clínico muy significativo de sacubitril/valsartan sobre enalapril. Estos beneficios fueron evidentes poco después de la aleatorización y consistentes en todos los subgrupos examinados y sin relación con cambios diferenciales en la presión arterial durante el trascurso del ensayo<sup>59</sup>. En términos de causa de muerte, sacubitril/valsartan fue superior a enalapril en la reducción tanto de las muertes cardíacas súbitas como de las muertes por empeoramiento de la IC, que representó la mayoría de las muertes cardiovasculares<sup>60</sup>. También se evidenció beneficio en cuanto a otros resultados, como la mortalidad global y la calidad de vida en los pacientes que recibieron el tratamiento con INRA, siendo además este beneficio similar en todas las categorías de edad examinadas<sup>61</sup>. Además, se encontraron otros beneficios adicionales de sacubitril/valsartán como una reducción de la incidencia de diabetes que requiere tratamiento con insulina<sup>62</sup> y una menor disminución de la TFG<sup>63</sup>, además de una tasa reducida de hiperpotasemia<sup>64</sup>. El sacubitril/valsartán podría reducir también la necesidad de diuréticos del asa<sup>65</sup>, y aunque la hipotensión sintomática fue más frecuente en los pacientes tratados con sacubitril/valsartán que con enalapril, estos pacientes también obtuvieron beneficios clínicos.

A raíz de los resultados tan relevantes de este estudio se actualizaron las guías de práctica clínica como ya hemos visto, para fomentar la sustitución de IECAs y ARAII por ARNI en pacientes ambulatorios con IC-FEr sintomática a pesar de TMO con dichos fármacos<sup>66,67</sup>. Además, en términos de valor farmacoeconómico, en la mayoría de los países sacubitril/valsartán ha demostrado ser un tratamiento rentable<sup>68</sup>.

Otro hallazgo relevante fue que los pacientes que recibieron sacubitril/valsartán tuvieron niveles consistentemente más bajos de NTproBNP y cTn, durante todo el ensayo<sup>69</sup>,

reflejando así una reducción del estrés miocárdico parietal y de la lesión cardíaca respectivamente. A pesar de esto, persiste la incertidumbre sobre el mecanismo o mecanismos de todos estos hallazgos, incluida la reducción en las concentraciones de NT-proBNP<sup>70</sup> y de que esto parece correlacionarse con el RC inverso<sup>71</sup>. Sabemos que dentro del mecanismo de acción del sacubitril/valsartán está la inhibición del SRAA y de la neprilisina, lo que proporciona los efectos beneficiosos del sistema de PN mientras bloquea los efectos dañinos del SRAA (**Figura 6**), pero aún los efectos de sacubitril/valsartán sobre el RC son inciertos y no bien conocidos, sin que se haya podido establecer un vínculo estrecho y fuerte en esta posible asociación.

Sobre esta hipótesis de si la importante mejoría de la morbi-mortalidad cardiovascular del tratamiento con sacubitril/valsartán asociada a una reducción del NT-proBNP, estaría en relación con una mejora del RC se han realizado varios estudios. Uno de estos estudios que han tratado de dar respuesta a esta hipótesis sobre el efecto del tratamiento con sacubitril/valsartán sobre el RC y los biomarcadores, ha sido el estudio PROVE-HF (*Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement and Ventricular Remodeling During Entresto Therapy for Heart Failure*)<sup>26</sup>, donde el objetivo era ver si existía correlación entre los cambios de los niveles de NT-proBNP y los cambios en la estructural y función cardíacas en pacientes con IC-FEr tratados con sacubitril/valsartán. En este estudio, la mayor parte de la reducción de NT-proBNP después del inicio de sacubitril-valsartán ocurrió temprano, durante un período en el que la mayoría de los pacientes recibieron la dosis más baja del fármaco, y esta reducción de NT-proBNP se correlacionó débil pero significativamente con mejoras en los marcadores de volumen y función cardíacos a los 12 meses. Además, los resultados de los modelos de curva de crecimiento latente post hoc sugieren que la reducción de NT-proBNP se asoció con un RC inverso posterior. Aunque hubo una mejora en la estructura y función cardíacas a los 6 meses, a los 12 meses, hubo una mejora adicional en la FEVI y los volúmenes, con un 25% de los participantes del estudio que experimentaron un aumento absoluto de la FEVI de más del 13%. En conjunto, los resultados de este estudio apuntan que es probable que los pacientes con reducción de NT-proBNP después del inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán experimenten RC inverso.



**Figura 6.** Sacubitril/valsartán (inicialmente conocido como LCZ696) es un fármaco compuesto realmente por dos fracciones moleculares distintas: Un inhibidor de la enzima neprilisina, que es la encargada de degradar péptidos vasoactivos, entre ellos los péptidos natriuréticos; y valsartán, ARA-II ampliamente conocido, y que bloquea el receptor AT<sub>1</sub> e inhibe por lo tanto los efectos de la angiotensina II. Por ello, el fármaco en cuestión actuaría de manera dual, como valsartán inhibiendo los receptores AT<sub>1</sub> (implicados en vasoconstricción, retención de líquidos y sodio, fibrosis-hipertrofia) y de la neprilisina (los péptidos natriuréticos se acumulan y obtenemos un incremento de los efectos beneficiosos asociados a los mismos). Modificado de Von Lueder et al. *Circ Heart Fail* 2013;6:594–605.

Abreviaturas: ANP: péptido natriurético atrial; BNP: péptido natriurético cerebral o B; CNP: péptido natriurético C, NEP: neprilisina; PN: péptidos natriuréticos.

Otro estudio que ha evaluado el efecto del tratamiento con sacubitril/valsartan en pacientes con IC-FEr ha sido el EVALUATE-HF (*Effects of Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Mild to Moderate HF With Reduced Ejection Fraction*)<sup>72</sup>, cuyo objetivo era determinar si este tratamiento mejoraba la rigidez aórtica central y el RC en comparación con enalapril; y aunque no se encontró una reducción significativa, nos apunta información importante sobre los posibles mecanismos subyacentes de los efectos del sacubitril/valsartán en la IC-FEr. Como ya hemos apuntado, los mecanismos fisiopatológicos responsables de los beneficios de ARNI sobre los IECA y ARAII siguen sin

estar claras. Lo que sí conocemos es que la inhibición de neprilisina aumenta los niveles circulantes de péptidos natriuréticos biológicamente activos y otros péptidos vasoactivos que pueden tener efectos vasodilatadores, antifibróticos y antihipertróficos favorables. En la hipertensión, la inhibición de la neprilisina reduce la impedancia aórtica central, un determinante clave de la carga ventricular y el rendimiento cardíaco<sup>73</sup>. Reducciones rápidas NT-proBNP y los biomarcadores del recambio de colágeno durante el tratamiento de la IC-FEr con sacubitril/valsartán son consistentes con un efecto directo de la inhibición de neprilisina sobre el estrés de la pared ventricular y la estructura y función cardiovascular<sup>74</sup>. El endpoint primario de este estudio<sup>72</sup> fue el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en la impedancia aórtica, una medida de rigidez aórtica central. Los resultados secundarios preespecificados incluyeron el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en el NT-proBNP, la FEVI y otros parámetros estructurales y funcionales evaluados por ecocardiograma bidimensional. A las 12 semanas, la impedancia aórtica disminuyó con sacubitril/valsartán y aumentó con enalapril, pero la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa. De los objetivos secundarios preespecificados, sólo se observaron diferencias significativas en algunos de ellos, incluidos los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, lo que sugiere una mejoría en el RC y las presiones de llenado estimadas; pero sin encontrar diferencias en la FEVI o deformación longitudinal global medida con strain. Estos cambios estructurales favorables fueron paralelos a la reducción observada en los niveles de NT-proBNP y a la mejoría en cuanto a calidad de vida evaluada por el KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Estos datos sugieren que los beneficios clínicos de sacubitril/valsartán en comparación con enalapril en pacientes con IC-FEr probablemente no estén relacionados con cambios en la rigidez aórtica central o la carga pulsátil, a pesar de los efectos favorables que pueda tener la inhibición de la neprilisina sobre el RC y el estrés de la pared miocárdica. En análisis secundarios realizados en el grupo de pacientes sin RC avanzado, el tratamiento con sacubitril/valsartán se asoció con mejoras en el remodelado auricular y ventricular, con niveles de NT-proBNP más bajos y con presiones de llenado medidas por Doppler más bajas. Aunque estos cambios fueron modestos, ocurrieron antes de lo que normalmente se observa después del inicio del tratamiento farmacológico. Esta reducción observada en los volúmenes auricular y ventricular en ausencia de un efecto sobre la carga, la fracción de eyección o la deformación longitudinal sugiere un posible efecto sobre las presiones de llenado, quizás relacionado con un aumento de la capacitancia venosa o la natriuresis. Esta hipótesis está respaldada por reducciones tempranas y sostenidas en los biomarcadores cardíacos de estrés y lesión de la pared miocárdica (NT-proBNP y cTn

respectivamente) que ya se habían observado previamente en otros estudios<sup>69,74</sup>, y sugiere que la reducción de la congestión o los efectos de remodelado inverso favorables, en lugar de cambios en la función contráctil, pueden explicar los beneficios en cuanto al pronóstico y la reducción de eventos en IC-FEr que se observa en los ensayos clínicos realizados con sacubitril/valsartan<sup>44,73</sup>.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, definida por la presencia de signos y síntomas que pueden llevar al uso de terapia intravenosa, fueron excluidos del ensayo PARADIGM-HF<sup>44</sup> y tampoco han sido bien representados en los estudios que se realizaron a posteriori<sup>26,72</sup>. Por eso se han llevado a cabo ensayos específicos para el tratamiento con sacubitril/valsartan de pacientes hospitalizados, algunos de los cuales no habían recibido tratamiento con IECA/ARA-II. La instauración del tratamiento en este contexto se demostró como segura y eficaz, ya que redujo la muerte cardiovascular o las hospitalizaciones por IC en un 42% comparado con enalapril<sup>75,76,77</sup>. Por tanto, ya se considera segura y eficaz la instauración de sacubitrilo-valsartan para pacientes con IC-FEr no tratados previamente con un IECA, quizá con la precaución de preferirse el inicio de sacubitril/valsartan en el hospital para evitar los reingresos en el periodo de mayor vulnerabilidad tras el alta hospitalaria.

En estos ensayos realizados con sacubitril-valsartan en pacientes hospitalizados por IC también se obtuvieron datos en cuanto a su efecto sobre biomarcadores y RC. El estudio PIONEER-HF (*Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode*)<sup>76</sup> fue diseñado para conocer si el inicio de la terapia con sacubitril/valsartán era eficaz y seguro entre los pacientes hospitalizados por IC aguda descompensada, aspecto que hasta la llegada de este estudio era desconocida<sup>78</sup>. Así se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, donde se incluyeron pacientes ingresados por IC descompensada y se comparó el tratamiento con sacubitril/valsartan respecto a enalapril, después de la estabilización hemodinámica en pacientes que estaban hospitalizados por ICA. Los pacientes fueron incluidos no menos de 24 horas y hasta 10 días después del ingreso inicial en el hospital, mientras aún estaban hospitalizados. Se definió estabilidad hemodinámica cuando las cifras de presión arterial sistólica eran de al menos 100 mm Hg durante las 6 horas previas, sin aumento de la dosis de diuréticos intravenosos y sin uso de vasodilatadores intravenosos

durante las 6 horas anteriores, ni de inótrpos intravenosos durante 24 horas antes. El resultado primario de eficacia fue el cambio proporcional promediado en el tiempo en la concentración de NT-proBNP desde el inicio hasta las semanas 4 y 8. Los resultados de seguridad fueron la incidencia de empeoramiento de la función renal (un aumento en la concentración de creatinina sérica de  $\geq 0,5$  mg por decilitro y una disminución en la tasa de filtración glomerular estimada de  $\geq 25\%$ ), hiperpotasemia (una concentración sérica de potasio de  $\geq 5.5$  mmol por litro), hipotensión sintomática y angioedema. Los resultados de los biomarcadores secundarios incluyeron cambios proporcionales promediados en el tiempo en la concentración de hs-cTnT, la concentración de BNP y la proporción de BNP a NT-proBNP. También se realizó un análisis de resultados clínicos exploratorios, como la incidencia de una combinación de muerte, rehospitalización por IC, implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda, inclusión en la lista de espera de trasplante cardíaco, o la necesidad de aumento e intensificación de tratamiento diurético o de la IC. Los resultados de este estudio evidenciaron que el inicio de la terapia con sacubitril/valsartán después de la estabilización hemodinámica en pacientes con IC aguda descompensada, condujo a una mayor reducción de la concentración de NT-proBNP que la terapia con enalapril, una diferencia que fue evidente en la primera semana. Las tasas de disfunción renal, hiperpotasemia e hipotensión sintomática no difirieron significativamente entre el grupo de sacubitril/valsartán y el grupo de enalapril. Además, en un análisis de los resultados clínicos exploratorios, el inicio intrahospitalario de la terapia con sacubitril/valsartán se asoció con una tasa más baja de rehospitalización por IC a las 8 semanas que la terapia con enalapril.

En este estudio además el efecto beneficioso de sacubitril/valsartán sobre la concentración de NT-proBNP, fue acompañado por una reducción en la concentración hs-cTnTde; siendo otro ejemplo de conseguir tanto un beneficio en un biomarcador de activación neurohormonal, estrés hemodinámico y eventos cardiovasculares; como también sobre el biomarcador de daño miocárdico asociado a alteraciones de la estructura y función cardíaca y con peor pronóstico en pacientes con IC.

También en este mismo sentido está el estudio TRANSITION (comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event)<sup>75</sup>, confirmando la tolerabilidad de sacubitril/valsartán iniciado antes del alta hospitalaria. Se trata de un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto que comparó dos modalidades de inicio de tratamiento de sacubitril/valsartán en los pacientes que hospitalizaban por IC aguda. Al igual que en PIONEER-HF se incluyeron pacientes con IC

de novo y que no habían estado en tratamiento con IECA o ARA II previamente siendo estratificados según dichos antecedentes de tratamiento, y asignados aleatoriamente para iniciar sacubitril/valsartán  $\geq 12$  horas antes del alta o entre los días 1-14 después del alta. La dosis inicial fue de 24/26 mg o 49/51 mg dos veces al día, con titulación posterior según tolerabilidad y el endpoint primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron la dosis objetivo de 97/103 mg dos veces al día tras 10 semanas de seguimiento. No se encontraron diferencias en la capacidad de alcanzar las dosis objetivo de sacubitril/valsartán a las 10 semanas entre los pacientes que iniciaron el tratamiento antes o después del alta. La proporción de pacientes que alcanzaron y mantuvieron durante 2 semanas o más hasta la semana 10, ya sea 49/51 o 97/103 mg cada 12 horas, fue del 62,1% frente al 68,5%; o cualquier dosis fue del 86,0% frente al 89,6%. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a efectos adverso, siendo la interrupción debida a acontecimientos adversos del 7,3% y del 4,9% de los pacientes en ambos grupos. Así, aporta más datos de que el inicio de sacubitril/valsartán en los pacientes con IC-FEr estabilizados después de un evento de ICA, ya sea en el hospital o poco después del alta, es factible y aproximadamente la mitad de los pacientes alcanzan la dosis objetivo en 10 semanas. El beneficio clínico observado para estos pacientes que ingresan por ICA fue similar que en PIONEER-HF, y la tolerabilidad fue similar o incluso mejor en términos de efectos secundarios y dosis alcanzadas.

### 3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de todos estos estudios y de todas las mejoras en el tratamiento de la IC, con cada vez más alternativas terapéuticas, el pronóstico y evolución de estos pacientes con IC sigue siendo subóptimo, sobre todo en el caso de la IC-FEr<sup>66,79</sup>. Además, estas mejoras terapéuticas no siempre son fáciles de implementar por obstáculos de diversa índole, como pueden ser logísticos, económicos, y las mismas características complejas de estos pacientes con IC y elevada comorbilidad; lo que tiene un impacto negativo y significativo en el pronóstico<sup>9</sup>. En este sentido, se aboga por la estratificación del pronóstico entre los pacientes con IC crónica para ayudar así a adaptar el tratamiento y el seguimiento, lo que posiblemente resulte en una mejor calidad de vida y un pronóstico a largo plazo de los pacientes con IC crónica<sup>80</sup>.

Aunque el estudio PARADIGM-HF<sup>44</sup> y todos los realizados a posteriori, arrojaron resultados beneficiosos en cuanto al tratamiento con sacubitril/valsartán y la mejoría del pronóstico de la IC-FEr, persisten varias lagunas de conocimiento que se describen a continuación.

En primer lugar, persiste la incertidumbre sobre el mecanismo o mecanismos del beneficio que aporta sacubitril/valsartan en cuanto a la reducción en las concentraciones de NT-proBNP<sup>70</sup> y que esto se correlacione con el RC inverso como se ha intuido en muchos estudios<sup>71</sup>. Estos efectos de sacubitril/valsartán sobre el RC son inciertos y no bien conocidos, sin que se haya podido establecer un vínculo estrecho y fuerte en esta posible asociación.

Además, la forma que tenemos en la actualidad de medir u objetivar esta fibrosis o remodelado ventricular es con las técnicas de imagen, sobre todo la resonancia magnética nuclear cardíaca (RMC), técnica que como bien sabemos no siempre está disponible o no siempre puede realizarse en nuestros pacientes, ya sea por sus comorbilidades (por ejemplo, enfermedad renal crónica), claustrofobia o por ser portadores de dispositivos no compatibles con esa técnica; lo que nos deja muy limitada la forma de controlar el efecto del tratamiento y por lo tanto el pronóstico en nuestros pacientes. Esto es bastante importante en la práctica clínica, ya que en muchas ocasiones se podría intensificar la terapia o no demorar la derivación a terapias más avanzadas, si vemos que no estamos teniendo todo el efecto beneficioso que sobre el RC se espera.

En este sentido, y aunque se han identificado muchos predictores de muerte y hospitalización, la estratificación precisa del riesgo en la IC crónica sigue siendo un desafío, y se intenta encontrar un biomarcador más específico que pueda ayudarnos en esta labor. Son aún muy pocos los datos que tenemos en práctica clínica sobre el uso de nuevos biomarcadores como puede ser el ST2s, y su relación con esta progresión y pronóstico de la IC y el tratamiento con sacubitril/valsartan. Si se evidencia la correlación que tiene este marcador con la fibrosis, el RC y su evolución con el tratamiento, sería un endpoint duro y novedoso, que además puede traer muchas implicaciones para la práctica clínica diaria. Esto, además, sería de especial utilidad en el complejo entorno de pacientes que encontramos, que cada vez son más añosos y con más alta comorbilidad, lo que nos limita mucho, como ya hemos comentado, el realizar algunas pruebas o técnicas de imagen.

Así nuestro trabajo nace con el objetivo de poder dar luz y respuesta a estas lagunas de conocimiento y que además puedan tener aplicaciones directas en la práctica habitual.

## 4. HIPÓTESIS

1. La principal hipótesis de nuestro trabajo es que el efecto que tiene sacubitril/valsartán sobre el remodelado ventricular izquierdo en pacientes con IC-FEr, puede ser evaluado midiendo los niveles de biomarcadores circulantes, incluyendo como novedad el ST2s.

2. Además, la correlación entre los cambios en los niveles de ST2s y los niveles de los biomarcadores clásicamente utilizados, como son el NTproBNP y hs-cTnI, puede indicar la mejoría en cuando a remodelado cardíaco y fibrosis.

3. Por último, la asociación y correlación entre los cambios en los niveles de estos biomarcadores y los cambios estructurales puede ser evaluados con técnicas de imagen, tanto ecocardiograma como RMC, y esto abogaría por poder monitorizar el efecto del tratamiento con sacubitril/valsartán sobre el remodelado cardíaco de una forma multiparamétrica e integrada.

## 5. OBJETIVOS

En el diseño del estudio se plantearon los siguientes objetivos.

### OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo primario de nuestro estudio fue caracterizar de forma exhaustiva el impacto de sacubitril/valsartán sobre el RC en pacientes con IC-FEr durante un período de seguimiento de un año. Esto se realizó mediante la evaluación y correlación de las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC (ST2s, NT-proBNP y cTnI) y parámetros cardíacos y de fibrosis del VI mediante técnicas de imagen, incluyendo tanto la ecocardiografía como, en particular, la RMC.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

Se establecieron varios objetivos secundarios:

- a) Evaluar la correlación entre los cambios en las concentraciones de ST2s y los niveles de los biomarcadores clásicamente utilizados, como son el NTproBNP y la troponina.
- b) Análisis de los cambios en la estructura y la función cardíacas mediante ecocardiografía y RMC, tras comenzar el tratamiento con sacubitril/valsartán, y establecer si también existe una asociación y correlación entre estos cambios y los niveles de biomarcadores (NTproBNP, troponina y ST2s).
- c) Evaluación semicuantitativa por segmentos de la fibrosis cardíaca mediante RMC y la comparación entre la RMC basal y la RMC de seguimiento a los 12 meses de tratamiento con sacubitrilo/valsartán.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

Se diseñó un estudio prospectivo, abierto y unicéntrico, de un solo grupo, que incluyó a pacientes con diagnóstico de IC-FEr, clase funcional II-IV de la NYHA y NT-proBNP elevado ( $\geq 600$  pg/mL o  $\geq 400$  pg/mL en caso de hospitalización previa por IC en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio). Los participantes eran pacientes seguidos en la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares del Servicio de Cardiología de nuestro centro (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España). El reclutamiento de pacientes se realizó de forma consecutiva, comenzando en abril de 2018 y finalizando en julio de 2020, y la duración del seguimiento fue de 12 meses para cada paciente.

Todos los participantes estaban bajo tratamiento neurohormonal para la IC de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes en el momento del reclutamiento<sup>66</sup>. El tratamiento neurohormonal debía permanecer estable durante un mínimo de cuatro semanas antes de la inclusión en el estudio, a menos que hubiera contraindicaciones o intolerancias.

#### **Criterios de inclusión:**

- Consentimiento informado por escrito, debidamente firmado y fechado.
- Hombres y mujeres de edad  $\geq 18$  años.
- Clase funcional II-IV de la NYHA.
- FEVI  $\leq 40\%$ .
- Concentración de NT-proBNP  $\geq 600$  ng/L o  $\geq 400$  ng/L si alguna hospitalización por IC se produjo en los 12 meses anteriores.
- Tratamiento con IECA o ARA-II, betabloqueante y ARM (a menos que esté contraindicado o no se tolere) a una dosis estable durante un mínimo de 4 semanas antes del inicio del estudio.

### **Criterios de exclusión:**

- Antecedentes de hipersensibilidad/alergia o sospecha de contraindicación a cualquier componente del fármaco del estudio o a fármacos de clases químicas similares, incluidos IECA, ARA-II o inhibidores de la neprilisina.
- Antecedentes de intolerancia a las dosis objetivo recomendadas de IECA y ARA-II.
- Antecedentes conocidos de angioedema.
- Necesidad de tratamiento con IECA y ARA-II de forma concomitante y sin poder retirarse.
- Tratamiento actual o previo con sacubitril/valsartán.
- IC aguda descompensada en el momento de la inclusión que pueda requerir tratamiento intravenoso.
- Hipotensión sintomática y/o una presión arterial sistólica < 100 mmHg.
- TFGe < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (según lo medido por la ecuación de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration*<sup>81</sup>).
- Potasio sérico > 5,2 mmol/L en el momento del cribado.
- Participación en ensayo clínico con otro fármaco en los 30 días previos a la inclusión en el estudio.
- Antecedentes de neoplasia o proceso maligno con supervivencia menor a 1 año.
- En el caso de mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia o uso de cualquier método anticonceptivo que no sea altamente eficaz.

Se recopilaron las características sociodemográficas y clínicas basales mostradas en el presente estudio a partir de la anamnesis y la historia clínica de los pacientes. Las medidas bioquímicas y clínicas relacionadas con la IC y el RC se recogieron mediante diferentes evaluaciones o pruebas clínicas que se describen en los siguientes apartados. Todos los datos

fueron anonimizados y registrados en la base de datos para este estudio. Los datos originales (documentos fuente) se conservan en las bases de datos del hospital y solo serán accedidos por los investigadores del estudio y los encargados de su seguimiento, o en caso de inspección, por las Autoridades Sanitarias (AEMPS e IEC).

De acuerdo con la Declaración de Helsinki, los pacientes podían retirarse del estudio en cualquier momento por su propia solicitud o según el criterio del investigador por razones de seguridad, de comportamiento o administrativas.

## **6.2. TRATAMIENTO CON SACUBITRIL/VALSARTAN Y VISITAS DE SEGUIMIENTO**

Tras verificar que los pacientes cumplían los criterios de elegibilidad, se realizaron los estudios basales de ecocardiograma y RMC. Posteriormente, se retiró el tratamiento con IECA o ARA-II y se inició el tratamiento con sacubitril/valsartán a una dosis equivalente al tratamiento previo. Los pacientes que recibían IECA tuvieron un período de lavado de 36 horas, como se indica en el correspondiente Resumen de las Características del Producto.

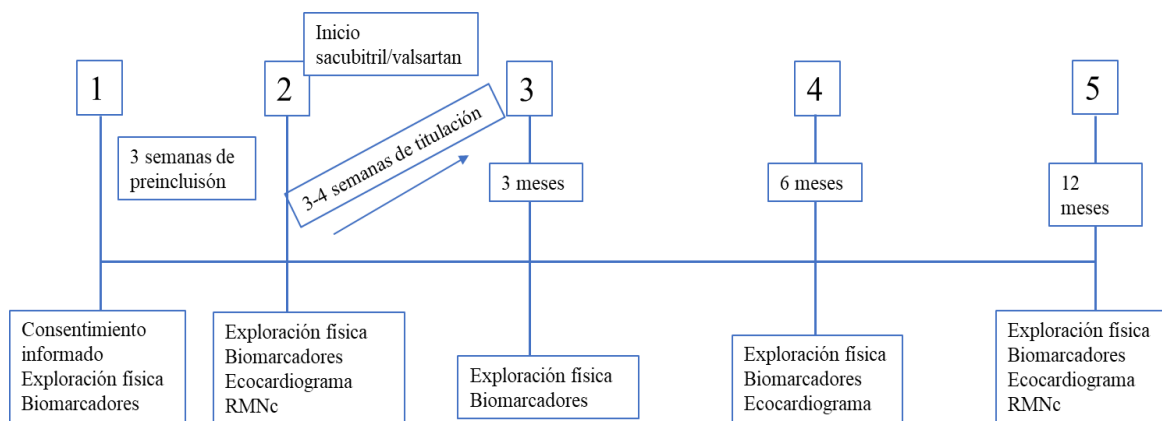
Se citó a los pacientes dos semanas después del inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán para evaluar la función renal, los electrolitos y la presión arterial; y poder ir realizando la titulación de la dosis hasta alcanzar la dosis objetivo de 97/103 mg cada 12 h o la dosis máxima tolerada. Tras alcanzar la dosis objetivo, cada paciente completó un período de seguimiento de 12 meses con visitas a los 3, 6 y 12 meses (**Figura 7**). Si se consideraba necesario se podían programar visitas extra entre las visitas programadas para realizar la titulación adecuada del fármaco.

De forma general, a dosis inicial recomendada de sacubitril/valsartan es un comprimido de 49/51 mg dos veces al día, pero se podía considerar la dosis más baja, de 24/26 mg, para los pacientes que no había recibido tratamiento previo o aquellos que recibiesen dosis bajas de IECA/ARA-II o los que tuviese cifras limítrofes de presión arterial (100-110 mmHg). La titulación ascendente se realizó de acuerdo con la ficha técnica, ajustando las dosis según la seguridad y tolerabilidad general. Si era necesario, se podía realizar ajustes de dosis o eliminación de medicamentos concomitantes para aliviar los efectos adversos. Además, la dosis de sacubitril/valsartán podía reducirse de forma temporal y/o definitiva para aquellos

pacientes que presentaran efectos o reacciones adversas, con una nueva evaluación en 1-4 semanas. No obstante, todos los efectos adversos y reacciones graves asociados a los fármacos se registraron, evaluaron y notificaron según el procedimiento protocolizado.

En cada visita de seguimiento, los participantes fueron evaluados mediante una historia clínica detallada, una exploración física completa (medición de constantes vitales como frecuencia cardíaca y presión arterial), un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y un análisis de sangre, donde además de los biomarcadores se controlaba función renal y los iones. Además, en cada visita de seguimiento se realizaba una verificación del tratamiento que tomaban los pacientes, así como de terapias previas y el chequeo de que el paciente tomaba el sacubitril/valsartán de forma adecuada, recogiendo envases y suministrando nueva medicación hasta la próxima visita.

En caso de encontrar niveles de potasio sérico  $> 5,2$  mmol / L en la visita de selección, se incluía al paciente y se volvía a evaluar los niveles de potasio en la visita 2 para confirmar la idoneidad para el tratamiento. Si el nivel de potasio en suero continuaba siendo superior a 5,2 mmol / L, se consideraba al paciente como fallo de screening. Se completaba además un período de preinclusión de tres semanas antes de comenzar el tratamiento con sacubitril/valsartán. Durante este período, los pacientes recibían su tratamiento habitual para la IC y se aseguraba que se mantenía estable antes de comenzar con el estudio, además de permitirnos la recolección de biomarcadores basales.



**Figura 7.** Visitas del estudio y representación esquemática de los procedimientos en cada una de las visitas.

Abreviaturas: RMC: Resonancia magnética nuclear cardíaca

### 6.3. SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

Se registraron todos los eventos adversos y los eventos adversos graves, siendo evaluados según el procedimiento del protocolo.

La seguridad del tratamiento con sacubitril/valsartán se monitorizó fundamentalmente en relación con sus efectos sobre la tensión arterial, la función renal y el riesgo de angioedema. Para ello se realizó en todas las visitas una anamnesis dirigida a todos los pacientes, junto con un examen físico exhaustivo y un control analítico para poder detectar de forma precoz alteraciones en la función renal o en los niveles de potasio.

Se determinó como un efecto adverso el empeoramiento de la función renal (definida como un aumento de creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg / dL y una disminución de la TFGe  $\geq 25\%$ ), la hipotensión sintomática, hiperpotasemia (definida como potasio  $\geq 5,5$  mEq / L) y angioedema.

Como efectos adversos graves se definieron cualquiera de los anteriores que pusiera en peligro la vida de los pacientes, así como ingreso hospitalario o muerte.

## 6.4. VARIABLES

### Ecocardiograma

Los pacientes fueron examinados con un estudio ecocardiográfico bidimensional en la primera visita (basal), a los 6 meses de seguimiento y a los 12 meses de seguimiento. La ecocardiografía siguió un protocolo de imagen específico y sistemático para recoger todos los datos de interés, que fueron procesados y analizados por el ecocardiografista que realizaba la prueba que fue el mismo durante todo el estudio.

La medición y los resultados comunicados se basaron en las imágenes obtenidas y en las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía<sup>82</sup>, incluyendo tanto los datos estructurales como los funcionales. En concreto, los datos estructurales incluían los diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo (DTDVI y DTSVI, respectivamente), el diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda (AI) y el grosor del septo interventricular (SIV). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue el parámetro funcional medido mediante el método de Simpson. La morfología y la función valvulares también se evaluaron y registraron como variable cualitativa según el grado de gravedad (leve, moderada o grave).

### Resonancia magnética nuclear cardíaca

La RMC basal se realizó antes del inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán y 12 meses después en la última visita de seguimiento. Un laboratorio experto externo realizó un análisis ciego de los resultados de cada RMC.

El equipo de RMC fue un escáner de RMN Philips Achieva de 3,0 Tesla (bobina de 16 canales) (Philips Healthcare, Best, Países Bajos) equipado con un sistema de gradiente Master y las siguientes especificaciones técnicas: Una fuerza máxima de 30 mT/m (real) (52 mT/m efectiva), una aceleración máxima de 150 T/m/s (260 T/m/s efectiva) y phased array de sinergia de 6 elementos para cardio (bobina sense cardio 6).

Para evaluar la estructura, la función, la fibrosis y el RC, se midieron el tamaño y los

volúmenes ventriculares, la contractilidad miocárdica y el realce tardío de gadolinio (RTG) en la RMC. Los volúmenes ventriculares izquierdos [es decir, los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo (VTDVI y VTSVI, respectivamente)] y la FEVI se midieron cuantitativamente a partir de vistas cineangiografiadas de la RMC de eje corto utilizando técnicas estándar<sup>83</sup>. La presencia de tejido hiperintenso en el RTG se interpretó como fibrosis mediante una evaluación visual para establecer su localización<sup>84</sup>. Los patrones de fibrosis se clasificaron como transmural, medioventricular lateral, medioventricular parcheada, subendocárdica, epicárdica y de inserción ventricular derecha. El tamaño o extensión del área fibrótica se evaluó semicuantitativamente mediante el número de segmentos afectados<sup>82</sup>.

### **Biomarcadores plasmáticos de insuficiencia cardíaca**

Se midieron las concentraciones de ST2s en el plasma de los pacientes al inicio del estudio y en cada visita de seguimiento (es decir, basal y visitas de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses). La determinación cuantitativa de ST2s se realizó en el laboratorio de investigación biomédica utilizando inmunoensayo monoclonal cuantitativo tipo sándwich en un formato de placa de 96 pocillos (kit Presage® ST2 Assay de Critical Diagnostics, San Diego, CA, EE.UU.). Las muestras de ensayo de plasma diluido se cargaron en las placas de pocillos apropiadas cubiertas de anticuerpos anti-ST2 y se incubaron durante el periodo de tiempo especificado. Tras una serie de pasos durante los cuales se lavaron los reactivos de la placa y se añadieron reactivos adicionales, los analitos se detectaron finalmente mediante la adición de un reactivo colorimétrico, y la señal resultante se midió espectroscópicamente a 450 nm. El ensayo ST2 demostró un rango de 2,35 a 200 ng/mL, un límite de detección de 1,31 ng/mL y una precisión de < 4% CV para intraensayo y < 6% CV para interensayo.

Se produjeron controles comerciales para ST2 en dos concentraciones, una en el rango de referencia normal (18,8 a 35 ng/mL) y otra en el rango de concentración de individuos con enfermedad cardíaca (65,3 a 105 ng/mL) (kit Presage® ST2 Assay Control de Critical Diagnostics, San Diego, CA, EE.UU.). Las muestras de control se analizaron utilizando el mismo protocolo que las muestras de las pruebas clínicas.

Además de los niveles de ST2s, también se midieron en el plasma de los pacientes las concentraciones de biomarcadores estándar de IC, como NT-proBNP y hs-cTnI, tanto en la visita basal como durante todo el seguimiento. Estas otras evaluaciones bioquímicas se realizaron en las instalaciones del laboratorio del hospital (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España) utilizando inmunoensayo de quimioluminiscencia disponible comercialmente, Atellica IM 1300 Analyzer™ (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania). Las especificaciones técnicas de las determinaciones de NT-proBNP y hs-cTnI fueron las siguientes: a) rango de ensayo de NT-proBNP de 15 a 20000 ng/L, límite de detección de 15 ng/L, y precisión de < 5% CV para intra e interensayo; y b) rango de ensayo de hs-cTnI de 2,5 a 25000 ng/L, límite de detección de 1,6 ng/L, y precisión de < 5% CV para intra e interensayo.

### **Clase funcional y comorbilidad**

Para evaluar la clase funcional de los pacientes, utilizamos la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)<sup>85</sup>. Dado que los pacientes presentaban un elevado número de comorbilidades, utilizamos el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) para predecir la esperanza de vida a diez años<sup>85</sup>. El ICC incluye la edad y 19 elementos que se han asociado con una mayor complejidad y una peor esperanza de vida de los pacientes. En general, la ausencia de comorbilidad recibe una puntuación de 0-1, la comorbilidad baja es de 2 puntos, mientras que la comorbilidad alta es de 3 o más puntos.

## 6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresan según su distribución como media y desviación estándar [media  $\pm$  DE] (distribución normal) o mediana y rango intercuartílico [mediana [RIQ]] (distribución no normal). Para evaluar la distribución de las variables cuantitativas se utilizaron la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de D'Agostino-Pearson. En cambio, las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje [n (%)].

Se utilizó la prueba de la t de Student emparejada y la prueba de rangos con signo de pares emparejados de Wilcoxon para medidas emparejadas (es decir, al inicio del estudio y en la visita de seguimiento a los 12 meses) para evaluar las variables cuantitativas normales y no normales, respectivamente. Además, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas, o el análisis de efectos mixtos con valores perdidos, y la prueba de Friedman para medidas repetidas (es decir, al inicio del estudio y en diferentes visitas de seguimiento) para evaluar variables cuantitativas normales y no normales, respectivamente. Las comparaciones múltiples para las pruebas con medidas repetidas se corrigieron controlando la tasa de falsos positivos y se mostraron los valores p ajustados (denominados valores q).

Se realizaron análisis de correlación utilizando el coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ) para examinar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC y los parámetros cardíacos obtenidos mediante ecocardiografía y RMC.

Los resultados estadísticos se presentan utilizando varios valores estadísticos como W (estadístico de Wilcoxon/suma de rangos con signo), F (estadístico F) y Fr (estadístico de Friedman)], junto con sus correspondientes valores p. Los valores desconocidos o ausentes se excluyeron de los análisis y la significación estadística se definió como  $p < 0,05$ , con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y una potencia estadística del 80%. Todos los cálculos y análisis se realizaron con el programa estadístico Stata versión 15 (StataCorp LLC, College Station, TX, EE.UU.) y la versión 6.0 de GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, EE.UU.). Todos los participantes fueron evaluados en los mismos grupos a los que fueron asignados aleatoriamente al inicio del estudio tras un análisis por intención de tratar.

## 6.6. AUTORIZACIONES Y ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga (Material suplementario, Carta de aprobación del Comité de Ética) en conformidad con los “Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos” adoptados en la Declaración de Helsinki de la World Medical Association (64º Asamblea General de la WMA, Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013) y del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Reglamento General de Protección de Datos). El estudio inicial fue autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, código localizador ED7PCLR0B4) (Material suplementario, Resolución de la autorización de un ensayo clínico) y por la Dirección del Centro en aquel momento (Material suplementario, Conformidad del Director del Hospital), y además, se ha contado con el permiso expreso de la Jefatura de Servicio para el uso de los datos recogidos y exposición de los resultados (Material suplementario, Permiso de la Jefatura de Servicio para el uso de datos y resultados).

Toda la información fue asignada con códigos alfanuméricos para mantener la privacidad y confidencialidad de los participantes. A todos los pacientes se le informó debidamente sobre los riesgos y beneficios; y todos ellos firmaron un consentimiento informado previamente a la participación en el estudio y previo a la realización de cada una de las RMC (**Anexo, Consentimientos Informados y Hoja de información a pacientes**). En estos consentimiento se especifica que puede “utilizarse la muestra biológica para finalidades de investigación autorizadas” y se informa de “la finalidad de la investigación en relación con la patología a cuyo diagnóstico se pretende y en otras líneas de investigación relacionadas con aquella”, de “los beneficios esperados en la investigación, que consisten en un mayor conocimiento de las patologías estudiadas, evoluciones y análisis poblacional de las mismas” y de “la posibilidad de ser contactado posteriormente con el objetivo de recabar nuevos datos”. Además, todos los pacientes pudieron revocar su consentimiento informado y retirarse del estudio cuando lo desearon.

## 7. RESULTADOS

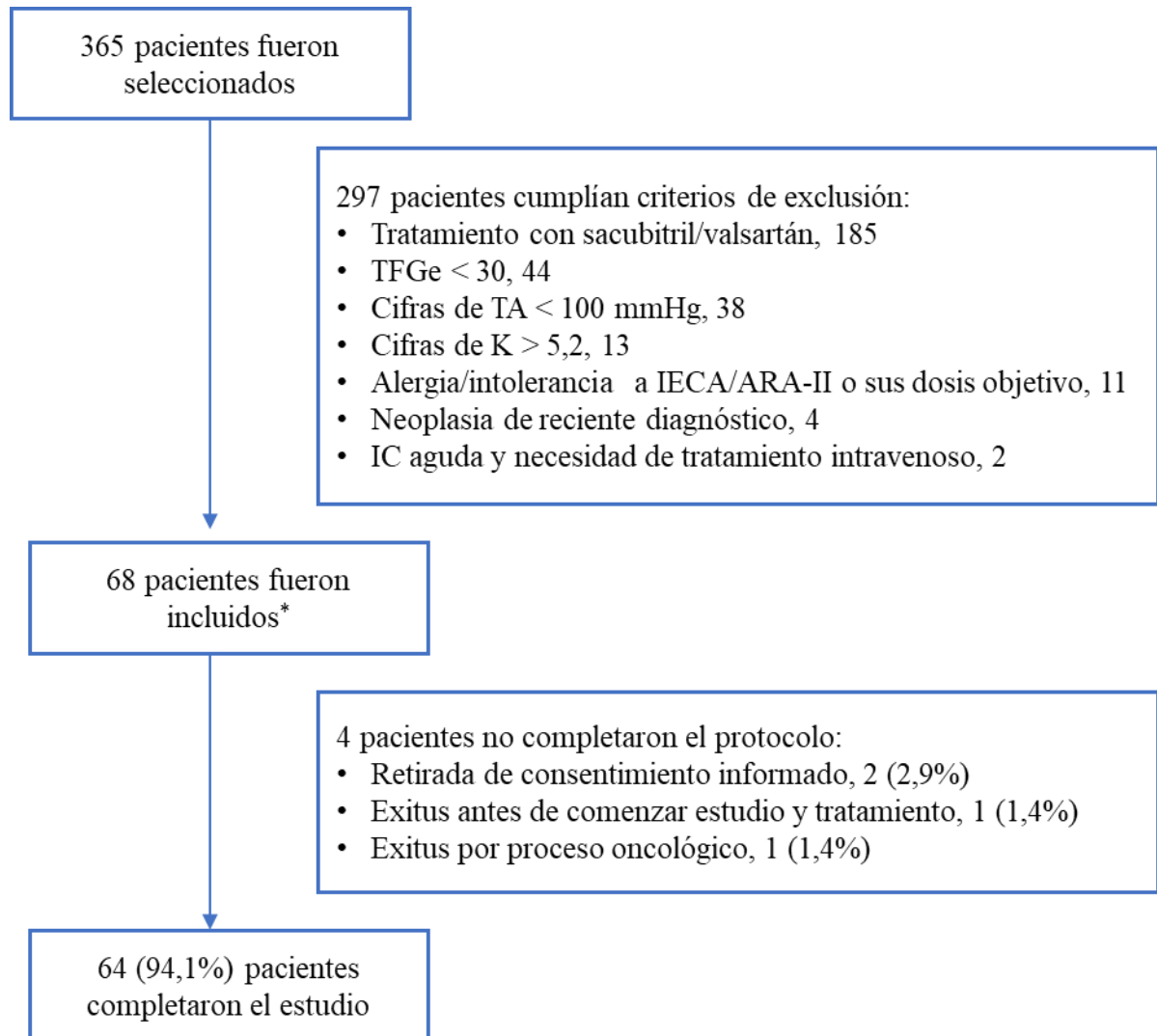
### 7.1. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Los participantes en el estudio fueron elegidos de forma consecutiva de entre los pacientes en seguimiento en la consulta de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares del Servicio de Cardiología de nuestro centro (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España), tras comprobar que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. El reclutamiento de pacientes comenzó en abril de 2018 y finalizó en julio de 2020, al alcanzar el tamaño de muestra calculado de 68 pacientes.

El tamaño muestral se planificó tras revisar los datos que había publicados hasta la fecha en la que se diseñó este protocolo. En ese momento no existía estudios clínicos previos en humanos que permitieran calcular un % esperado de reducción de la fibrosis miocárdica tras un año de tratamiento con sacubitril/valsartán, ni que utilizaran biomarcadores o RMC para evaluar su efecto, por lo que no se podía hacer suposiciones sobre el tamaño muestral debido a la falta de datos publicados. Lo que sí existían eran estudios preclínicos en ratones que podían proporcionar una estimación básica sobre la variación de los marcadores de fibrosis evaluados<sup>86,87</sup>. Con estos datos y teniendo en cuenta también la población de pacientes existente en nuestra área que podía cumplir con los criterios del estudio, se realizó una estimación del tamaño de la muestra. Además, se añadió una cierta cantidad de posibles pacientes perdidos durante el seguimiento de al menos el 10% del tamaño muestral inicial previsto, por lo que finalmente se optó por un tamaño muestral que parecía factible de 68 pacientes.

En la **Figura 8** se muestra el flujograma de los pacientes que fueron evaluados en la Unidad y eran susceptibles de participar en el estudio. Vemos como la principal causa de no inclusión en el protocolo fue el ya tratamiento con sacubitril/valsartán, seguida de la disfunción renal y la hipotensión arterial. Finalmente se incluyeron en el estudio 68 pacientes con IC-FEr que dieron su consentimiento y cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Sin embargo, dos pacientes retiraron su consentimiento y otros dos fallecieron durante el período de estudio, uno antes de la primera RMC y antes del tratamiento con sacubitril/valsartán y otro paciente a causa de una enfermedad oncológica diagnosticada

durante el seguimiento. En consecuencia, un total de 64 pacientes (94,1%) completaron el estudio y todas las visitas de seguimiento.



**Figura 8.** Flujograma de los pacientes susceptibles de incluir en el estudio y principales criterios de exclusión encontrados.

\*tras firma de consentimiento informado.

Abreviaturas: ARA-II: Antagonista del Receptor de la Angiotensina II; IC: Insuficiencia Cardíaca; IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; K: potasio; TA: tensión Arterial; TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada.

## 7.2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES

Las características basales de los pacientes con IC-FEr incluidos en el estudio se muestran en la **Tabla 4**. Los participantes eran predominantemente varones (29,4% mujeres) y la edad media era de  $65,6 \pm 11,8$  años. Al inicio del estudio, la FEVI media era del  $31,0 \pm 5,7\%$  y el DTDVI de  $60,9 \pm 5,0$  mm. En cuanto a la IC, la etiología más frecuente fue la idiopática ( $n = 40, 58,8\%$ ) seguida de la isquémica ( $n = 22, 32,4\%$ ). Quince pacientes (22,1%) fueron diagnosticados de IC de novo y el tiempo medio desde el diagnóstico hasta la inclusión fue de 4,5 meses (IQR = 3 - 15). En el momento de la inclusión, los participantes en el estudio se encontraban en clase funcional II ( $n = 38, 55,9\%$ ) o III ( $n = 30, 44,1\%$ ) de la NYHA.

Además, la **Tabla 4** muestra la presencia de los factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes, que incluía una elevada prevalencia de HTA ( $n = 45, 66,2\%$ ) y otras afecciones como dislipidemia, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica ( $n = 24, 35,3\%$ ;  $n = 13, 19,1\%$ ; y  $n = 27, 39,7\%$ , respectivamente). La mediana de la puntuación CCI fue de 5,00 (IQR = 5,00 - 5,75), lo que indica que estos pacientes con IC-FEr presentaban un alto grado de comorbilidad.

Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio estaban tratados inicialmente con IECA o ARA-II, y la mayoría estaban tratados también con BB ( $n = 67, 98,5\%$ ) y ARM ( $n = 65, 95,6\%$ ). Durante el seguimiento, cinco pacientes (7,7%) recibieron dispositivos de desfibrilación automática y/o terapia de resincronización cardíaca (DAI/TRC) y 3 pacientes (4,6%) habían recibido dispositivos de modulación de la contractilidad cardiaca (CCM).

Al inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán, 37 pacientes (54,4%) recibieron la dosis de 24/26 mg dos veces al día. Al final del estudio, la dosis objetivo de sacubitril/valsartán (97/103 mg dos veces al día) se alcanzó en 22 pacientes (32,3%), mientras que las dosis de 49/51 mg y 24/26 mg dos veces al día se alcanzó en 19 pacientes en cada grupo (27,9%). El principal motivo por el que los pacientes no alcanzaron la dosis objetivo fue la hipotensión arterial sintomática, que ocurrió en 12 pacientes (17,6%). Así, mientras que 10 pacientes tuvieron que bajar de forma definitiva la dosis, 2 pacientes tuvieron que suspender el tratamiento con sacubitril/valsartán. Además, dos pacientes (2,9%) desarrollaron tos persistente que requirió la retirada del tratamiento con sacubitril/valsartán y su sustitución por ARA-II. En consecuencia, estos 4 pacientes fueron excluidos de los análisis.

VARIABLES		VALORES <sup>a</sup>	
<b>Participantes</b>		n (%)	68 (100,0)
<b>Edad (años)</b>		media ± DE	65,63 ± 11,78
<b>Sexo</b>	Varón	n (%)	48 (70,6)
	Mujer	n (%)	20 (29,4)
<b>Peso (kg)</b>		media ± DE	77,45 ± 14,21
<b>Talla (cm)</b>		media ± DE	166,46 ± 7,96
<b>Enolismo</b>	Sí	n (%)	11 (16,2)
	No	n (%)	50 (73,5)
	Ex-enolismo	n (%)	7 (10,3)
<b>Tabaquismo</b>	Sí	n (%)	16 (23,5)
	No	n (%)	31 (45,6)
	Ex-tabaquismo	n (%)	21 (30,9)
<b>Clase funcional de la NYHA <sup>b</sup></b>	Clase II	n (%)	38 (55,9)
	Clase III	n (%)	30 (44,1)
<b>Antecedentes clínicos</b>	Hipertensión arterial	n (%)	45 (66,2)
	Diabetes melitus	n (%)	13 (19,1)
	Dislipemia	n (%)	24 (35,3)
	Cardiopatía isquémica	n (%)	27 (39,7)
	Arteriopatía periférica	n (%)	9 (13,2)
	Enfermedad renal crónica	n (%)	4 (5,9)
	Enfermedad neurovascular	n (%)	5 (7,4)
Historia de neoplasias	n (%)	10 (14,7)	
<b>Índice de Comorbilidad de Charlson</b>		mediana (RIQ)	5,00 (5,00-5,75)
<b>Etiología</b>	Isquémica	n (%)	22 (32,4)
	Idiopática	n (%)	40 (58,8)
	Familiar	n (%)	3 (4,4)
	Enólica	n (%)	3 (4,4)
<b>Tiempo desde el diagnóstico (meses)</b>		mediana (RIQ)	4,5 (3,0-15,0)
<b>IC de novo <sup>c</sup></b>		n (%)	15 (22,1)
<b>Tratamiento médico según guías</b>	Beta-bloqueantes	n (%)	67 (98,5)
	IECA/ARA-II	n (%)	68 (100,0)
	ARM	n (%)	65 (95,6)
	Ivabradina	n (%)	5 (7,4)
	Diuréticos	n (%)	64 (94,1)
	Anticoagulantes orales	n (%)	24 (35,3)
<b>Resultados de laboratorio</b>	Creatinina (mg/dL)	media ± DE	0,98 ± 0,28
	TFGe (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	media ± DE	74,13 ± 16,03
	Potasio (mEq/L)	media ± DE	4,51 ± 0,40
	NT-proBNP (ng/L)	mediana (RIQ)	1677 (875-2633)
	hs-cTnI (ng/L)	mediana (RIQ)	0,015 (0,015-0,022)
	ST2s (ng/mL)	mediana (RIQ)	33,57 (25,62-46,50)
<b>Parámetros hemodinámicos</b>	PA sistólica (mmHg)	mediana (RIQ)	118,0 (107,0-139,8)
	PA diastólica (mmHg)	mediana (RIQ)	70,00 (62,00-78,75)
	Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	media ± DE	73,29 ± 14,11
<b>Parámetros de ECG</b>	Ritmo sinusal	n (%)	45 (66,17)
	Fibrilación auricular	n (%)	23 (33,82)
	Anchura del QRS (mseg)	mediana (RIQ)	103,0 (88,0-137,5)
	Bloqueo de rama izquierda	n (%)	22 (32,4)
	Bloqueo de rama derecha	n (%)	7 (10,3)
<b>Parámetros ecocardiográficos</b>	Participantes	n (%)	68 (100,0)
	FEVI (%)	media ± DE	31,01 ± 5,65
	DTDVI (mm)	media ± DE	60,86 ± 4,99
	DTSVI (mm)	media ± DE	40,70 ± 3,76
	SIV (mm)	mediana (RIQ)	10,00 (9,00-11,00)
	AI (mm)	media ± DE	40,71 ± 6,75

Parámetros de RMC	Participantes	n (%)	52 (76,5)
	FEVI (%)	media ± DE	32,90 ± 6,65
	VTDVI (mL/m <sup>2</sup> )	media ± DE	192,06 ± 60,63
	VTSVI mL/m <sup>2</sup> )	media ± DE	125,28 ± 52,07
	VLVI (mL/m <sup>2</sup> )	mediana (RIQ)	63,00 [52,00-73,5]
	Fibrosis	n (%)	29 (55,8)
	Transmural	n (%)	9 (31)
	Lineal medioventricular	n (%)	7 (24,1)
	Inserción VD	n (%)	6 (20,7)
	Epicárdica	n (%)	3 (10,3)
	Parcheada	n (%)	2 (6,9)
	Subendocárdica	n (%)	2 (6,9)
	Número de segmentos	mediana (RIQ)	3,00 (1,50-6,00)

**Tabla 4.** Características sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes con IC-FEr.

- (a) Las variables cuantitativas se expresan como media ± DE o mediana (RIQ); las variables cualitativas se expresan como n (%).
- (b) La clase II de la NYHA denota disnea de esfuerzo moderada; la clase III de la NYHA denota disnea de esfuerzo leve; y la clase IV de la NYHA denota disnea en reposo.
- (c) IC de novo o de nueva aparición cuando el diagnóstico se produce 60 días antes de la inclusión/inicio del tratamiento

Abreviaturas: AI = aurícula izquierda; ARA-II = antagonista del receptor de la angiotensina II; ARM = antagonista de los receptores de mineralocorticoides; ECG= electrocardiograma; DE = desviación estándar; DTDVI = diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI = diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ; hs-cTnI = troponina cardíaca I de alta sensibilidad; IC = insuficiencia cardíaca; IECA = inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; NT-proBNP = fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B; NYHA = New York Heart Association; PA = presión arterial; RIQ = rango intercuartílico; RMC = resonancia magnética nuclear cardíaca; SIV = tabique interventricular; TFGe = tasa de filtración glomerular estimada; VD = ventrículo derecho; VLVI = volumen latido del ventrículo izquierdo; VTDVI = volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI = volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; ST2s = supresor de la tumorigenicidad 2 soluble.

### 7.3. MEJORA DE LA CLASE FUNCIONAL

La clase funcional de cada paciente tratado con sacubitril/valsartán se evaluó utilizando la clasificación de la NYHA en las diferentes visitas de seguimiento durante los 12 meses. Como se muestra en la **Figura 9A**, la prueba de Friedman para medidas repetidas demostró diferencias estadísticamente significativas en la clasificación de la NYHA a lo largo del período de seguimiento ( $Fr = 137,2$ ,  $p < 0,001$ ). Posteriormente, múltiples comparaciones post hoc revelaron una mejora significativa de la clase funcional en las visitas de seguimiento a los 3 meses ( $q = 0,002$ ), 6 meses ( $q < 0,001$ ), 9 meses ( $q < 0,001$ ) y 12 meses ( $q < 0,001$ ) en comparación con la clasificación NYHA inicial. Al final del estudio, los pacientes con IC-FER se clasificaron en clase I (46,9 %) o II (53,1 %) de la NYHA. Cabe destacar que no hubo pacientes clasificados en clase III de la NYHA.

### 7.4. CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE BIOMARCADORES

#### Concentraciones de ST2s

El tratamiento con sacubitril/valsartán se asoció con una disminución significativa y gradual de las concentraciones de ST2s durante el periodo de seguimiento de 12 meses (**Figura 9B**). Las concentraciones basales de ST2s fueron de 33,57 ng/mL (RIQ = 25,62 - 46,50) antes del tratamiento con sacubitril/valsartán y la prueba de medidas repetidas mostró diferencias significativas en las concentraciones de ST2s durante las distintas visitas ( $Fr = 70,21$ ,  $p < 0,001$ ) (**Tabla 5**). Múltiples comparaciones post hoc mostraron disminuciones significativas en las concentraciones de ST2s a los 3 meses (-4,8 % de disminución,  $q = 0,034$ ), 6 meses (-23,8 % de disminución,  $q = 0,004$ ), 9 meses (-22,4 % de disminución,  $q < 0,001$ ) y 12 meses (-31,6 % de disminución,  $q < 0,001$ ) en las visitas de seguimiento en comparación con las concentraciones iniciales.

## Concentraciones de NT-proBNP

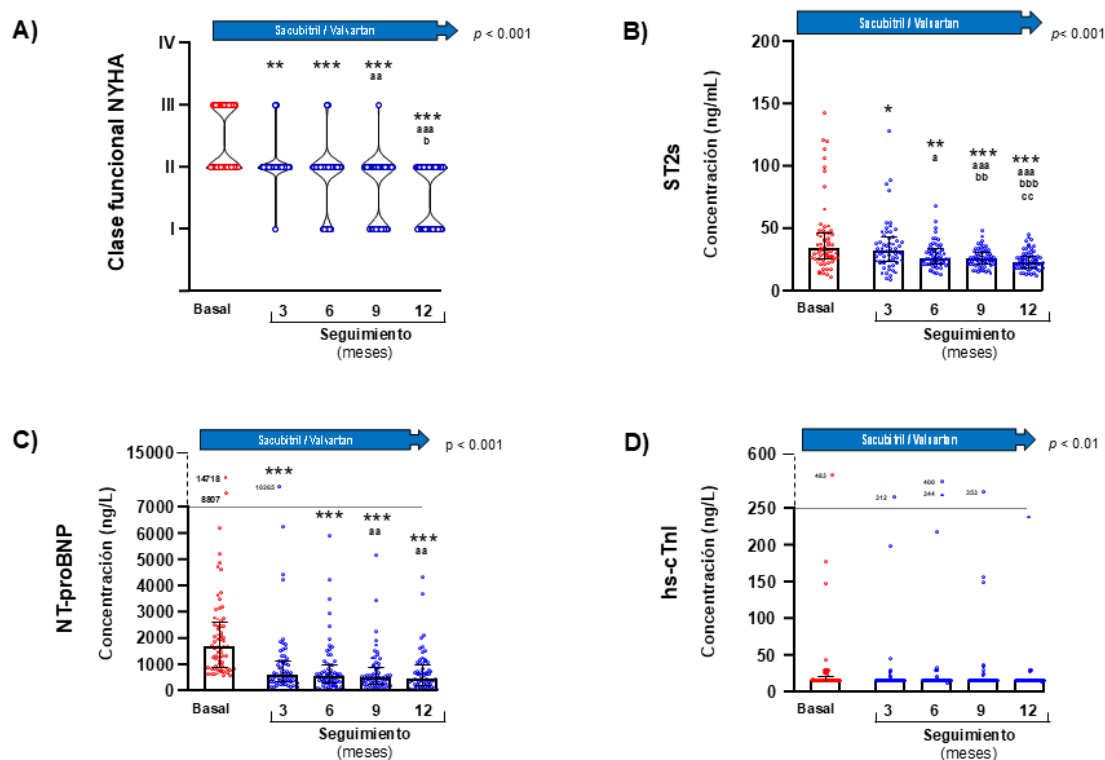
De forma similar al ST2s, el tratamiento con sacubitril/valsartán indujo una disminución significativa de las concentraciones de NT-proBNP durante el periodo de seguimiento de 12 meses, especialmente evidente en la visita de los 3 meses (**Figura 9C**).

Las concentraciones basales medias de NT-proBNP fueron de 1677 ng/L (RIQ = 875-2633) y hubo diferencias significativas en las concentraciones de NT-proBNP en las visitas de seguimiento (Fr = 80,74,  $p < 0,001$ ). (**Tabla 5**). En concreto, hubo disminuciones significativas en las concentraciones de NT-proBNP a los 3 meses (-66, disminución del 4 %,  $q < 0,001$ ), a los 6 meses (disminución del 68,3 %,  $q < 0,001$ ), a los 9 meses (disminución del 71,6 %,  $q < 0,001$ ) y a los 12 meses (disminución del 73,2 %,  $q < 0,001$ ) en comparación con las concentraciones iniciales.

## Concentraciones de hs-cTnI

Se observaron diferencias significativas en las concentraciones de cTnI tras el tratamiento con sacubitril/valsartán durante el periodo de seguimiento de 12 meses (**Figura 9D**). Las concentraciones basales medias de hs-cTnI fueron de 15,4 ng/l (RIQ = 15,0-25,3), y hubo diferencias significativas en las concentraciones de cTnI en las visitas de seguimiento (Fr = 13,60,  $p = 0,007$ ). Sin embargo, múltiples comparaciones post hoc no revelaron diferencias significativas en comparación con las concentraciones basales. (**Tabla 5**).

Figura 9



**Figura 9.** Clase funcional de la NYHA y concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC en pacientes con IC-FER tratados con sacubitril/valsartán al inicio del estudio y durante los 12 meses de seguimiento. Clase funcional de la NYHA (A), concentraciones de ST2s (B), concentraciones de NT-proBNP (C) y concentraciones de hs-cTnI (D).

Se utilizaron gráficos de violín para la NYHA. Las barras representan las medianas y el RIQ de las concentraciones al inicio del estudio y en el seguimiento a los 12 meses.

(\*), (\*\*) y (\*\*\*) denotan diferencias significativas en comparación con los niveles iniciales después del ajuste para comparaciones múltiples ( $q < 0,05$ ,  $q < 0,01$  y  $q < 0,001$ , respectivamente). Los puntos rojos y azules representan los valores individuales al inicio del estudio y en el seguimiento a los 12 meses, respectivamente.

Abreviaturas: IC-FER = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; hs-cTnI = troponina I cardíaca de alta sensibilidad; NT-proBNP = fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; ST2s = supresor de la tumorigenicidad 2 soluble.

VARIABLES	VISITAS					p	
	Basal	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses		
<b>ST2s (ng/mL)</b>	N (%)	66 (97,1)	65 (95,6)	64 (94,1)	64 (94,1)	64 (94,1)	0,009 <sup>a</sup>
	mediana (RIQ)	33,57 (25,62-46,0)	31,96 (23,57-42,86)	25,58 (21,48-33,41) **, #	26,05 (21,04-31,29) ***	28,69 (23,27-34,69) *	
<b>NT-proBNP (ng/L)</b>	N (%)	68 (100)	65 (95,6)	64 (94,1)	64 (94,1)	64 (94,1)	< 0,001 <sup>a</sup>
	mediana (RIQ)	1677,0 (874,8-2633,3)	586,0 (350,0-1110,5) ***	532,0 (290,3-996,8) ***	476,5 (264,5-873,5) ***	449,5 (218,5-959,5) ***, #	
<b>hs-cTnI (ng/L)</b>	N (%)	68 (100)	65 (95,6)	64 (94,1)	64 (94,1)	64 (94,1)	0,007 <sup>a</sup>
	mediana (RIQ)	15,4 (15,0-25,3)	15,2 (15,0-15,8)	15,0 (15,0-15,2)	15,00 (15,00-15,00)	15,0 (15,0-15,0)	

**Tabla 5.** Concentraciones plasmáticas de ST2s y biomarcadores estándar de IC al inicio y en el seguimiento de los pacientes con IC-FEr tras el tratamiento con sacubitril/valsartán.

(a) El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Friedman para medidas repetidas (n = 64). (\*\*\*), (\*\*\*) y (\*) indican  $q < 0,001$ ,  $q < 0,01$  y  $q < 0,05$  respectivamente tras comparaciones múltiples con las concentraciones basales. (#) indica  $q < 0,05$  tras comparaciones múltiples con las concentraciones de seguimiento a los 3 meses.

Abreviaturas: hs-cTnI = troponina cardiaca I de alta sensibilidad; NT-proBNP = fracción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral o tipo B; q-value = valor p ajustado; RIQ = rango intercuartílico; ST2s = supresor de la tumorigenicidad 2 soluble.

## 7.5. CAMBIOS ESTRUCTURALES EN PRUEBAS DE IMAGEN CARDÍACA

### Ecocardiografía

En cuanto a los parámetros medidos por ecocardiograma, se encontraron varios hallazgos significativos que se muestran en la **Tabla 6**. La media inicial de FEVI fue del 31,10 % (DE = 5,65), y el ANOVA de medidas repetidas (análisis de efectos mixtos) reveló diferencias significativas durante el seguimiento de 12 meses (F = 114,2,  $p < 0,001$ ). En concreto, las comparaciones múltiples mostraron aumentos significativos en la FEVI en las visitas de seguimiento a los 6 meses (+27,2 % de aumento relativo,  $q < 0,001$ ) y a los 12 meses (+44,6 % de aumento relativo,  $q < 0,001$ ) en comparación con la FEVI inicial.

Además, encontramos diferencias significativas en el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo ( $F = 31,47$ ,  $p < 0,001$ ) y en el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo ( $F = 31,88$ ,  $p < 0,001$ ). Tanto el DTDVI como el DTSVI mostraron disminuciones significativas en las visitas de seguimiento a los 6 meses ( $q < 0,001$ ) y a los 12 meses ( $q < 0,001$ ) en comparación con sus respectivos diámetros iniciales.

		VISITAS			p
		Basal	6 meses	12 meses	
<b>Ecocardiograma</b>	N (%)	68 (100)	64 (94,1)	64 (94,1)	
<b>FEVI (%)</b>	media $\pm$ DE	31,10 $\pm$ 5,65	39,56 $\pm$ 6,96 ***	44,98 $\pm$ 9,45 ***	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>DTDVI (mm)</b>	media $\pm$ DE	60,90 $\pm$ 4,98	58,34 $\pm$ 5,18 ***	57,33 $\pm$ 5,36 ***	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>DTSVI (mm)</b>	media $\pm$ DE	40,81 $\pm$ 3,71	38,56 $\pm$ 4,57 ***	37,10 $\pm$ 4,38 ***	< 0,001 <sup>a</sup>

**Tabla 6.** Parámetros estructurales en ecocardiografía al inicio y en el seguimiento de pacientes con IC-FEr tratados con sacubitril/valsartán.

(a) El análisis estadístico se realizó utilizando un modelo de efectos mixtos ( $n = 64$ ). (\*\*\*) denota  $q < 0,001$  tras comparaciones múltiples con los niveles basales.

Abreviaturas: DE = desviación estándar; DTDVI = diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI = diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; valor  $q$  = valor  $p$  ajustado.

### Resonancia magnética nuclear cardíaca

La RMC inicial se realizó en 52 pacientes (76,5%), mientras que la RMC final a los 12 meses de seguimiento se realizó en 37 pacientes (54,4%). Las razones para no completar esta segunda RMC fueron principalmente la claustrofobia de los pacientes y, en otros casos, que los pacientes eran portadores de dispositivos no compatibles (p. ej., reservorio port- a-cath, DAI, DAI-TCR y CCM) cuando se realizó la RMC a los 12 meses de seguimiento.

Entre los que se sometieron a RMC, los resultados confirman los hallazgos de la ecocardiografía, con un RC inverso significativo, mostrando la prueba de rangos con signos de Wilcoxon para pares apareados un aumento significativo de la FEVI en comparación con el valor inicial ( $W = 1171$ ,  $p < 0,001$ ) (**Tabla 7**). Además de la FEVI, se produjeron descensos

significativos del VTDVI ( $W = -1031$ ,  $p < 0,001$ ) y del VTSVI ( $W = -1071$ ,  $p < 0,001$ ), junto con un aumento significativo del volumen sistólico del VI ( $W = 525$ ,  $p = 0,007$ ) en la visita de seguimiento a los 12 meses en comparación con sus respectivos volúmenes basales.

En relación con la fibrosis, se observó una disminución no significativa en el número de pacientes con fibrosis durante el tratamiento con sacubitril/valsartán. La RMC inicial reveló fibrosis en 29 pacientes (55,8 %), mientras que al finalizar el seguimiento a los 12 meses se encontraron focos de fibrosis en 20 pacientes (39,2 %). Sin embargo, se observaron disminuciones significativas en la extensión de la fibrosis en todos los pacientes tratados durante el período de seguimiento, particularmente pronunciadas en aquellos que presentaban fibrosis al inicio del tratamiento (**Tabla 7**). Un ejemplo representativo de esta mejora se ilustra en la **Figura 10**. El patrón de fibrosis basado en el RTG al inicio del estudio fue el siguiente: transmural 31 %, lineal medioventricular 24,1 %, inserción ventricular derecha 20,7 %, epicárdica 10,3 %, parcheada medioventricular 6,9 % y subendocárdica 6,9 %. Concretamente, la mediana de segmentos con fibrosis en pacientes con fibrosis al inicio fue de 3,0 (RIQ = 1,5-6,0) y 12 meses después en el seguimiento fue de 1,0 (RIQ = 0,0-4,5) ( $p = 0,002$ ). Las mejoras observadas en la estructura y función cardíacas indicaron remodelado inverso durante el tratamiento con sacubitril/valsartán, acompañado de una reducción de la gravedad o extensión de la fibrosis.

VARIABLES		VISITAS		p
		Basal	12 meses	
<b>Sujetos con RMC</b>	N (%)	52 (76,5)	37 (54,4)	
<b>FEVI (%)</b>	mediana (RIQ)	34,00 (28,00-38,00)	44,00 (37,00-51,00)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>VTDVI (ml)</b>	mediana (RIQ)	173,50 (151,25-245,75)	150,40 (125,00-198,00)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>VTSVI (ml)</b>	mediana (RIQ)	113,00 (68,75-152,75)	87,60 (60,00-120,00)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>VSVI (ml)</b>	mediana (RIQ)	63,00 (52,00-73,50)	63,64 (57,57-81,40)	0,007 <sup>a</sup>
<b>Fibrosis Casos</b>	N (%)	29 (55,8)	20 (39,2)	0,069 <sup>b</sup>
<b>Segmentos/casos</b>	mediana (RIQ)	3,00 (1,50-6,00)	1,00 (0,00-4,50)	0,002 <sup>a</sup>
<b>Segmentos fibrosis en el VI</b>	mediana (RIQ)	1,00 (0,00-3,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,006 <sup>a</sup>

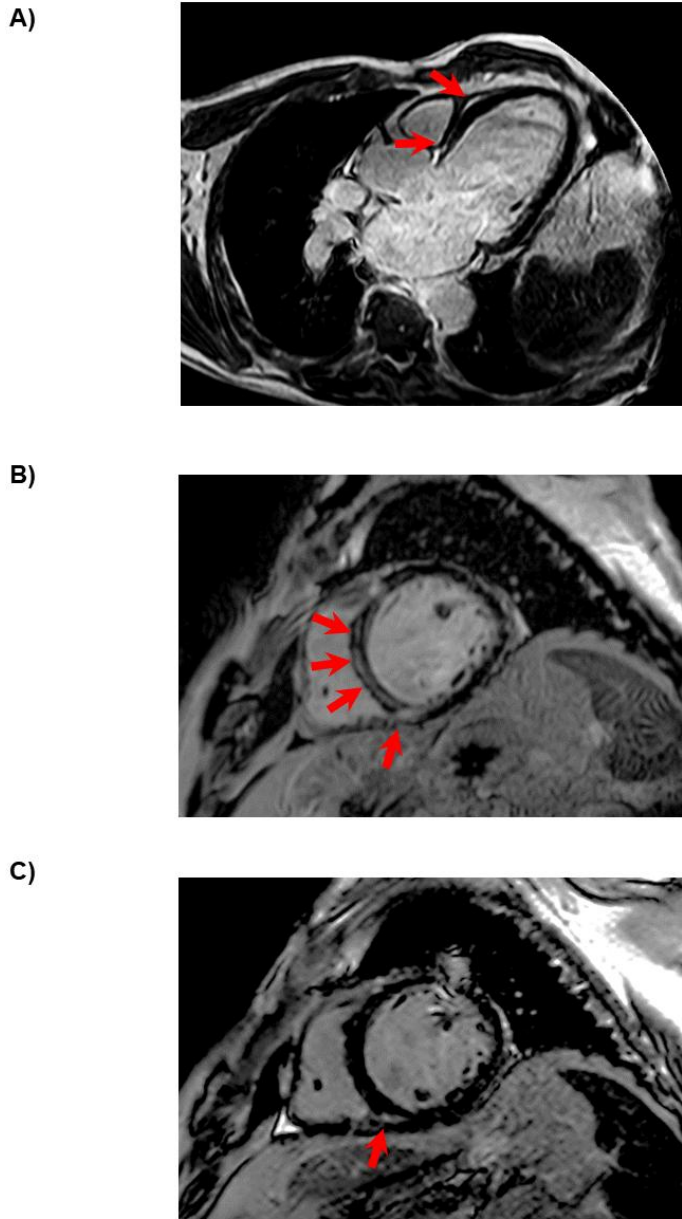
**Tabla 7.** Parámetros estructurales en resonancia magnética cardíaca al inicio y en el seguimiento de pacientes con IC-FEr tratados con sacubitril/valsartán.

<sup>a</sup> Prueba de rangos con signos de pares emparejados de Wilcoxon.

<sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher.

Abreviaturas: FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ; VSVI = volumen sistólico del ventrículo izquierdo; VTDVI = volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI = volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; RIQ = rango intercuartílico; RMC = resonancia magnética cardíaca.

Figura 10



**Figura 10.** Las imágenes de realce tardío de gadolinio muestran el patrón de fibrosis en un varón de 71 años con IC-FEr antes y después del tratamiento con sacubitril/valsartán mediante resonancia magnética. Al inicio del estudio, el RTG es evidente en el tabique medioventricular, el tabique basal y el punto de inserción del ventrículo derecho (flechas rojas) en el eje largo horizontal (A) y el eje corto (B). El patrón de RTG se reduce tras el tratamiento con sacubitril/valsartán en el eje corto (C).

Abreviaturas: IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; RTG: realce tardío de gadolinio.

## 7.6. CORRELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE BIOMARCADORES DE IC Y PARÁMETROS ESTRUCTURALES CARDÍACOS

Para examinar la asociación de estos cambios en las concentraciones plasmáticas de biomarcadores y los parámetros cardíacos relacionados con la IC, calculamos los coeficientes de correlación de Spearman (**Figura 11**).

### Concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC

Inicialmente, exploramos las correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de ST2s, NT-proBNP y hs-cTnI a lo largo de todo el estudio, incluyendo todas las determinaciones tanto de la visita basal como de las cuatro visitas de seguimiento (N = 323-325) (**Figura 11A**). Hubo correlaciones positivas significativas entre ST2s y NT-proBNP ( $\rho = +0,259$ ,  $p < 0,001$ ), ST2s y hscTnI ( $\rho = +0,145$ ,  $p = 0,004$ ), y NT-proBNP y hs-cTnI ( $\rho = +0,208$ ,  $p < 0,001$ ).

### Concentraciones plasmáticas de biomarcadores y parámetros ecocardiográficos

El análisis de las correlaciones entre los parámetros ecocardiográficos y las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC se realizó utilizando datos obtenidos en las visitas de seguimiento iniciales, a los 6 meses y a los 12 meses (N = 194-196) (**Figura 11B**). Hubo correlaciones inversas significativas entre las medidas de FEVI y las concentraciones de ST2s ( $\rho = -0,253$ ,  $p < 0,001$ ), FEVI y concentraciones de NT-proBNP ( $\rho = -0,583$ ,  $p < 0,001$ ), y FEVI y concentraciones de hs-cTnI ( $\rho = -0,185$ ,  $p = 0,005$ ). Por el contrario, se observaron correlaciones positivas significativas entre las medidas de DTDVI y las concentraciones de sST2 ( $\rho = 0,237$ ,  $p < 0,001$ ), y las medidas de DTDVI y las concentraciones de NT-proBNP ( $\rho = 0,297$ ,  $p < 0,001$ ). También hubo correlaciones positivas significativas entre las medidas de DTSVI y los niveles de ST2s ( $\rho = 0,182$ ,  $p = 0,006$ ), DTSVI y NT-proBNP ( $\rho = 0,315$ ,  $p < 0,001$ ), y DTSVI y hs-cTnI ( $\rho = 0,193$ ,  $p = 0,003$ ).

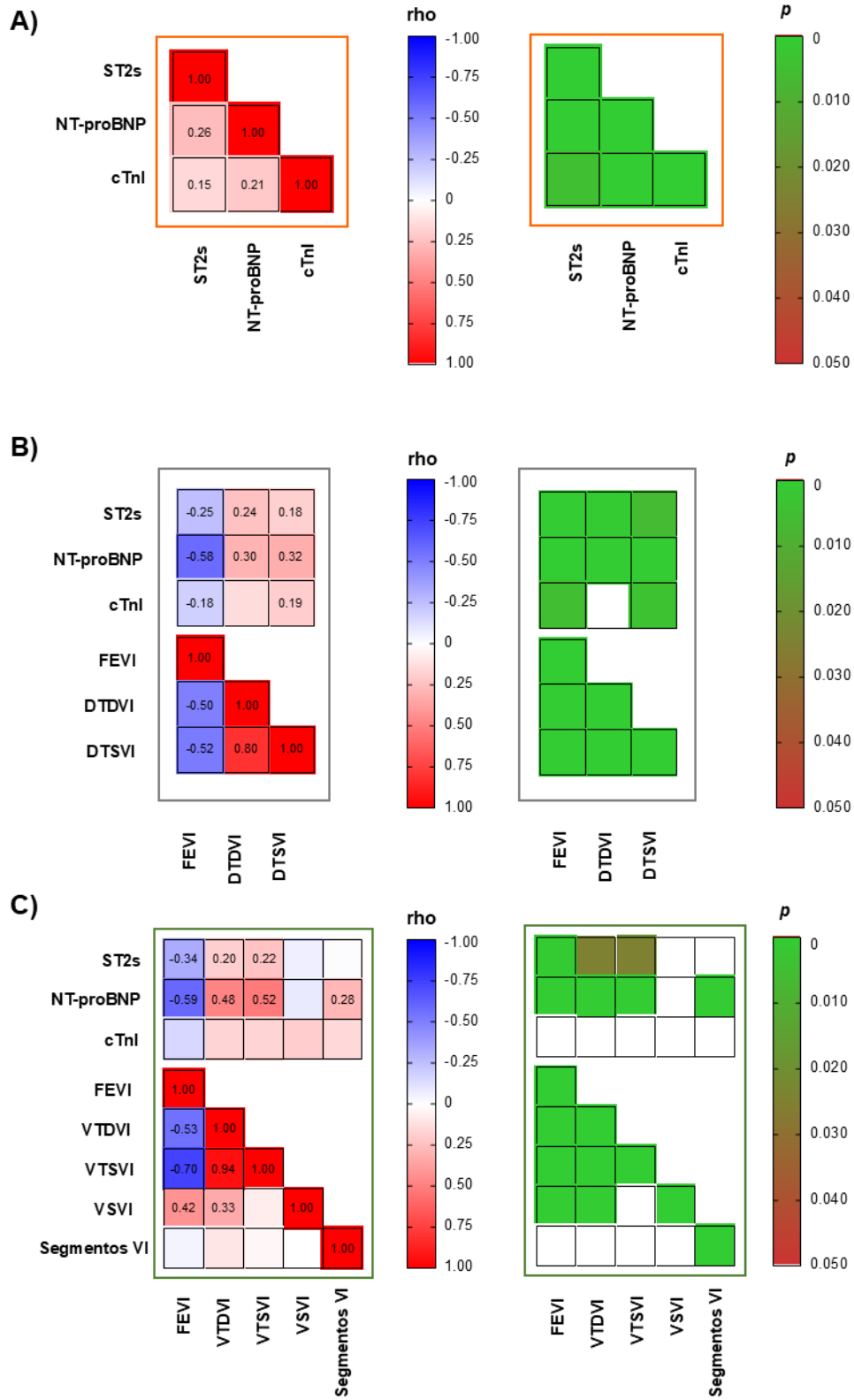
## Concentraciones plasmáticas de biomarcadores y parámetros en RMC

En cuanto a la RMC, se realizaron correlaciones entre los parámetros de medidos con dicha técnica y las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC utilizando datos obtenidos en la visita inicial y en la visita de seguimiento a los 12 meses (N = 103) (**Figura 11C**). De acuerdo con los hallazgos ecocardiográficos, hubo correlaciones inversas significativas entre las medidas de FEVI y las concentraciones de ST2s ( $\rho = 0,337$ ,  $p < 0,001$ ), y las medidas de FEVI y las concentraciones de NT-proBNP ( $\rho = 0,594$ ,  $p < 0,001$ ). Por el contrario, hubo correlaciones positivas significativas entre las medidas de VTDVI y las concentraciones de ST2s ( $\rho = 0,193$ ,  $p = 0,025$ ), y las medidas de VTDVI y las concentraciones de NT-proBNP ( $\rho = 0,478$ ,  $p < 0,001$ ). Además, se observaron correlaciones positivas significativas entre las medidas de VTSVI y las concentraciones de ST2s ( $\rho = 0,222$ ,  $p = 0,012$ ), y las medidas de DTSVI y las concentraciones de NT-proBNP ( $\rho = 0,521$ ,  $p < 0,001$ ). Además, realizamos una correlación entre el número de segmentos del VI que presentaban fibrosis y las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC. En este caso, se encontró una correlación positiva significativa únicamente entre los segmentos fibróticos del VI y las concentraciones de NT-proBNP ( $\rho = 0,279$ ,  $p = 0,002$ ).

**Figura 11.** Análisis de correlación múltiple entre concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC y parámetros cardíacos mediante técnicas de imagen en pacientes con IC-FEr tratados con sacubitril/valsartán. Coeficientes de correlación de Spearman y significación tras el análisis de biomarcadores de IC (**A**), biomarcadores de IC y parámetros ecocardiográficos (**B**), y biomarcadores de IC y parámetros de resonancia magnética cardíaca (**C**). Los valores de Rho se codificaron por colores utilizando una clave que iba del azul ( $\rho = -1,0$ ) al rojo ( $\rho = +1,0$ ). Los valores p significativos también se codificaron por colores utilizando una clave que iba del verde ( $p < 0,001$ ) al rojo ( $p < 0,05$ ).

Abreviaturas: DTDVI = diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; ; DTSVI = diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC-FEr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; hs-cTnI = troponina cardíaca I de alta sensibilidad; NT-proBNP = fracción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral o tipo B; VI = ventrículo izquierdo; ; VSVI = volumen sistólico del ventrículo izquierdo; VTDVI = volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI = volumen telesistólico del ventrículo izquierdo;  $\rho$  = coeficiente de correlación de Spearman; RMC = resonancia magnética cardíaca; ST2s = supresor de la tumorigenicidad 2 soluble.

Figura 11



## 7.7. DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS

La **Tabla 8** muestra los efectos adversos asociados a sacubitril/valsartán durante el estudio. El acontecimiento adverso más frecuente fue la hipotensión arterial leve, que requirió una reducción temporal o definitiva de la dosis de sacubitril/valsartán en 10 pacientes (14,7%) y la retirada del tratamiento en otros 2 pacientes (2,9%). Además, hubo dos casos (2,9%) de tos persistente al iniciar el tratamiento o aumentar la dosis de sacubitril/valsartán, por lo que hubo que suspender el tratamiento y sustituirlo por ARA-II. No hubo casos de angioedema en ninguno de los pacientes del estudio.

En cuanto a los datos bioquímicos, no hubo empeoramiento de la función renal. Así, se observó que los niveles de creatinina se mantuvieron estables durante el seguimiento ( $1,04 \pm 0,33$  mg/dL y  $1,03 \pm 0,32$  mg/dL en las visitas de seguimiento a los 6 y 12 meses, respectivamente) en comparación con el valor basal ( $0,98 \pm 0,28$  mg/dL) ( $p = 0,09$ ). No hubo cambios en la TFGe ( $70,66 \pm 18,55$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y  $70,80 \pm 17,38$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en las visitas de seguimiento a los 6 y 12 meses, respectivamente) en comparación con el valor basal ( $74,13 \pm 15,89$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ( $p = 0,30$ ). Además, no se observaron anomalías en los niveles de potasio ni tras el inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán ni tras la titulación y el aumento de la dosis ( $4,57 \pm 0,72$  mEq/L y  $4,76 \pm 0,38$  mEq/L en las visitas de seguimiento a los 6 y 12 meses, respectivamente;  $4,51 \pm 0,40$  mEq/L en la visita basal) ( $p = 0,06$ ). Sin embargo, encontramos un caso de hiperpotasemia leve (5,8 mEq/L) sostenida en el tiempo, que se trató con un quelante de potasio.

EVENTOS		n = 68
Hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg)		
Reducción de dosis	n (%)	10 (14,7)
Discontinuación	n (%)	2 (2,9)
Tos persistente	n (%)	2 (2,9)
Angioedema	n (%)	0 (0,0)
Empeoramiento de la función renal <sup>a</sup>	n (%)	0 (0,0)
Hipertensión (potasio > 5.5 mEq/L)		
Inicio quelante de potasio	n (%)	1 (1,5)
Evento adverso grave <sup>b</sup>	n (%)	0 (0,0)

**Tabla 8.** Acontecimientos adversos de interés asociados a sacubitril/valsartán durante el período de seguimiento de 12 meses.

(a) El empeoramiento de la función renal se definió como un aumento de la creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dL con respecto al valor basal y una disminución de la TFGe  $\geq 25\%$  con respecto al valor basal en una visita determinada.

(b) Los acontecimientos adversos graves se definieron como cualquiera de los anteriores que puso en peligro la vida del paciente, requirió ingreso hospitalario o causó la muerte.

## 8. DISCUSIÓN

En la presente Tesis Doctoral se muestran nuevos datos que apoyan el papel del tratamiento con sacubitril/valsartán sobre el RC en la IC. Numerosos estudios y ensayos han establecido firmemente la eficacia del ARNI sacubitril/valsartán en el tratamiento de la IC, demostrando una reducción del riesgo de hospitalización y mortalidad<sup>88</sup>. En este estudio prospectivo en el que participaron pacientes con IC-FEr, presentamos pruebas exhaustivas que respaldan la eficacia y el perfil de seguridad de sacubitril/valsartán mediante la monitorización continua de datos clínicos, biomarcadores moleculares de IC y parámetros cardíacos durante un periodo de seguimiento de 12 meses. Empleando una metodología integradora, realizamos una evaluación meticulosa de la relación entre las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC y los parámetros relacionados con la función y la estructura cardíacas utilizando técnicas de imagen avanzadas, como son la ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca. Además, es uno de los primeros trabajos en estudiar si existe correlación entre estos cambios en los niveles de plasmáticos de biomarcadores y los cambios estructurales que nos reflejan el RC, utilizando, como punto novedoso y distintivo, la RMC.

Investigaciones previas han enfatizado cada vez más en las ventajas de la evaluación multiparamétrica en la insuficiencia cardíaca, destacando la necesidad de estrategias de evaluación integrales. Nuestro estudio contribuye significativamente a esta cuestión, al integrar biomarcadores y técnicas de imagen durante un período de seguimiento de 12 meses. Así, con nuestros resultados podemos concluir que tras el inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán en pacientes con IC-FEr, se observó una mejora en la clase funcional de la NYHA, así como tendencias decrecientes claras en las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC, en concreto de ST2s, NT-proBNP y cTnI. Además, esta disminución de las concentraciones plasmáticas de biomarcadores, se acompañaron de mejoría en los parámetros funcionales y estructurales cardíacos evaluados mediante ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca, reflejando así un remodelado cardíaco inverso. A diferencia del ST2s, el NT-proBNP mostró una asociación diferencial con la fibrosis, lo que indica mecanismos subyacentes distintos y destaca la naturaleza complementaria de estos dos biomarcadores para captar diversos aspectos de la fisiopatología de la IC.

Nuestro objetivo principal era integrar biomarcadores circulantes capaces de dilucidar la progresión clínica de pacientes con IC-FEr sometidos a tratamiento con sacubitril/valsartán. En concreto, seleccionamos ST2s, NT-proBNP y cTnI por su capacidad para proporcionar información valiosa sobre procesos como el RC, el estrés hemodinámico y la lesión miocárdica. Además, la inclusión de múltiples biomarcadores ofrecía la posibilidad de abordar sus limitaciones inherentes, especialmente teniendo en cuenta las condiciones fisiológicas concurrentes (por ejemplo, índice de masa corporal, sexo o edad) o las comorbilidades de los pacientes con IC (por ejemplo, fibrilación auricular, insuficiencia renal, anemia), como ya se ha demostrado previamente que ocurre con las concentraciones de NT-proBNP<sup>89,90,91</sup>.

En particular, nuestras observaciones revelaron curvas descendentes distintas en los biomarcadores medidos tras el inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán. Mientras que observamos una disminución gradual de las concentraciones de ST2s a lo largo de todas las visitas de seguimiento, las concentraciones de NT-proBNP mostraron una reducción sustancial durante la primera parte del seguimiento a 3 meses, seguida de un descenso más moderado a partir de entonces. Por el contrario, las concentraciones de hs-cTnI no mostraron variaciones significativas en las visitas de seguimiento. Estas observaciones concuerdan con un estudio reciente realizado también en pacientes con IC-FEr, que informó de diferencias en la cinética de las reducciones de NT-proBNP y ST2s tras el tratamiento con sacubitril/valsartán<sup>92</sup>. A pesar de estas diferencias en las curvas decrecientes, nuestros hallazgos destacaron correlaciones positivas significativas entre estos biomarcadores de IC, en consonancia con otros estudios que han informado de relaciones entre los cambios en los niveles de ST2s y NT-proBNP<sup>40,41</sup>.

El ST2 es un biomarcador de inflamación, estrés hemodinámico y tensión miocárdica estrechamente relacionado con la fisiopatología de la IC, que refleja la fibrosis y el RC que se producen en este contexto<sup>40,41</sup>. Varios estudios han demostrado que unos niveles elevados de ST2s se asocian a un mayor riesgo de desarrollar IC, con una mayor gravedad y un peor pronóstico, siendo también un factor predictivo independiente de resultados clínicos adversos en esta población<sup>40,41,42,43</sup>. La reducción de las concentraciones de ST2s observada durante el periodo de seguimiento de 12 meses en nuestro estudio concuerda con los resultados del ensayo PARADIGM-HF, en el que O'Meara et al. informaron de una disminución similar de los niveles de ST2s entre los participantes tratados con sacubitril/valsartán en comparación con enalapril<sup>44,45</sup>. O'Meara et al. compararon los niveles de ST2s entre los pacientes tratados

con sacubitril/valsartán frente a enalapril, al inicio y a los 1 y 8 meses después de la aleatorización. En este análisis, sólo sacubitril/valsartán indujo una disminución de los niveles de ST2s tanto al mes como a los ocho meses, mientras que enalapril no lo hizo. Estos cambios en los niveles de ST2s durante el seguimiento se mantuvieron cuando ST2s se evaluó como una variable continua o cuando se evaluó como el porcentaje de pacientes por encima o por debajo de un umbral establecido, asociándose con mayores reducciones y menores aumentos en los niveles de ST2s a lo largo del tiempo.

Zile et al. ampliaron estos datos para incorporar otros biomarcadores de regulación de la matriz extracelular y comparar la expresión de estos marcadores durante el tratamiento con sacubitril/valsartán. Se incluyeron marcadores profibróticos como ST2s, aldosterona, TIMP-1 tisular, galectina 3, PINP y propéptido Nterminal del protopéptido del procolágeno tipo III; y biomarcadores asociados a la degradación del colágeno como ciertas metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP-2 y la MMP-9)<sup>74</sup>. Se observó que al inicio los primeros estaban más altos, y los segundos eran inferiores a los valores de referencia publicados. Tras 8 meses de comenzar el tratamiento, aldosterona, ST2, TIMP-1, MMP-9, PINP y el propéptido N-terminal del protopéptido del procolágeno tipo III habían disminuido más en el grupo de sacubitril/valsartán que en el grupo de enalapril. Además, los cambios desde el inicio hasta los 8 meses de seguimiento en ST2 y TIMP-1 se asociaron con los cambios en los resultados del estudio. Así, los autores de este estudio informaron de que los pacientes tratados con sacubitril/valsartán mostraron una mayor reducción de estos biomarcadores en comparación con los tratados con enalapril, lo que concuerda con nuestros resultados. Estos datos sugieren además que el mecanismo por el que sacubitril/valsartán ejerce un beneficio en pacientes con IC crónica puede ser a través de la reducción de la señalización profibrótica<sup>74</sup>.

Todos estos resultados se asociaron al riesgo de eventos, ya que se observó una correlación lineal entre el nivel basal de ST2s y el objetivo primario, hospitalización por IC o muerte cardiovascular, incluso después de corregir por otras variables clínicas, por los niveles de NT-proBNP y de troponina T cardíaca y del tratamiento de los pacientes, sugiriendo que los niveles de ST2s están asociados con riesgos independientes de los reflejados generalmente por estas variables y apoyando nuevamente su importancia y papel para evaluar el riesgo de estos pacientes con IC<sup>45</sup>.

En nuestro estudio, la mediana de la concentración basal de ST2s fue comparable a las concentraciones basales comunicadas en el ensayo PARADIGM-HF (es decir, 33,6 ng/ml y 32,2 ng/ml, respectivamente), con una mayoría de pacientes (80,9%) que mostraron

concentraciones por encima del umbral normal descrito anteriormente<sup>93</sup>. Por el contrario, otras investigaciones, como los ensayos PROVE-HF y EVALUATE-HF, han documentado que no hay reducción o solo una reducción marginal en los niveles de ST2s después del tratamiento con sacubitril/valsartán<sup>72,26</sup>. En el estudio PROVE-HF, un análisis exploratorio preespecificado de Murphy et al. reveló descensos significativos de los niveles de ST2s, NT-proBNP y cTnT tras 12 meses del inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán, sin embargo, la reducción de ST2s fue menor y no hubo concordancia con los cambios en otras medidas analizadas<sup>26,94</sup>. En particular, las concentraciones de ST2s observadas en PROVE-HF fueron más bajas que las de nuestro análisis, lo que puede contribuir a la disparidad de estos datos. Aun así, estos hallazgos dispares son una razón más por la que consideramos que sigue mereciendo la pena examinar el papel de ST2s como biomarcador de la IC.

También nuestros hallazgos con respecto al NT-proBNP son consistentes con estudios previos realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca, incluidos aquellos con función sistólica del ventrículo izquierdo deprimida, episodios agudos de insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca con función sistólica del ventrículo izquierdo preservada, que fueron tratados con inhibidores de la neprilisina, enalapril o valsartán<sup>69,76,95</sup>. Por ejemplo, los resultados del ensayo PARADIGM-HF demostraron una reducción significativa de los niveles de NT-proBNP entre los pacientes tratados con sacubitril/valsartán, con aproximadamente el 31% de los pacientes alcanzando niveles inferiores a 1000 ng/L después de un mes de aleatorización<sup>69</sup>. Se observaron resultados similares cuando el valor se fijó en una reducción del NT-proBNP de 750 y 500 pg/ml: sacubitril/valsartán fue casi el doble de efectivo que el enalapril en conseguir una reducción significativa del NT-proBNP<sup>70</sup>. En el ensayo PIONEER-HF, se utilizó el NT-proBNP como biomarcador farmacodinámico para la monitorización del tratamiento con sacubitril/valsartán, siendo el endpoint primario de eficacia el cambio proporcional promediado en el tiempo de la concentración de NT-proBNP desde el inicio hasta las semanas uno, cuatro y ocho. Se encontró que en los pacientes con IC que ingresaban por un episodio de IC aguda, el inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán condujo a una mayor reducción de la concentración de NT-proBNP que el tratamiento con enalapril (-46,7% frente a -25,3%, respectivamente), lo que fue significativo ya una semana después de la aleatorización<sup>76</sup>. Recientemente, un análisis post-hoc del estudio TRANSITION ha proporcionado más información sobre la rápida respuesta del NT-proBNP a sacubitril/valsartán en estos pacientes que ingresan por IC aguda, ya que mostró una reducción estadísticamente significativa de los niveles de NT-proBNP justo días después de iniciar el

tratamiento intrahospitalario con sacubitril/valsartán en comparación con los que iniciaron el tratamiento estándar optimizado (28 vs. 4% de disminución)<sup>96</sup>. De manera similar, el estudio PROVE-HF informó de reducciones tempranas en los niveles de NT-proBNP tras el inicio del tratamiento con sacubitrilo/valsartán, especialmente durante el período en que los pacientes recibían la dosis más baja del estudio<sup>26</sup>. En consonancia con estos ensayos, en nuestro trabajo también observamos una rápida disminución de las concentraciones de NT-proBNP, con concentraciones medias que pasaron de 1677 ng/l al inicio del estudio a 564 ng/l en la primera visita de seguimiento a los tres meses.

Tanto nuestros resultados en cuanto al descenso de los niveles de NTproBNP, como todos estos estudios descritos, nos hacen resaltar algunas características del efecto que tiene el tratamiento con sacubitril/valsartán sobre las concentraciones de NT-proBNP: por un lado la precocidad, ya que ya se evidenciaba en la primera semana en el ensayo PIONEER-HF y a las 4 semanas en PARADIGM-HF, lo que refleja una rápida disminución del estrés de la pared miocárdica; y por otro lado la relación con un menor riesgo de eventos clínicos adversos, lo que nos hace sospechar la relación entre la protección cardiaca y la evolución clínica.

En cuanto a los niveles de troponina, sabemos que la necrosis de los cardiomiocitos libera troponina I (TnI) o troponina T (TnT) a la circulación, y que por lo tanto están elevadas en los pacientes con IC, y se ha demostrado que nos ayudan a predecir el riesgo de padecer IC y determinar el pronóstico en algunas situaciones. Se ha evidenciado ampliamente en los estudios realizados, que los pacientes que recibieron tratamiento con sacubitril/valsartán presentaron niveles significativamente más bajos de TnT, reflejando así una menor lesión cardíaca en comparación con el tratamiento con enalapril. Este hecho se ha constatado tanto en pacientes ambulatorios en el ensayo PARADIGM-HF, como en pacientes hospitalizados por IC descompensada en el ensayo PIONEER-HF. Es sabido también que incluso niveles muy bajos de liberación de troponina reflejan una lesión miocárdica incipiente en relación con el aumento del estrés de la pared miocárdica, e incluso pequeños aumentos de los niveles de troponina reflejan un mayor riesgo de progresión de la IC<sup>69</sup>.

En este sentido también nosotros hemos encontrado una disminución leve pero significativa de los niveles de troponina en los pacientes con IC tratados con sacubitril/valsartan durante el seguimiento. Todos estos resultados abogan por que el inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán puede prevenir la lesión miocárdica reflejada por la liberación de troponina y, por lo tanto, evitar o enlentecer la progresión de la IC.

En nuestra investigación, la reducción general de los biomarcadores de la insuficiencia cardíaca tras el tratamiento con sacubitril/valsartán vino acompañada de mejoras en los parámetros cardíacos funcionales y estructurales evaluados mediante ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca. Estas mejoras incluyeron un aumento de la FEVI, una reducción del diámetro y el volumen ventricular y una disminución de la extensión de la fibrosis.

Los datos prospectivos sobre sacubitril/valsartán y el RC en la IC son actualmente limitados, pero varios estudios han tratado de abordar esta laguna en la evidencia. Aunque los ensayos de referencia sugieren que el tratamiento con este ARNI, puede promover el remodelado ventricular inverso en pacientes con IC-FEr, ninguno de estos estudios ha incluido específicamente la IC como criterio de valoración principal<sup>72,26</sup>. Sin embargo, un metaanálisis reciente concluyó que el tratamiento con sacubitril/valsartán mejora significativamente el tamaño del ventrículo izquierdo y la hipertrofia en pacientes IC-FEr a los 3 meses de seguimiento, con una mayor significación observada con duraciones de seguimiento más largas de hasta 12 meses<sup>97</sup>. Nuestro estudio corrobora estas observaciones, mostrando mejoras en los parámetros cardíacos tanto a los 6 como a los 12 meses de seguimiento. Estos hallazgos concuerdan con los resultados ecocardiográficos del estudio PROVE-HF, en el que el 25% de los pacientes tratados con sacubitril/valsartán mostraron un aumento absoluto de la FEVI<sup>26</sup>.

Junto con esta mejora estructural y funcional cardíaca, observamos una reducción en el número de segmentos con fibrosis en el VI en pacientes tratados con sacubitril/valsartán, según la evaluación por RMC comparando la visita inicial con la visita de seguimiento a los 12 meses. Estudios anteriores que utilizaron modelos animales han demostrado estos efectos beneficiosos de los ARNI en el remodelado ventricular al reducir la fibrosis<sup>86,87</sup>. Además, un interesante estudio en pacientes con IC-FEr crónica evidenció los efectos significativos del tratamiento con sacubitril/valsartán en las moléculas implicadas en la regulación de la matriz extracelular, lo que sugiere que el mecanismo por el cual los ARNI ejercen un beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica puede implicar la atenuación de la señalización profibrótica<sup>74</sup>.

Nuestro objetivo también era investigar la posible relación entre estos parámetros ventriculares y las concentraciones de biomarcadores de IC durante el seguimiento. Mientras que los estudios anteriores en pacientes con IC han examinado principalmente los parámetros

de RC en relación con las reducciones de los niveles de NT-proBNP mediante ecocardiografía, nosotros buscamos ampliar este análisis. En particular, estudios como el subestudio GUIDE-IT Echo han demostrado que una mayor reducción de NT-proBNP después de 12 meses se correlaciona con una RC reverso más extenso y un mejor pronóstico<sup>71</sup>. De manera similar, las reducciones de los niveles de NT-proBNP se han asociado con una reversión posterior de la IC en el estudio PROVE-HF<sup>26,94</sup>. En consonancia con estos hallazgos, nuestro estudio identificó una fuerte correlación entre las concentraciones de NT-proBNP y los parámetros tanto ecocardiográficos (FEVI, DTDVI y DTSVI) como de RMC (FEVI, VTDVI, VTSVI y segmentos con fibrosis en el VI). En cuanto a la fibrosis, observamos una asociación positiva significativa entre las concentraciones de NT-proBNP y los segmentos fibróticos del VI a lo largo del periodo de seguimiento, lo que concuerda con los resultados de estudios anteriores<sup>98,99,100</sup>.

A diferencia del NT-proBNP, el papel de ST2s en las enfermedades relacionadas con el corazón aún no se ha dilucidado, aunque se sabe que interviene en la respuesta inmunitaria y se secreta en respuesta a la sobrecarga mecánica del miocardio<sup>101</sup>. Como ya hemos comentado, numerosos estudios han identificado a ST2s como un predictor independiente de hospitalización y muerte por cualquier causa en pacientes con IC-FEr<sup>90,45,102</sup>, probablemente debido a su correlación positiva con los parámetros de estructura y función cardíacas. Investigaciones previas han sugerido un papel potencial de ST2s en la homeostasis de la matriz extracelular en pacientes con IC-FEr tratados con sacubitril/valsartán<sup>74</sup>. Sin embargo, como ya hemos apuntado, otros estudios arrojan datos más dudosos sobre este biomarcador. En el estudio de Murphy et al. con los datos del ensayo PROVE-HF, se evidenció como los cambios en NT-proBNP y hs-cTnT durante el tratamiento con sacubitril/valsartán se asociaron con el remodelado inverso auricular y ventricular izquierdo, pero sin embargo, los niveles de ST2s no se relacionaron con ninguno de los parámetros estructurales relacionados con el RC inverso<sup>94</sup>. Asimismo, el tratamiento con sacubitril/valsartán en el ensayo EVALUATE-HF condujo a un RC inverso, que se asoció con cambios en las concentraciones de NT-proBNP pero no con cambios en los niveles de ST2s<sup>72</sup>. Aunque tanto el estudio PROVE-HF como el EVALUATE-HF sugieren firmemente que la terapia con sacubitril/valsartan puede promover el remodelado inverso cardíaco en pacientes con IC-FEr, ninguno de ellos tenía este resultado como criterio de valoración principal, y, sobre todo, tampoco era su objetivo principal la utilización de estos nuevos marcadores como el ST2s ni su posible relación con la fibrosis que se evidencia en los estudios con RMC.

Así pues, aunque sigue sin estar claro si los cambios en los niveles de ST2s asociados al tratamiento con sacubitril/valsartán están relacionados con el RC inverso, nuestro estudio mostró correlación entre la concentración de ST2s y los parámetros tanto ecocardiográficos (FEVI, DTDVI y DTSVI) como de RMC (FEVI, VTDVI, VTSVI). En este sentido, se ha publicado el estudio de Arrieta et al. que añade más datos en cuanto a esta relación del ST2s con el RC y su evolución, aunque no específicamente en pacientes con IC<sup>103</sup>. Estos investigadores incluyeron a 79 pacientes con estenosis aórtica grave aislada tratados con sustitución valvular e identificaron y cuantificaron la fibrosis mediante RTG en RMC además de los niveles de ST2s. Los resultados que obtuvieron fue que la concentración de ST2s fue mayor en los pacientes con fibrosis que en los que no la sufrían, estableciendo el umbral de ST2s para la identificación de estos pacientes en  $\geq 28,2$  ng/ml. Además, estos pacientes con  $sST2 \geq 28,2$  presentaron mayor hipertrofia del VI que aquellos con  $sST2 < 28,2$  y la concentración de ST2s se relacionó con aumento de la masa del VI, destacando también que esta masa de VI cuantificada con el RTG en la RMC, se correlacionó claramente con la concentración de sST2 circulante. Así, estos autores identificaron al ST2s como un factor independiente de fibrosis en pacientes con estenosis aórtica grave, reforzando la hipótesis de que el ST2s podría ser un marcador útil de fibrosis y RC<sup>103</sup>. Por el contrario, en nuestros resultados, las concentraciones de ST2s se correlacionaron con parámetros estructurales, pero no se observó correlación con una reducción en el número de segmentos fibróticos del VI. Esto sugiere que ST2s puede estar asociada con una mejora en el estado inflamatorio del corazón, vinculado a una recuperación estructural y funcional gradual como resultado de la reversión de la IC. Sin embargo, no se puede ignorar la influencia de la fibrosis en las concentraciones de ST2s, ya que estos procesos a menudo ocurren de forma secuencial y pueden superponerse.

Nuestros hallazgos confirman los efectos beneficiosos del tratamiento con sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida, como lo demuestran las reducciones significativas en los biomarcadores de insuficiencia cardíaca con tendencias decrecientes distintas, así como las mejoras tanto en la función como en la estructura cardíacas. Estas mejoras reflejan una mejor recuperación cardíaca y una reducción perceptible de la carga fibrótica dentro de la cohorte de pacientes. Sin embargo, sigue siendo un reto importante comprender cómo reflejan los cambios en estos biomarcadores los procesos biológicos de remodelado. La mayoría de los estudios no han investigado las explicaciones mecanicistas que subyacen a estos mecanismos, ni el de la fuerte asociación

entre los cambios en los biomarcadores y el RC inverso. La mejoría observada en los parámetros cardíacos puede atribuirse a la capacidad del sacubitril/valsartán de reducir la presión de llenado telediastólica del VI, lo que se evidencia por la reducción de la tensión de pared. La disminución de los biomarcadores como NT-proBNP y hs-cTnI parece que puede ser sólo un indicador de la respuesta favorable al tratamiento y no tanto por ser mediadores de los efectos terapéuticos. Por el contrario, se ha demostrado que una elevación temprana del péptido natriurético auricular (ANP) tras el inicio de sacubitril/valsartán se asocia a mejoras posteriores más pronunciadas en el remodelado (particularmente en la FEVI y el índice de volumen auricular izquierdo), lo que sugiere un posible papel mediador del ANP en los efectos beneficiosos de sacubitril/valsartán<sup>104</sup>. La inhibición de la neprilisina también produce un aumento de las concentraciones de otros péptidos vasoactivos que pueden contribuir a los beneficios terapéuticos de este tratamiento, entre ellos el péptido natriurético tipo C, que se ha asociado a efectos antihipertróficos y antifibróticos<sup>105,106</sup>.

En conclusión, los principales hallazgos obtenidos en la presente Tesis Doctoral subrayan la importancia de integrar biomarcadores y técnicas de imagen para una evaluación integral de la IC, especialmente en el contexto de la terapia con sacubitril/valsartán. Las mejoras observadas en la clase funcional, los niveles de biomarcadores y la estructura cardíaca sugieren un potencial beneficio clínico a largo plazo, con la posibilidad de que estos cambios puedan predecir una reducción de las hospitalizaciones y una mejora de la supervivencia en pacientes con IC-FEr, como se ha demostrado en ensayos anteriores. Estos resultados pueden ayudar a dilucidar el mecanismo de acción de sacubitril/valsartán y la mejora del pronóstico en los pacientes con IC-FEr que toman este tratamiento. Investigaciones futuras deberían explorar estos resultados para confirmar el potencial valor pronóstico de estos hallazgos y sus implicaciones más amplias para la atención al paciente.

## LIMITACIONES

Somos conscientes de las limitaciones de este estudio.

En primer lugar, se trata de un estudio observacional abierto que sólo incluye un único grupo de participantes. La evidencia sobre el tratamiento con sacubitril/valsartán descartó la inclusión de un grupo control de pacientes con otro tratamiento o con placebo, lo que obligó

a un diseño exploratorio prospectivo de un solo brazo. En consecuencia, propusimos como estrategia adecuada la comparación de cada paciente consigo mismo antes y después del inicio del tratamiento con sacubitril/valsartán, utilizando a cada paciente como su propio control, un diseño que ha sido validado en estudios similares de un solo brazo para reducir la variabilidad interindividual. Sin embargo, este enfoque aumenta la susceptibilidad al error tipo I, particularmente con comparaciones múltiples. Para solucionarlo, se implementaron correcciones estadísticas, como el control de la tasa de falsos positivos. Además, el pequeño tamaño de la muestra, aunque suficiente para detectar cambios significativos en los resultados clave, limita la generalización de los hallazgos. Esta limitación subraya la necesidad de replicar estos resultados en muestras más amplias, con ensayos controlados multicéntricos más grandes para validar estos resultados.

Metodológicamente, aunque hemos destacado la utilidad de la evaluación mediante resonancia magnética, reconocemos las limitaciones asociadas a esta técnica, incluidos los factores del paciente (claustrofobia, implantes metálicos, dispositivos...), la disponibilidad limitada, el coste y ser una técnica que requiere mucho tiempo. Además, problemas relacionados con la compatibilidad del software impidieron completar adecuadamente la evaluación cuantitativa de la fibrosis. Otra limitación importante dentro de las ya comentadas con la RMC, es el pequeño tamaño de la muestra, lo que subraya la necesidad de replicar estos hallazgos en cohortes de pacientes más grandes.

No obstante, consideramos que nuestros datos podrían proporcionar un marco fundamental para futuras investigaciones en el campo de la IC y el RC. Los estudios futuros deberían tratar de incorporar poblaciones de pacientes más grandes y diversas e incluir grupos de control que reciban terapias alternativas o placebo para proporcionar datos comparativos. Los estudios longitudinales con períodos de seguimiento prolongados también son esenciales para determinar si las mejoras observadas en los biomarcadores y en cuanto al remodelado inverso se traducen en beneficios clínicos sostenidos, como la reducción de las hospitalizaciones y la mejora de la supervivencia. Además, la integración de técnicas avanzadas de imagen y la exploración de nuevos biomarcadores podrían dilucidar aún más las vías fisiopatológicas del y ampliar el potencial terapéutico del sacubitril/valsartán.

## 9. CONCLUSIONES

En concreto, las principales conclusiones de nuestro trabajo pueden resumirse de la siguiente manera:

1. El estudio demostró mejoras significativas en la clase funcional de la NYHA tras el tratamiento con sacubitril/valsartán, con un notable cambio hacia clases funcionales más bajas durante el periodo de seguimiento de 12 meses.

2. Se observaron reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de IC (ST2s, NT-proBNP y hs-cTnI), y una significativa correlación entre ellos.

3. Las concentraciones de ST2s y NT-proBNP mostraron descensos distintos, con una disminución sostenida para ST2s y una disminución rápida para NT-proBNP.

4. Las evaluaciones ecocardiográficas y de RMC revelaron mejoras significativas en la estructura y función cardíacas después del tratamiento con sacubitril/valsartán, incluyendo un aumento en la FEVI y una reducción en los parámetros del VI relacionados con el volumen y el diámetro.

5. Se observaron indicios de RC inverso, caracterizado por una reducción de la extensión de la fibrosis, especialmente entre los pacientes con fibrosis basal.

6. Se observaron correlaciones inversas entre la FEVI y las concentraciones de biomarcadores, mientras que se observaron correlaciones positivas entre los parámetros del VI relacionados con el volumen y el diámetro y las concentraciones de biomarcadores de IC.

7. Se encontró una correlación positiva significativa entre el número de segmentos del VI que presentaban fibrosis mediante RMC con RTG y las concentraciones de NT-proBNP, pero no con ST2s.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-380. doi:10.1002/EJHF.2115
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):E895-E1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):E139-E596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757
5. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-1259. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/CAAC.21660
7. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1). doi:10.1186/S12872-018-0815-3
8. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(1):31-38. doi:10.1016/J.REC.2020.09.033
9. Crespo-leiro MG, Barge-caballero E, Segovia-cubero J, et al. Pronóstico al año en pacientes

con insuficiencia cardiaca en España. Registro ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term. *REC CardioClinics*. 2020;55(4):207-216. doi:10.1016/j.rccl.2020.02.001

10. Dobarro D. Pronóstico actual de la insuficiencia cardiaca en España y Europa. Una llamada de atención. *REC CardioClinics*. 2020;55(4):201-203. doi:10.1016/j.rccl.2020.05.005
11. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Hear Fail*. 2014;1(1):4-25. doi:10.1002/ehf2.12005
12. Montero Pérez-Barquero M, Conthe Gutiérrez P, Román Sánchez P, García Alegría J, Forteza-Rey J. Comorbilidad de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca en los servicios de medicina interna. *Rev Clin Esp*. 2010;210(4):149-158. doi:10.1016/j.rce.2009.09.007
13. Frigola-Capell E, Comin-Colet J, Davins-Miralles J, Gich-Saladich I, Wensing M, Verdú-Rotellar JM. Trends and predictors of hospitalization, readmissions and length of stay in ambulatory patients with heart failure. *Rev Clin Esp*. 2013;213(1):1-7. doi:10.1016/j.rce.2012.10.006
14. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365-371. doi:10.1016/j.carpath.2011.11.007
15. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. *Cardiovasc Ther*. 2009;27(3):187-193. doi:10.1111/J.1755-5922.2009.00094.X
16. Udelson JE, Konstam MA. Ventricular remodeling: Fundamental to the progression (and regression) of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(13):1477-1479. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.009
17. Lupón J, Simpson J, McMurray JJV, et al. Barcelona Bio-HF Calculator Version 2.0: incorporation of angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor (ARNI) and risk for heart failure hospitalization. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):938-940. doi:10.1002/EJHF.949
18. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112(24):3738-3744. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561423
19. Gold MR, Daubert C, Abraham WT, et al. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization

- therapy: Results of the REVERSE study. *Hear Rhythm*. 2015;12(3):524-530. doi:10.1016/J.HRTHM.2014.11.014
20. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos G V., Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):392-406. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.011
  21. Greenberg BH. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on remodeling in clinical trials. *J Card Fail*. 2002;8(6):S486-S490. doi:10.1054/JCAF.2002.129251
  22. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2022-2027. doi:10.1016/J.JACC.2003.12.053
  23. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Hear Fail*. 2010;3(3):347-353. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.906909
  24. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al. The Benefits of Early Combination Treatment of Carvedilol and an ACE-Inhibitor in Mild Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN). *Cardiovasc Drugs Ther* 2004 181. 2004;18(1):57-66. doi:10.1023/B:CARD.0000025756.32499.6F
  25. St. John Sutton M, Ghio S, Plappert T, et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York heart association class I/II heart failure. *Circulation*. 2009;120(19):1858-1865. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.818724
  26. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, 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 - J Am Med Assoc*. 2019;322(11):1085-1095. doi:10.1001/jama.2019.12821

27. Sarhene M, Wang Y, Wei J, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):867-903. doi:10.1007/s10741-019-09807-z
28. Dhingra R, Vasan RS. Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(2):123-133. doi:10.1016/J.TCM.2016.07.005
29. Mallick A, Januzzi JL. Biomarkers in Acute Heart Failure. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2015;68(6):514-525. doi:10.1016/j.rec.2015.02.009
30. Paul S, Harshaw-Ellis K. Evolving Use of Biomarkers in the Management of Heart Failure. *Cardiol Rev.* 2019;27(3):153-159. doi:10.1097/CRD.0000000000000224
31. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Bakker JA, et al. Renal Clearance of B-Type Natriuretic Peptide and Amino Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide. A Mechanistic Study in Hypertensive Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):884-890. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.032
32. Spoletini I, Coats AJS, Senni M, Rosano GMC. Monitoring of biomarkers in heart failure. *Eur Hear Journal, Suppl.* 2019;21:M5-M8. doi:10.1093/eurheartj/suz215
33. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, et al. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8. doi:10.3389/FCVM.2021.754499
34. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(7):286-289. doi:10.5830/CVJA-2013-055
35. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350. doi:10.1136/BMJ.H910
36. Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/2018035
37. Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Cardiac troponin and heart failure in the era of high-sensitivity assays. *J Cardiol.* 2012;60(3):160-167. doi:10.1016/J.JJCC.2012.06.007

38. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, et al. La monitorización de ST2 soluble proporciona una estratificación del riesgo adicional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca descompensada. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(10):1171-1178. doi:10.1016/S0300-8932(10)70249-9
39. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(10):827-840. doi:10.1038/nrd2660
40. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2389-2392. doi:10.1016/J.JACC.2017.09.031
41. Bayés-Genis A, González A, Lupón J. ST2 in Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11(12):e005582. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005582
42. McCarthy CP, Januzzi JL. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):41-48. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.005
43. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2309-2320. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2165
44. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
45. O’Meara E, Prescott MF, Claggett B, et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart. *Circ Heart Fail.* 2018;11(5):e004446. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446
46. Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):70B-75B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.044
47. The CONSENSUSNES Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-1435. doi:10.1056/nejm198706043162301

48. Garg R, Yusuf S, Bussmann WD, et al. Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure. *JAMA*. 1995;273(18):1450-1456. doi:10.1001/JAMA.1995.03520420066040
49. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-2007. doi:10.1016/S0140-6736(99)04440-2
50. Dargie HJ, Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13. doi:10.1016/S0140-6736(98)11181-9
51. Fowler MB. Effects of Beta Blockers on Symptoms and Functional Capacity in Heart Failure. *Am J Cardiol*. 1997;80(11):55L-58L. doi:10.1016/S0002-9149(97)00849-7
52. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001
53. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMOA1009492
54. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:doi:10.1056/NEJMoa1911303
55. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMOA2022190/SUPPL\_FILE/NEJMOA2022190\_DATA-SHARING.PDF
56. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138
57. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(13):1203-1212. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAA1007
58. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with

reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9

59. Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132-1143. doi:10.1093/eurheartj/ehw570
60. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1990-1997. doi:10.1093/eurheartj/ehv186
61. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: Insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2576-2584. doi:10.1093/eurheartj/ehv330
62. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):333-340. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6
63. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2018;6(6):489-498. doi:10.1016/J.JCHF.2018.02.004
64. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):79-85. doi:10.1001/JAMACARDIO.2016.4733
65. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):337-341. doi:10.1002/EJHF.1402
66. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m. doi:10.1093/eurheartj/ehw128

67. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161. doi:10.1161/CIR.0000000000000509
68. Zueger PM, Kumar VM, Harrington RL, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan for the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in the United States. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2018;38(5):520-530. doi:10.1002/PHAR.2108
69. 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(1):54-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748
70. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2425-2436. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.931
71. Daubert MA, Adams K, Yow E, et al. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated With Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HFrEF. *JACC Hear Fail*. 2019;7(2):158-168. doi:10.1016/j.jchf.2018.10.014
72. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(11):1077-1084. doi:10.1001/jama.2019.12843
73. Williams B, Cockcroft JR, Kario K et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertension*. 2017;69(3):411-420. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556
74. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):795-806. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.042
75. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):998-1007.

doi:10.1002/EJHF.1498

76. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-548. doi:10.1056/NEJMoa1812851
77. Morrow DA, Velazquez EJ, Devore AD, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation.* 2019;139(19):2285-2288. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039331
78. Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, et al. The role of angiotensin receptor–neprilysin inhibitors in cardiovascular disease—existing evidence, knowledge gaps, and future directions. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(6):963-972. doi:10.1002/ejhf.1159
79. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversig. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.022
80. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: A systematic review and analysis. *JACC Hear Fail.* 2014;2(5):440-446. doi:10.1016/j.jchf.2014.04.008
81. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):622-627. doi:10.1053/J.AJKD.2010.02.337
82. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-271. doi:10.1093/EHJCI/JEV014
83. Grothues F, Smith GC, Moon JCC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90(1):29-

34. doi:10.1016/S0002-9149(02)02381-0
84. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The Use of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1445-1453. doi:10.1056/NEJM200011163432003
85. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64(6):1227-1234. doi:10.1161/01.CIR.64.6.1227
86. Von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):71-78. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785
87. Suematsu Y, Miura SI, Goto M, et al. LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(4):386-393. doi:10.1002/EJHF.474
88. Abdin A, Schulz M, Riemer U, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure: efficacy and safety in and outside clinical trials. *ESC Hear Fail.* 2022;9(6):3737-3750. doi:10.1002/EHF2.14097
89. Riccardi M, Myhre PL, Zelniker TA, Metra M, Januzzi JL, Inciardi RM. Soluble ST2 in Heart Failure: A Clinical Role beyond B-Type Natriuretic Peptide. *J Cardiovasc Dev Dis 2023, Vol 10, Page 468.* 2023;10(11):468. doi:10.3390/JCDD10110468
90. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, et al. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2078-2088. doi:10.1002/EJHF.1701
91. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMOA1908655/SUPPL\_FILE/NEJMOA1908655\_DATA-SHARING.PDF
92. Mapelli M, Mattavelli I, Salvioni E, et al. Looking into the Kinetics of NT-proBNP and sST2 Changes in Patients with Heart Failure Treated with Sacubitril/Valsartan: A Hint to Different Therapeutic Pathways. *Drugs R D.* 2023;23(4):397-402. doi:10.1007/S40268-023-00438-

2/FIGURES/2

93. Lu J, Snider J V., Grenache DG. Establishment of reference intervals for soluble ST2 from a United States population. *Clin Chim Acta.* 2010;411(21-22):1825-1826. doi:10.1016/J.CCA.2010.07.014
94. Murphy SP, Prescott MF, Maisel AS, et al. Association between Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition, Cardiovascular Biomarkers, and Cardiac Remodeling in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Circ Hear Fail.* 2021;14(6):E008410. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008410
95. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9851):1387-1395. doi:10.1016/S0140-6736(12)61227-6
96. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study. *JACC Hear Fail.* 2020;8(10):822-833. doi:10.1016/J.JCHF.2020.05.012
97. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(13). doi:10.1161/JAHA.119.012272
98. Sasaki T, Izumaru K, Hata J, et al. Serum NT-proBNP levels and histopathological myocardial fibrosis in autopsied cases from a Japanese community: The Hisayama Study. *J Cardiol.* 2021;78(3):237-243. doi:10.1016/J.JJCC.2021.03.014/ATTACHMENT/D026BA0C-986B-4FDC-A99D-BEFDC5245D57/MMC1.DOCX
99. Azzo JD, Dib MJ, Zagkos L, et al. Proteomic (N-terminal associations pro-B-type natriuretic of NT-proBNP peptide) in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail.* 2024;17(2):E011146. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011146/SUPPL\_FILE/CIRCHF\_CIRCHF-2023-011146-T\_SUPP1.PDF
100. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, et al. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3102-3109. doi:10.1016/J.JACC.2017.10.044

101. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-490. doi:10.1016/J.IMMUNI.2005.09.015/ATTACHMENT/4A368EE4-1F6C-4009-B76A-A265B9950133/MMC1.PDF
102. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, et al. sST2 and Heart Failure—Clinical Utility and Prognosis. *J Clin Med* 2023, Vol 12, Page 3136. 2023;12(9):3136. doi:10.3390/JCM12093136
103. Arrieta V, Jover E, Navarro A, et al. Soluble ST2 levels are related to replacement myocardial fibrosis in severe aortic stenosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. Published online December 2022. doi:10.1016/J.REC.2022.12.007
104. Murphy SP, Prescott MF, Camacho A, et al. Atrial Natriuretic Peptide and Treatment With Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2021;9(2):127-136. doi:10.1016/J.JCHF.2020.09.013
105. Tokudome T, Horio T, Soeki T, et al. Inhibitory effect of C-type natriuretic peptide (CNP) on cultured cardiac myocyte hypertrophy: interference between CNP and endothelin-1 signaling pathways. *Endocrinology*. 2004;145(5):2131-2140. doi:10.1210/EN.2003-1260
106. Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):608-616. doi:10.1016/J.JACC.2004.10.067

## 11. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AI = aurícula izquierda

ANOVA = análisis de la varianza

ARA-II = Antagonista del receptor de la angiotensina II

ARM = Antagonista del receptor mineralcorticoide

BB = Betabloqueantes

BNP = péptido natriurético cerebral tipo B

CCM = modulación de la contractilidad cardíaca

cTnI = troponina cardíaca I

DAI = Desfibrilador automático implantable

DE = desviación estándar

DTDVI = diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo

DTSVI = diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo

ECG = electrocardiograma

FA = Fibrilación auricular

FC = Frecuencia cardíaca

FEVI = Fracción de eyección del ventrículo Izquierdo

GC = Gasto cardíaco

HTA = Hipertensión arterial

hs-cTnI: Troponina cardíaca I de alta sensibilidad

IC = Insuficiencia cardíaca

ICA = Insuficiencia cardíaca aguda

ICC = índice de comorbilidad de Charlson

IC-FEr = Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

INRA = Inhibidor de neprilisina/receptor de angiotensina

MMP = metaloproteinasa de matriz

NT-proBNP: fracción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral o tipo B

NYHA = New York Heart Association

PAM = Presión arterial media

PN = Péptidos natriuréticos

r = Coeficientes de correlación de Pearson

RC = Remodelado cardíaco

RIQ = rango intercuartílico

RMC = resonancia magnética cardíaca

RTG = Realce tardío de gadolinio

SCA = Síndrome coronario agudo

SIV: Septo interventricular

SNS = Sistema nervioso simpático

SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona

ST2s = supresor de la tumorigenicidad 2 soluble.

TFGe = tasa de filtrado glomerular estimada

TMO = Tratamiento médico óptimo

TRC = terapia de resincronización cardíaca

VDVI = volumen telediastólico del ventrículo izquierdo

VTSVI = volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

VI = Ventrículo Izquierdo

VL = Volumen latido

VS = Volumen sistólico

## 12. ANEXOS

Causas	Ejemplos de presentación	Pruebas específicas
<b>EC</b>	Infarto agudo de miocardio Angina o equivalente anginoso Arritmias	Coronariografía invasiva Angio-TC Prueba de imagen de estrés (ecocardiografía, gammagrafía, RMC)
<b>Hipertensión</b>	Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada Hipertensión maligna/edema pulmonar agudo	Medición ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas Metanefrinas plasmáticas, prueba de imagen de arteria renal Renina y aldosterona
<b>Valvulopatías</b>	Valvulopatía primaria (p.ej., estenosis aórtica) Valvulopatía secundaria (p.ej., insuficiencia funcional) Valvulopatía congénita	Ecocardiografía transesofágica o de estrés
<b>Arritmias</b>	Taquicardias auriculares Arritmias ventriculares	Registro de ECG ambulatorio Estudio electrofisiológico, si está indicado
<b>Miocardopatías</b>	Todas Dilatada Hipertrofica Restrictiva MAVD Periparto Síndrome de <i>tako-tsubo</i> Toxinas: alcohol, cocaína, hierro, cobre	RMC, pruebas genéticas Cateterismo de corazón derecho e izquierdo RMC, angiografía Oligoelementos, toxicología, pruebas de la función hepática, GGT
<b>Cardiopatías congénitas</b>	Transposición de los grandes vasos corregida de forma congénita o quirúrgica Cortocircuitos arteriovenosos Tetralogía de Fallot reparada Anomalía de Ebstein	RMC
<b>Infección</b>	Miocarditis viral Enfermedad de Chagas VIH Enfermedad de Lyme	RMC, BEM Serología
<b>Inducida por fármacos</b>	Antraciclinas Trastuzumab Inhibidores del FCEV Inhibidores de los puntos de control inmunitarios Inhibidores de la proteasoma Inhibidores de las proteínas RAF y MEK	
<b>Infiltrativa</b>	Amiloidosis Sarcoidosis Neoplasia	Electroforesis sérica y cadenas ligeras libres séricas, proteína de Bence Jones, gammagrafía ósea, RMC, PET-TC, BEM ECA sérica, RMC, PET-FDG, TC torácica, BEM

		RMC, BEM
<b>Enfermedades de depósito</b>	Hemocromatosis Enfermedad de Fabry Enfermedad de depósito de glucógeno	Determinación de hierro, pruebas genéticas, RMC (imagen de T2*), BEM alfagalactosidasa A, pruebas genéticas, RMC (mapeo de T1)
<b>Enfermedad endomiocárdica</b>	Radioterapia Fibrosis endomiocárdica/eosinofilia Síndrome carcinoide	RMC BEM Determinación de 5-HIAA en orina de 24 h
<b>Enfermedad pericárdica</b>	Calcificación Infiltrativa	TC torácica, RMC, cateterismo cardíaco derecho e izquierdo
<b>Alteraciones metabólicas</b>	Endocrinas Nutricionales (déficit de tiamina, vitamina B1, selenio) Enfermedades autoinmunitarias	Pruebas de la función tiroidea, metanefrinas plasmáticas, renina y aldosterona, cortisol Nutrientes específicos en plasma AAN, ANCA, revisión reumatológica
<b>Enfermedad neuromuscular</b>	Ataxia de Friedreich Distrofia muscular	Pruebas de conducción nerviosa, electromiograma, pruebas genéticas Creatincinasa, electromiograma, pruebas genéticas

**Tabla complementaria 1.** Causas de la insuficiencia cardíaca, formas comunes de presentación y pruebas específicas (Adaptado de T.A. McDonagh et al./ Rev Esp Cardiol. 2022;75(6):523.e1–523.e114)

5-HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético; N: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; BEM: biopsia endomiocárdica; CK: creatincinasa; EC: enfermedad coronaria; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ECG: electrocardiograma; FCEV: factor de crecimiento endotelial vascular; FDG: fluorodesoxiglucosa; GGT: gamma glutamil transferasa; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MEK: proteincinasa activada por mitógenos; PA: presión arterial; PET: tomografía por emisión de positrones; RMC: resonancia magnética cardíaca; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

	Dosis inicial	Dosis objetivo
<b>IECA</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6,25 mg/8h	50 mg/8h
Enalapril	2,5 mg/12h	10-20 mg/12h
Lisinopril <sup>b</sup>	2,5-5 mg/24h	20-35 mg/24h
Ramipril	2,5 mg/12h	5 mg/12h
Trandolapril <sup>a</sup>	0,5 mg/24h	4 mg/24h
<b>INRA</b>		
Sacubtril-valsartán	49-51 mg/12h <sup>c</sup>	97-103 mg/12h
<b>Bloqueadores beta</b>		
Bisoprolol	1,25 mg/24	10 mg/24h
Carvedilol	3,125 mg/12h	25 mg/12h <sup>e</sup>
Succinato de metoprolol (LC/LL)	12,5-25 mg/24	200 mg/24h
Nebivolol <sup>d</sup>	1,25 mg/24h	10 mg/24
<b>ARM</b>		
Eplerenona	25 mg/24h	50 mg/24h
Espironolactona	25 mg/24h <sup>f</sup>	50 mg/24h
<b>iSGLT2</b>		
Dapagliflozina	10 mg/24h	10 mg/24h
Empagliflozina	10 mg/24h	10 mg/24h
<b>Otros fármacos</b>		
Candesartán	4 mg/24h	32 mg/24h
Losartán	50 mg/24h	150 mg/24h
Valsartán	40 mg/12h	160 mg/12h
Ivabradina	5 mg/12h	7,5 mg/12h
Vericiguat	2,5 mg/24h	10 mg/24h
Digoxina	62,5 µg/24h	250 µg/24h
Hidralazina + dinitrato de isosorbida	37,5 mg/8h + 20 mg/8h	75 mg/8h + 40 mg/8h

**Tabla complementaria 2.** Dosis de los fármacos modificadores de la enfermedad con base en la evidencia de grandes ensayos clínicos para pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (Adaptado de T.A. McDonagh et al./ Rev Esp Cardiol. 2022;75(6):523.e1–523.e114)

ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodioglucosa tipo 2; LC: liberación controlada; LL: liberación lenta.

<sup>a</sup> Indica un IECA cuando la dosis objetivo se deriva de estudios tras infarto de miocardio.

<sup>b</sup> Indica fármacos cuyas dosis más altas han reducido la morbimortalidad comparadas con dosis más bajas del mismo fármaco, pero sin suficientes estudios aleatorizados y controlados, por lo que se desconoce la dosis óptima.

<sup>c</sup> Se puede optar por dosis iniciales de sacubitrilo-valsartán más bajas (24+26mg/12 h) para pacientes con antecedentes de hipotensión sintomática.

<sup>d</sup> Indica un tratamiento del que no se ha demostrado que reduzca la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa de los pacientes con insuficiencia cardiaca (o se ha demostrado no inferior a un tratamiento que sí la reduce).

<sup>e</sup> Se puede administrar una dosis máxima de 50mg 2 veces al día a pacientes con peso > 85 kg.

<sup>f</sup> Con la espironolactona se puede optar por una dosis inicial de 12,5mg para pacientes cuyo estado renal o hiperpotasemia requieran precaución.

## CONSENTIMIENTOS INFORMADOS Y HOJA DE INFORMACIÓN A PACIENTES

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

#### **“LCZ696 en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida y elevada comorbilidad: efecto en el remodelado y fibrosis de ventrículo izquierdo valorado por nuevos biomarcadores de insuficiencia cardiaca y resonancia magnética cardiaca”**

Médico del estudio Dra. Ainhoa Robles Mezcuca Centro: UGC Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Teléfono de contacto con su médico: .....

Su médico le ha invitado a participar en un estudio para conocer el efecto de LCZ696 (Sacubitril/Valsartán) en el remodelado y fibrosis de ventrículo izquierdo en pacientes que, como usted, tienen insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida y donde dicho tratamiento está recomendado dentro de la práctica clínica habitual.

El objetivo de este documento es informarle sobre el estudio. Su participación es completamente voluntaria y es importante que comprenda por qué se realiza el estudio y lo que conlleva antes de que usted decida participar. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer la siguiente información, y si hay algo que no entienda pregúntele al médico que le ha invitado a participar o a sus colaboradores. Si finalmente decide no participar, su decisión no le supondrá ningún perjuicio en sus cuidados médicos y no afectará a ningún otro tratamiento que pudiera recibir en el futuro. Su participación no afectará de modo alguno al tratamiento que usted esté recibiendo actualmente o recibirá, debido a que el tratamiento con sacubitril/valsartán está recomendado según las guías de práctica clínica en el caso de que usted cumpla los requisitos para participar en el estudio.

El objetivo principal del estudio es valorar el efecto de sacubitril/valsartán a nivel estructural en el ventrículo izquierdo, valorando el remodelado y la fibrosis mediante resonancia magnética cardiaca, ecocardiografía y parámetros analíticos.

El promotor del estudio es la Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS).

El estudio se realizará de acuerdo a la normativa vigente para este tipo de estudios. Su realización ha sido evaluada y aprobada por un Comité Ético de Investigación Clínica con medicamentos y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Tras la inclusión en el estudio se realizará una extracción de sangre para determinación analítica de diversos biomarcadores y se programará una resonancia magnética cardiaca. Tras estas pruebas habrá una nueva visita médica a las 3-4 semanas, donde se procederá a una nueva extracción de sangre y se iniciará el tratamiento con sacubitril/valsartan, fármaco que está recomendado en pacientes que como usted cumplen los criterios para participar en el estudio. Una vez iniciado el tratamiento el paciente deberá acudir a visita médica de seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses, en las que se llevará a cabo una extracción de sangre en cada una de ellas. En la última visita, a los 12 meses

del inicio del tratamiento se realizará una nueva resonancia magnética cardiaca.

La resonancia magnética cardiaca es una exploración no invasiva que aporta información muy diversa y de gran utilidad clínica sobre el corazón y los grandes vasos. Para esto se emplea un equipo, en su aspecto externo similar al TAC, que obtiene imágenes del corazón utilizando para ello un potente imán que genera un campo magnético y ondas de radiofrecuencia que se dirigen a la zona a estudiar (corazón), pero que resulta inocuo para el paciente. La resonancia magnética no utiliza rayos X ni otro tipo de radiación ionizante, y no se conoce que produzca efectos perjudiciales para el organismo. Durante la exploración, el paciente tumbado en una camilla, será introducido en un imán con forma de tubo que genera los campos magnéticos. El tiempo de exploración puede ser largo y el principal problema es la claustrofobia (miedo a los espacios cerrados), tanto por estar en un tubo cerrado como por el ruido que produce el equipo. Es imprescindible para que las imágenes sean correctas que permanezca quieto durante toda la exploración, respirando tranquilamente. En ocasiones es necesario administrar contraste intravenoso (no yodado) a través de una vena del brazo, en cuyo caso se le informará de ello. Deberá acudir a la prueba en ayunas. Si es diabético puede tomar una comida ligera (por ejemplo un vaso de zumo) unas 2 horas antes.

### **RIESGOS E INCONVENIENTES**

Los riesgos derivados de este estudio son los de extracción de sangre de una vena del brazo, y los de la realización de la resonancia magnética. Las extracciones sanguíneas serán llevadas a cabo por personal entrenado (Enfermería) y el inconveniente principal es un pequeño hematoma en la zona de punción.

La resonancia magnética cardiaca se trata de una técnica con muy bajo riesgo de complicaciones, no obstante está contraindicada en pacientes con implantes metálicos debido al riesgo de desplazamiento o calentamiento. En este sentido, hay que informar previamente, acerca de implantes metálicos, clavos, grapas quirúrgicas, prótesis, marcapasos, válvulas, clips cerebrales, neuroestimuladores, bombas de insulina, dispositivos intrauterinos (DIU), dentadura postiza, audífonos, tatuajes (pueden contener componentes metálicos), etcétera. Otra consideración está relacionada con efectos adversos relacionados con el empleo del contraste derivado del gadolinio (principal compuesto utilizado como contraste en resonancia magnética cardiaca). Se han descrito náuseas, vómitos, cefaleas y reacciones alérgicas, todos ellos muy infrecuentes. En pacientes con insuficiencia renal severa o que van a ser sometidos a un trasplante hepático está contraindicado el uso de estos contrastes.

### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

La combinación sacubitril/valsartán está contraindicada en el segundo y tercer trimestre de gestación y no se recomienda durante el primer trimestre. Podría haber riesgos graves para el feto, debido a esto no debe participar en el estudio si está embarazada, tiene previsto quedarse embarazada durante el periodo de tiempo que dura el ensayo o si está dando el pecho.

Por este motivo, si usted es una mujer potencialmente fértil se le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el ensayo y durante el desarrollo del mismo. Además, si no practica la abstinencia sexual completa durante el ensayo, deberá aceptar usar un método anticonceptivo doble, por ejemplo, una combinación de lo siguiente: (1) anticonceptivos orales o progesterona depo y (2) un método de barrera (preservativo o diafragma). Si a pesar de todo usted queda embarazada deberá comunicarlo al médico del ensayo lo antes posible.

## **POSIBLES BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

La combinación de los fármacos sacubitril/valsartán es la terapia recomendada por las guías de práctica clínica en pacientes con su enfermedad. El hecho de poder estudiar su efecto a nivel estructural en el ventrículo izquierdo, valorando su funcionamiento, dimensiones y presencia de fibrosis, así como su repercusión en el pronóstico de la enfermedad, puede derivar en nuevos conocimientos que se podrían aplicar para tratar pacientes con su misma enfermedad en el futuro.

## **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA/RETIRADA**

Su participación nos es de gran valor y utilidad. No obstante, usted puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que su retirada derive en responsabilidad, ni perjuicio alguno, afecte a su tratamiento médico posterior o a la relación con los profesionales que le están tratando.

## **POLÍTICA DE CONFIDENCIALIDAD**

El médico que le está atendiendo recogerá toda la información necesaria en un cuaderno en el que se cuidará en extremo la confidencialidad de sus datos. Ud. Será identificado sólo por un número asignado aleatoriamente. Los resultados del estudio podrán publicarse en una revista especializada o presentarse a las autoridades sanitarias, pero en ningún caso figurará su nombre.

Durante el estudio o a posteriori, y sólo en caso de auditoría, podría ser requerido que un miembro del estudio, las autoridades sanitarias o un auditor de ensayos clínicos, consultase su expediente médico para verificar que la información recogida se ajusta a la realidad. Los datos de su expediente clínico serán estrictamente confidenciales. Este estudio seguirá la legislación vigente en materia de protección de datos.

Los datos obtenidos en el presente estudio serán guardados y analizados por ordenador según regula la ley española sobre el manejo de datos computarizados (L.O. 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal). Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre esta base de datos poniéndose en contacto con el responsable de la misma (Dr. José Manuel García Pinilla o cualquiera de los miembros del equipo médico que lo atienden).

## **FUENTE PARA MÁS INFORMACIÓN**

Si desea hacer alguna consulta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor no dude en ponerse en contacto con: Dr. José Manuel García Pinilla, UGC Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA).

## CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

### LCZ696 EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEPRIMIDA Y ELEVADA COMORBILIDAD: EFECTO EN EL REMODELADO Y FIBROSIS DE VENTRÍCULO IZQUIERDO VALORADO POR NUEVOS BIOMARCADORES DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

#### DECLARACIÓN DEL/DE LA PACIENTE

\* YO (nombre y apellidos).....

\* DNI.....

\* He leído la hoja de información que se me ha entregado. He recibido suficiente información sobre el estudio. Los médicos que me han atendido me han explicado detenidamente el estudio y han contestado a todas mis preguntas.

\* Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera y sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta sobre mis cuidados médicos.

\* He sido informado de que:

- Mi participación, nombre y mis datos serán considerados confidenciales. No aparecerá mi nombre en ningún registro ni referencia del estudio.

- El estudio se realiza según la legislación vigente, las normas de Buena Práctica Clínica y los requisitos del Comité Ético de este centro.

\* Autorizo al investigador a obtener más detalles sobre mi historia clínica si lo considera necesario.

\* Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....  
Firmado, el paciente

.....  
Fecha

#### DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Certifico haber informado al paciente arriba mencionado de la naturaleza y objeto, métodos y riesgos y beneficios del estudio, y le hago entrega de una copia de este documento.

.....  
Firmado, el investigador

.....  
Fecha

## REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

### LCZ696 EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEPRIMIDA Y ELEVADA COMORBILIDAD: EFECTO EN EL REMODELADO Y FIBROSIS DE VENTRÍCULO IZQUIERDO VALORADO POR NUEVOS BIOMARCADORES DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

#### DECLARACIÓN DEL/DE LA PACIENTE

\* YO (nombre y apellidos).....

\* DNI.....

\* He decidido de forma voluntaria retirarme de este ensayo clínico, para lo cual firmo este documento de revocación del consentimiento informado.

\* Deseo/ No deseo (elegir lo que proceda) explicar las causas de mi retirada:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

\* Entiendo que la información sobre mi caso que ya forme parte del ensayo clínico no será retirada, y que los responsables del ensayo me garantizan su manejo confidencial.

\* Se me ha explicado apropiadamente que la retirada no supone ninguna merma en la calidad de la atención que venía recibiendo previamente a participar en el estudio, y que paso de nuevo al seguimiento periódico en mi consulta habitual.

.....  
Firmado, el paciente

.....  
Fecha

## ANEXO a la HIP-CI

**Actualización del apartado Protección de datos personales en la hoja de información al sujeto (HIP/CI) en lo relativo al Reglamento (UE) nº 2016/679 General de Protección de Datos**  
**La Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS) promotor del ensayo en el que usted está participando o al que se le invita a participar, desea hacerle llegar la siguiente información adicional sobre protección de datos a los participantes de un estudio clínico.**

A partir del 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que usted conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase a su médico del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo, tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

- Tanto el Centro de Investigación como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Sus datos personales recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

- El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

- Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la Unión Europea a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar al Delegado de Protección de Datos del promotor en la siguiente dirección de correo electrónico: [dpd.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:dpd.csalud@juntadeandalucia.es).



**CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO-SANITARIAS-UNIDAD DE IMAGEN  
MOLECULAR  
CONSENTIMIENTO INFORMADO RESONANCIA MAGNÉTICA CON GADOLINIO  
POR VÍA INTRAVENOSA.**

La exploración la que va a someterse requiere la utilización de un contraste de Gadolinio, que se introducirá a través de una vena, normalmente del brazo, que se ha canalizado previamente con una aguja. Según el criterio de su médico y el radiólogo, su administración es necesaria para obtener unos óptimos resultados diagnósticos. La alternativa de realizar la exploración sin contraste podría disminuir, a veces de forma muy importante, la capacidad diagnóstica esta prueba.

Este contraste está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o síndrome hepatorenal, según directiva de la D.G. de Farmacia. Si presenta usted algunas de estas patologías comuníquelo al personal de la clínica.

Salvo en estos casos, normalmente este contraste es inocuo y no produce molestias importantes. Excepcionalmente, se han descrito reacciones alérgicas que, en la inmensa mayoría de las ocasiones son leves, sin que exista un análisis previo que nos permita saber en qué personas puede producirse una reacción. (Reacciones leves, como náuseas, vómitos y moderadas, como urticaria o edema en menos del 1 % de los casos y reacciones graves, como hipotensión o reacción anafiláctica en 1 de cada 100.000 pacientes). Como consecuencia del pinchazo, puede aparecer un hematoma subcutáneo en la zona, generalmente pequeño y autolimitado, que desaparecerá en pocos días.

Como alternativa, dependiendo de la exploración y la sospecha clínica, se puede realizar una Resonancia Magnética sin contraste, aunque ello puede suponer una disminución en la calidad y la capacidad diagnóstica de la exploración.

Para realizarse esta prueba, es necesario mantener previamente un tiempo de ayuno, normalmente 6 horas. Puede hacerse vida normal después de la exploración, y generalmente el contraste no interfiere en ningún tratamiento o terapia que esté siguiendo el paciente.

Si cree que pueda estar embarazada o en proceso de lactancia, por favor, consúltenos.

**AUTORIZACIÓN:**

**PACIENTE O RESPONSABLE LEGAL**

D/Dña:.....  
..... Con D.N.I. nº: .....  
¿Padece usted Insuficiencia Renal?..... Por favor, indique su peso:.....

Declaro que he recibido información sobre las características de la prueba y los riesgos que su realización conllevan, así como que estoy satisfecho/a con la información recibida y que la he comprendido.

Decido .....( si/no ) dar mi consentimiento para que se efectúe la prueba por los profesionales adecuados que se precisen, y soy responsable de las consecuencias de mi decisión.

Málaga a.....de.....de .....

**FIRMADO:**

EL PACIENTE O      EL MEDICO      EL TESTIGO RESPONSABLE LEGAL

### 13. PUBLICACIÓN PRINCIPAL

**Robles-Mezcua, A.**, Januzzi, J. L., Pavón-Morón, F. J., Rodríguez-Capitán, J., López-Garrido, M. A., Cruzado-Álvarez, C., Robles-Mezcua, M., Gutiérrez-Bedmar, M., Couto-Mallón, D., Rueda-Calle, E. C., Barreiro-Pérez, M., Sánchez, P. L., Gómez-Doblas, J. J., Jiménez-Navarro, M. F., & García-Pinilla, J. M. (2025). Effects of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction: An integrated study of molecular biomarkers and imaging techniques. *Biomedicine & pharmacotherapy* = *Biomedecine & pharmacotherapie*, 183, 117874. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.117874>

Base de datos 2023: JCR/ Factor de Impacto: 6.9/ Cuartil: Q1

#### Abstract

Treatment of heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) using angiotensin receptor-neprilysin inhibitor demonstrates beneficial effects on cardiac remodeling (CR). We assessed the impact of sacubitril/valsartan on the concentrations of HF biomarkers in relation to parameters of CR using imaging techniques in patients with HFrEF. In a prospective single-center open-label study, 68 patients with symptomatic HFrEF were treated with sacubitril/valsartan and followed-up every three months for 12 months. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) were measured in blood samples. Additionally, echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) were performed to assess heart structural and functional changes. Following treatment initiation, follow-up visits revealed an improved NYHA functional class in these patients, alongside significant decreases in all circulating biomarkers, increases in left ventricular ejection fraction (LVEF), and reductions in volume- and diameter-related LV parameters. Sustained gradual decreases in sST2 concentrations over time correlated with NT-proBNP concentrations ( $\rho=+0.26$ ,  $P < 0.001$ ). Both biomarkers were inversely correlated with LVEF, and positively correlated with volume- and diameter-related LV parameters from echocardiography and cMRI. However, NT-proBNP concentrations exhibited stronger correlations with these LV parameters and were associated with the number of LV segments showing fibrosis, unlike sST2. Sacubitril/valsartan treatment in HFrEF leads to reduced sST2 and NT-proBNP concentrations with distinct decreasing curves, which are linked to reverse CR through LV-related parameters. In contrast to sST2, NT-proBNP is also associated with fibrosis, suggesting that both biomarkers unveil distinct mechanisms during CR in patients treated with sacubitril/valsartan.

**Keywords:** Biomarkers; Cardiac magnetic resonance imaging; Cardiac remodeling; Echocardiography; Fibrosis; Heart failure; NT-proBNP; SST2; Sacubitril/valsartan.



## Effects of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction: An integrated study of molecular biomarkers and imaging techniques

Ainhoa Robles-Mezcua<sup>a,b,c,d,e</sup>, James L. Januzzi<sup>f</sup>, Francisco Javier Pavón-Morón<sup>a,b,d,\*</sup>, Jorge Rodríguez-Capitán<sup>a,b,d</sup>, Miguel A. López-Garrido<sup>g</sup>, Concepción Cruzado-Álvarez<sup>a,b,c</sup>, María Robles-Mezcua<sup>a,b,c</sup>, Mario Gutiérrez-Bedmar<sup>a,d,h</sup>, David Couto-Mallón<sup>d,i</sup>, Eloy C. Rueda-Calle<sup>a,b</sup>, Manuel Barreiro-Pérez<sup>d,j</sup>, Pedro L. Sánchez<sup>d,j,k</sup>, Juan José Gómez-Doblas<sup>a,b,d,e</sup>, Manuel F. Jiménez-Navarro<sup>a,b,d,e,\*</sup>, José M. García-Pinilla<sup>a,b,c,d,e</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND), Málaga, Spain

<sup>b</sup> Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

<sup>c</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>e</sup> Departamento de Medicina y Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Spain

<sup>f</sup> Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School and Bain Institute for Clinical Research, Boston, MA, USA

<sup>g</sup> Servicio de Cardiología, Hospital San Agustín de Linares, Jaen, Spain

<sup>h</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

<sup>i</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC), A Coruña, Spain

<sup>j</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

<sup>k</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, Spain

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Cardiac remodeling  
Fibrosis  
Heart failure  
Biomarkers  
Echocardiography  
Cardiac magnetic resonance imaging  
NT-proBNP  
Sacubitril/valsartan  
sST2

### ABSTRACT

Treatment of heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) using angiotensin receptor-neprilysin inhibitor demonstrates beneficial effects on cardiac remodeling (CR). We assessed the impact of sacubitril/valsartan on the concentrations of HF biomarkers in relation to parameters of CR using imaging techniques in patients with HFrEF. In a prospective single-center open-label study, 68 patients with symptomatic HFrEF were treated with sacubitril/valsartan and followed-up every three months for 12 months. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) were measured in blood samples. Additionally, echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) were performed to assess heart structural and functional changes. Following treatment initiation, follow-up visits revealed an improved NYHA functional class in these patients, alongside significant decreases in all circulating biomarkers, increases in left ventricular ejection fraction (LVEF), and reductions in volume- and diameter-related LV parameters. Sustained gradual decreases in sST2 concentrations over time correlated with NT-proBNP concentrations ( $\rho=+0.26$ ,  $P < 0.001$ ). Both biomarkers were inversely correlated with LVEF, and positively correlated with volume- and diameter-related LV parameters from echocardiography and cMRI. However, NT-proBNP concentrations exhibited stronger correlations with these LV parameters and were associated with the number of LV segments showing fibrosis, unlike sST2. Sacubitril/valsartan treatment in HFrEF leads to reduced sST2 and NT-proBNP concentrations with distinct decreasing curves, which are linked to reverse CR through LV-related parameters. In contrast to sST2, NT-proBNP is also associated with fibrosis, suggesting that both biomarkers unveil distinct mechanisms during CR in patients treated with sacubitril/valsartan.

\* Correspondence to: Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND), Calle Severo Ochoa 35, Málaga 29590, Spain.

E-mail addresses: [javier.pavon@ibima.eu](mailto:javier.pavon@ibima.eu) (F.J. Pavón-Morón), [mjimeneznavarro@gmail.com](mailto:mjimeneznavarro@gmail.com) (M.F. Jiménez-Navarro).

<https://doi.org/10.1016/j.bioph.2025.117874>

Received 5 September 2024; Received in revised form 8 January 2025; Accepted 27 January 2025

Available online 30 January 2025

0753-3322/© 2025 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).





Firmado

Ainhoa Robles Mezcuá