



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de Medicina de Urgencias
Médicas Quirúrgicas

**“Sacubitril/valsartan para el tratamiento de insuficiencia cardiaca en
pacientes con enfermedad renal.”**

Nombre

Dra. Ma. Guadalupe Limones Colima

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. José Andrés Flores García

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Víctor Adrián Cervantes Reyes

Mayo 2024, San Luis Potosí, SLP



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Urgencias
Medico Quirúrgicas

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. José Andrés Flores García

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Víctor Adrián Cervantes Reyes

SINODALES

Dr. Miguel Zarate Espinosa

Medico Urgenciólogo adscrito al
Hospital General ISSSTE SLP

Dr. Fabian Chávez Ledezma

Medico Urgenciólogo adscrito al
Hospital General ISSSTE SLP

Dr. Jorge Arturo Hernández Zapata

Medico Urgenciólogo adscrito al
Hospital General ISSSTE SLP

Dr. Rene Ramírez de Santiago

Medico urgenciólogo adscrito al
Hospital General ISSSTE SLP

Suplente

Mayo 2024



Sacubitril/Vasaltan para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad renal. © 2024 Por Ma. Guadalupe Limones Colima. Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de Urgencias Médicas
Quirúrgicas

**“Sacubitril/valsartan para el tratamiento de insuficiencia cardiaca en
pacientes con enfermedad renal.”**

Dra. Ma. Guadalupe Limones Colima

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Andrés Flores García

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. Víctor Adrián Cervantes Reyes

Mayo 2024

Resumen

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico crónico y progresivo inducido por anomalías cardíacas. Los objetivos del tratamiento de los pacientes con IC son mejorar su estado clínico, capacidad funcional y de vida, y reducir la mortalidad. Sacubitril/valsartan (Sac/Val) es un producto combinado de un inhibidor de la neprilisina y un bloqueador de los receptores de angiotensina, sin embargo, la evidencia sobre la eficacia de Sac/Val en pacientes con ER es limitada, por lo que el objetivo de esta revisión sistemática es determinar el efecto del uso de Sacubitril/valsartan para el tratamiento de insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad renal en el desenlace clínico. Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos PubMed MEDLINE, Ovid y Web of science. Se evaluó la calidad metodológica y calidad de la evidencia de los estudios recuperados mediante las herramientas OPMER y JBI.

Los estudios muestran un efecto benéfico del Sac/Val sobre la función cardíaca y renal, reducción en biomarcadores de riesgo cardiovascular y mejoría en la capacidad de ejercicio. No obstante, existen discrepancias en la magnitud del efecto protector renal y en la incidencia de eventos adversos específicos, lo cual sugiere la necesidad de estudios.

Palabras Clave

“Insuficiencia cardiaca”, “Enfermedad renal crónica”, “Sacubitril”,
“Valsartán”

INDICE

Resumen	5
LISTA DE CUADROS	9
LISTA DE FIGURAS	10
DEDICATORIAS	11
AGRADECIMIENTOS	12
ANTECEDENTES	13
Insuficiencia cardiaca	13
Insuficiencia cardiaca aguda de novo	13
Insuficiencia cardiaca aguda descompensada	13
Clasificación	14
Etiología	14
Fisiopatología	15
Cuadro clínico	17
Diagnóstico	18
Tratamiento	18
Sacubitril y valsartán	19
Farmacocinética	20
Dosificación recomendada	20
Justificación	21
Pregunta de investigación	22
Hipótesis	22

Objetivos	23
Métodos	23
Proceso de selección de los resultados	23
Extracción de datos	24
Análisis de información	24
Resultados	24
Resultados de la búsqueda	24
Resultados de las evaluaciones	27
Resultados de los estudios	30
Discusión	38
Implicaciones en la investigación	38
Implicaciones en la práctica	39

LISTA DE CUADROS

Tabla 1 Puntajes de OPMER y JBI de los estudios incluidos	27
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA de los estudios seleccionados.	26
Figura 2 Porcentaje global de riesgo de sesgos	29
Figura 3 Resumen del riesgo de sesgos según los estudios de manera individual	30

DEDICATORIAS

El presente trabajo es dedicado a mi familia, a mi papa que estuvo en cada uno de mis pasos y que ahora desde el cielo me cuida, a mi madre que ha estado que es parte fundamental de mi vida, a mi hermano y esposa que han estado en siempre en mi camino.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a cada una de mis maestros urgenciólogos por enseñarnos a ser cada día mejores, a compartir su conocimiento y dedicación, al hospital general ISSSTE de San Luis Potosí por abrirnos la puertas para llevar acabo la residencia así como la universidad de san Luis Potosí, y sobre todo a dios por que mediante el curamos, sanamos y salvamos.

ANTECEDENTES

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico crónico y progresivo inducido por anomalías cardíacas estructurales o funcionales que muestran una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida. Se caracteriza por una amplia variedad de síntomas (disnea, ortopnea, edema de miembros inferiores) y signos (presión venosa yugular elevada, congestión pulmonar) causados por el proceso fisiopatológico desencadenante (estructural o funcional), el cual provoca una reducción del gasto cardíaco (GC) y/o presiones intracardíacas elevadas. (1)

Insuficiencia cardíaca aguda de novo

La insuficiencia cardíaca aguda se define en términos generales como la aparición rápida de signos y síntomas de IC nuevos o que empeoran. (2) A menudo es una enfermedad potencialmente mortal, que requiere hospitalización, y el tratamiento de urgencia se dirige principalmente a tratar la sobrecarga de líquidos y el compromiso hemodinámico. Este término engloba a los pacientes que presentan por primera vez síntomas y signos típicos de insuficiencia cardíaca (ICA de novo) y también a los que presentan un empeoramiento de su miocardiopatía preexistente (insuficiencia cardíaca aguda descompensada). Esto incluye la aparición de una disfunción miocárdica aguda con procesos inflamatorios (p. ej., miocardiopatía vírica), con procesos tóxicos (p. ej., miocardiopatía inducida por fármacos) e incluso con procesos de naturaleza indefinida, como la miocardiopatía periparto. (3)

Insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Los pacientes con ICA descompensada suelen presentar signos y síntomas de congestión y retención de líquidos (aumento de peso, disnea de esfuerzo, ortopnea, edema) en lugar del edema pulmonar o el shock cardiogénico que caracterizan a la disfunción sistólica aguda del VI. Esto es el resultado de los mecanismos

compensatorios neuro humorales crónicos, a menudo desregulados, que actúan para mantener un estatus quo hemodinámico a pesar del empeoramiento de la función del VI. La descompensación se produce cuando la balanza se inclina hacia la sobrecarga de líquidos, ya que los mecanismos compensatorios resultan inadecuados o incluso fallan por completo. (3,4) Los estudios demográficos de pacientes con ICC descompensada han demostrado que existe una elevada prevalencia de comorbilidades, como fibrilación/aleteo auricular (30-46%), valvulopatía (44%) y miocardiopatía dilatada (25%).(5) Estas condiciones se encuentran en precario equilibrio en pacientes con disfunción miocárdica preexistente, y cualquier perturbación, por ejemplo un episodio de fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, puede desencadenar una descompensación y el ingreso con ICA. (6))

Clasificación

Basada en la gravedad de la presentación más que en la etiología subyacente, la clasificación se basa en la evaluación clínica inicial del paciente para tener en cuenta los signos y síntomas de congestión (ortopnea, edema dependiente, pulsación venosa yugular elevada) y perfusión periférica (extremidades frías, oliguria y presión de pulso estrecha). Los pacientes se describen como "húmedos" o "secos" en función de su estado hídrico y como "fríos" o "calientes" en función de la evaluación de su estado de perfusión. Esta evaluación clínica combinada identifica cuatro grupos de pacientes (cálidos y húmedos, cálidos y secos, fríos y secos, fríos y húmedos) que no sólo permiten una estratificación inicial como guía para la terapia, sino que también conllevan información pronóstica: Los pacientes cálidos y secos tienen una tasa de mortalidad a los 6 meses del 11%, frente al 40% del perfil frío y húmedo. (1,7)

Etiología

Una afección cardíaca estructural o funcional subyacente es un requisito previo para la ICA e incluye multitud de patologías cardíacas agudas (por ejemplo, infarto de miocardio) o crónicas (por ejemplo, miocardiopatía dilatada y cardiopatía isquémica). (8)

Fisiopatología

La cardiopatía subyacente conduce a la activación de varias vías fisiopatológicas (al principio respuestas adaptativas, que con el tiempo se convierten en desadaptativas) que contrarrestan los efectos negativos de la IC sobre el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos, pero dichas vías también pueden acabar provocando congestión sistémica, remodelación ventricular y disfunción orgánica.(8) Un cambio agudo de la función cardíaca, sobre todo un empeoramiento de la función diastólica del VI, que a su vez conduce a un aumento de las presiones de llenado del VI y a congestión pulmonar, puede dar lugar a ICA.(9) Varios mecanismos fisiopatológicos subyacen a la relación entre isquemia, disfunción sistólica y diastólica del VI y congestión pulmonar. La contracción del VI depende en gran medida de la generación de energía oxidativa y, por lo tanto, la isquemia desencadena un deterioro sistólico, que conduce a un aumento del volumen diastólico final residual del VI y de la presión de llenado. El llenado del VI se produce normalmente en dos fases, una fase temprana rápida que depende en gran medida de la relajación miocárdica rápida y una fase posterior que depende de la contracción de la aurícula izquierda y del gradiente de presión auricular-ventricular, que a su vez se ve afectado por las propiedades físicas del VI (por ejemplo, la rigidez). La relajación miocárdica es también un proceso activo que requiere energía y que implica la eliminación de calcio citoplasmático, principalmente a través de la recaptación en el retículo sarcoplásmico por la bomba de Ca^{2+} ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA) y en parte a través de la extrusión a través de la membrana plasmática del cardiomiocito. Las propiedades tele diastólicas del VI se ven afectadas por el volumen tele diastólico residual del VI, los cambios estructurales (por ejemplo, fibrosis) y también por una relajación extremadamente retardada. La reducción de la generación oxidativa de ATP en los cardiomiocitos con el inicio de una isquemia aguda

grave deteriora rápidamente la relajación miocárdica, afectando así al llenado temprano del VI y aumentando aún más las presiones de llenado. (10)

La retención de líquidos suele estar relacionada con un aumento de la activación neuro humoral (es decir, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema vasopresina) que conduce a la retención renal de sal y agua, aunque también puede ser iatrogénica (por ejemplo, causada por la administración de cantidades inadecuadas de líquidos intravenosos). La vía neuro humoral ya se activa por encima del nivel fisiológico basal al principio de la progresión de la enfermedad en pacientes con IC crónica (incluso antes de la aparición de síntomas) o enfermedad renal y, por lo tanto, estos pacientes son especialmente propensos a la acumulación de líquidos. (11)

La estimulación simpática puede inducir una vasoconstricción transitoria que provoque un desplazamiento repentino de volumen del sistema venoso esplácnico y periférico a la circulación pulmonar, sin retención exógena de líquidos, es decir, redistribución de líquidos.(12) ante la acumulación como la redistribución de líquidos producen congestión sistémica en la ICA, pero sus contribuciones relativas probablemente varían según los distintos escenarios clínicos, y el tratamiento descongestivo debe adaptarse en consecuencia. (8)

La aparición y el aumento de la congestión sistémica que preceden a la ICA pueden desarrollarse a lo largo de horas o días, y pueden desencadenarse por diversos factores, ya sea directamente a través de la estimulación de mecanismos fisiopatológicos que conducen a la acumulación o redistribución de líquidos, o indirectamente a través de un empeoramiento de la función diastólica o sistólica cardíaca. Los síndromes coronarios agudos, las arritmias (en particular la fibrilación auricular), las infecciones (en particular las infecciones de las vías respiratorias), la hipertensión no controlada y el incumplimiento de las recomendaciones dietéticas y las prescripciones farmacológicas son los precipitantes identificados con mayor frecuencia. (13,14)

Cuadro clínico

La congestión sistémica tiene un efecto importante en la presentación clínica de la mayoría de los pacientes con ICA y es un factor determinante de la disfunción multiorgánica que se produce. (6) Los síntomas y signos relacionados con esta congestión sistémica caracterizan el cuadro clínico de los, en una medida similar con independencia de la FEVI. Los síntomas más frecuentes incluyen disnea durante el ejercicio o en reposo, ortopnea, fatiga y menor tolerancia al ejercicio; los síntomas suelen ir acompañados de signos clínicos como edema periférico, distensión de la vena yugular, presencia de un tercer ruido cardiaco (conocido como "galope S3", un ruido diastólico precoz de baja frecuencia que puede estar presente en diferentes condiciones hemodinámicas y que podría representar la terminación del llenado rápido del ventrículo izquierdo) y estertores pulmonares.(15)

Los síntomas y signos relacionados con la hipoperfusión periférica, como piel fría y húmeda, alteración del estado mental y oliguria, caracterizan el shock cardiogénico. El shock cardiogénico, así como la insuficiencia respiratoria, el infarto de miocardio y la arritmia, deben excluirse rápidamente durante el triage inicial de los pacientes ingresados por sospecha de ICA, ya que estos trastornos requieren un nivel adecuado de monitorización y tratamientos específicos. (6,14)

Los criterios comúnmente aceptados para la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos o en una unidad de cuidados cardíacos incluyen inestabilidad hemodinámica (frecuencia cardíaca <40 latidos por minuto o >130 latidos por minuto, presión arterial sistólica <90 mmHg o evidencia de hipoperfusión) y dificultad respiratoria (frecuencia respiratoria >25 respiraciones por minuto, saturación periférica de oxígeno $<90\%$ a pesar de oxígeno suplementario, uso de músculos accesorios para respirar o necesidad de soporte ventilatorio mecánico). (1)

Diagnóstico

Con frecuencia, el diagnóstico de ICA se realiza clínicamente a partir de los antecedentes y los signos clínicos, con la ayuda de la medición de los péptidos natriuréticos circulantes. El protocolo de las "7 P" para orientar la evaluación y la personalización del tratamiento incluyen: fenotipo, fisiopatología, precipitantes, patología, poli morbilidad, posibles daños iatrogénicos y preferencias del paciente. (16)

Los biomarcadores cardiovasculares desempeñan un papel crucial en el proceso diagnóstico de la ICA. En los pacientes con sospecha de ICA deben medirse los péptidos natriuréticos plasmáticos (por ejemplo, el péptido natriurético cerebral [BNP], el pro-péptido natriurético cerebral N-terminal [NTproBNP] o el pro-péptido natriurético auricular medio [MR-proANP]).

La ecocardiografía transtorácica debe realizarse en todos los pacientes con IC de novo o en pacientes con ICAD cuando se sospeche un cambio relevante en la patología cardíaca, para estimar la función del VI y el VD y excluir valvulopatías graves o taponamiento pericárdico. La ecografía pulmonar se ha revelado como una valiosa modalidad para detectar y monitorizar la congestión pulmonar en pacientes con ICA. (6)

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con IC son mejorar su estado clínico, su capacidad funcional y su calidad de vida, evitar el ingreso hospitalario y reducir la mortalidad. El hecho de que varios fármacos para la IC hayan mostrado efectos perjudiciales sobre los resultados a largo plazo, a pesar de mostrar efectos beneficiosos sobre marcadores sustitutos a más corto plazo, ha llevado a los organismos reguladores y a las guías de práctica clínica a buscar datos de mortalidad/morbilidad para aprobar/recomendar intervenciones terapéuticas. Se ha demostrado que los antagonistas neuro hormonales (IECA, ARM y betabloqueantes) mejoran la supervivencia de los pacientes con IC-FEr y se recomiendan para el tratamiento de todos los pacientes con IC-FEr, a menos que estén contraindicados o no

se toleren. Un nuevo compuesto (LCZ696) que combina las moléculas de un ARA (Valsartán) y un inhibidor de la neprilisina (Sacubitril) ha demostrado recientemente ser superior a un IECA (enalapril) en la reducción del riesgo de muerte y de hospitalización por IC en un único ensayo con criterios estrictos de inclusión/exclusión. (17)

Por tanto, se recomienda Sacubitril/Valsartán (Sac/Val) para sustituir a los IECA en pacientes ambulatorios con IC-FEr que siguen sintomáticos a pesar de un tratamiento óptimo y que cumplen los criterios del ensayo. No se ha demostrado de forma consistente que los ARA reduzcan la mortalidad en pacientes con IC-FEr y su uso debe restringirse a pacientes intolerantes a un IECA o a aquellos que toman un IECA, pero no pueden tolerar un ARM. La ivabradina reduce la frecuencia cardíaca elevada que suele observarse en la IC-FEr y también ha demostrado mejorar los resultados, por lo que debe considerarse cuando sea apropiado. (1)

Sacubitril y Valsartán

Sacubitril/Valsartán (Sac/Val) es un producto combinado: El Sacubitril es un profármaco que, al activarse, actúa como inhibidor de la neprilisina. Actúa bloqueando la acción de la neprilisina, impidiendo así la descomposición de los péptidos natriuréticos, lo que conduce a una duración prolongada de los efectos favorables de estos péptidos. (18)

El Valsartán es un bloqueante de los receptores de angiotensina, y actúa bloqueando el sistema RAAS. Sin embargo, como la neprilisina descompone la angiotensina II, al inhibir la neprilisina se acumulará angiotensina II. Por este motivo, un inhibidor de la neprilisina no puede utilizarse solo; siempre debe combinarse con un ARA para bloquear el efecto del exceso de angiotensina II.

Otra sustancia importante descompuesta por la neprilisina es la bradiquinina; la inhibición de la neprilisina también provocará una acumulación de bradiquinina. Por lo tanto, el Sacubitril no puede utilizarse con un IECA debido a un mayor riesgo de angioedema si el IECA y el IRA se utilizan juntos o se dosifican en un corto espacio de

tiempo. Al cambiar entre IECA y Sac/Val, el paciente debe someterse a un período de lavado de 36 horas para disminuir el riesgo de angioedema. (19)

Farmacocinética

Absorción: Tras la administración oral, Sac/Val se descompone en Sacubitril y Valsartán. El Sacubitril se metaboliza en LBQ657. Se estima que la biodisponibilidad oral absoluta del Sacubitril es $\geq 60\%$. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de Sacubitril, LBQ657 y Valsartán se obtienen a las 0,5 horas, 2 horas y 1,5 horas, respectivamente. El Sacubitril y el Valsartán no se acumulan significativamente en estado estacionario (alcanzado en 3 días), pero el LBQ657 se acumula 1,6 veces. Los alimentos no tienen ningún efecto clínicamente significativo sobre los parámetros de absorción de Sacubitril o Valsartán. Por consiguiente, pueden administrarse con o sin alimentos.

Distribución: Los volúmenes aparentes medios de distribución de Valsartán y Sacubitril son de 75 y 103 L, respectivamente. Sacubitril, LBQ657 y Valsartán tienen una elevada unión a proteínas plasmáticas (94% a 97%). LBQ657 atraviesa la barrera hematoencefálica en escasa medida (0,28%).

Metabolismo: El Sacubitril se convierte en LBQ657 por las esterasas. Valsartán se metaboliza mínimamente (20%), y un metabolito hidroxilo está presente en plasma a bajas concentraciones ($< 10\%$).

Eliminación: Tras la administración oral, del 52% al 68% de Sacubitril (como LBQ657) y aproximadamente el 13% de Valsartán se excretan en la orina. Del 37% al 48% de Sacubitril (como LBQ657) y el 86% de Valsartán se excretan en las heces. El Sacubitril, el LBQ657 y el Valsartán tienen una semivida de eliminación media ($t_{1/2}$) de aproximadamente 1,4 horas, 11,5 horas y 9,9 horas. (20)

Dosificación recomendada

Los pacientes en tratamiento con dosis bajas de IECA o ARA-II o que no hayan tomado previamente IECA o ARA-II comienzan con Sacubitril 24 mg/Valsartán 26 mg dos veces

al día. Duplicar la dosis cada 2 a 4 semanas según tolerancia, hasta Sacubitril 97 mg/Valsartán 103 mg por vía oral dos veces al día.

Los pacientes con dosis moderadas a altas de IECA o ARA-II comienzan con Sacubitril 49 mg/Valsartán 51 mg dos veces al día. Doblar la dosis cada 2 a 4 semanas según tolerancia, hasta Sacubitril 97 mg/Valsartán 103 mg por vía oral dos veces al día. (19)

Los efectos adversos incluyen hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal, tos y angioedema.

En el ensayo PARADIGM-HF, en el que se comparó Sac/Val con enalapril 10 mg dos veces al día, Sac/Val se asoció a una mayor incidencia de hipotensión e hipotensión sintomática. El Sacubitril/Valsartán se asoció a un menor riesgo de elevación del potasio sérico o la creatinina sérica y a un menor riesgo de tos que el enalapril. Más pacientes experimentaron angioedema en el brazo de Sac/Val que en el de enalapril; sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo. (21)

Sacubitril/Valsartán está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a cualquier componente del producto
- Antecedentes de angioedema debido a un IECA o un ARA-II
- En pacientes diabéticos que reciben el inhibidor de la renina, aliskiren, específicamente, el Valsartán (cualquier ARB), está contraindicado con aliskiren debido a un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y deterioro renal.
- Pacientes que hayan recibido un inhibidor de la ECA en las 36 horas siguientes debido a un mayor riesgo de angioedema. (19)

Justificación

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad prevalente con alta morbimortalidad. Se estima que afecta a alrededor del 2% de la población general y su prevalencia aumenta con la edad. La enfermedad renal (ER) es una comorbilidad común en

pacientes con IC, presente en hasta el 40% de los casos. La ER se asocia a un peor pronóstico en pacientes con IC, aumentando el riesgo de mortalidad y hospitalizaciones. Sacubitril/valsartan (Entresto®) es un nuevo tratamiento para la IC que ha demostrado ser eficaz en la reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones. Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia de Sac/Val en pacientes con ER es limitada. Algunos estudios han sugerido que este fármaco puede ser eficaz en la reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones en pacientes con IC y ER, pero otros estudios no han encontrado resultados significativos. Se necesita una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de Sac/Val en pacientes con IC y ER. Una revisión sistemática es un método de síntesis de evidencia científica que permite obtener conclusiones más robustas que las de estudios individuales. La revisión sistemática debe evaluar la eficacia de Sac/Val en la reducción de la mortalidad por todas las causas, las hospitalizaciones por todas las causas, la función renal y los efectos adversos en pacientes con IC y ER. La información de la revisión sistemática ayudará a los médicos a tomar decisiones informadas sobre el tratamiento de la IC en pacientes con ER. La revisión sistemática puede identificar áreas de investigación futura para mejorar el tratamiento de la IC en pacientes con ER.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto del uso de Sacubitril/valsartan para el tratamiento de insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad renal en el desenlace clínico?

Hipótesis

El uso de Sacubitril/valsartan tiene un efecto sobre el desenlace clínico de la insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad renal.

Objetivos

Determinar el efecto del uso de Sacubitril/valsartan para el tratamiento de insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad renal en el desenlace clínico

Métodos

Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos PubMed MEDLINE, Ovid y Web of science. Se emplearon estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos. Se emplearon las palabras clave “Sacubitril”, “Valsartan”, “Heart failure” y “Renal disease”, las cuales fueron convertidas en términos Decs y MeSh, y combinadas con los sinónimos empleando los operadores booleanos AND y OR.

Se incluyeron los estudios que cumplieran con diseño experimental u observacional que evaluaran el efecto de una o más intervenciones que incluyera Sacubitril/Valsartán. Estudios realizados en pacientes mayores a 18 años, con criterios diagnósticos de insuficiencia cardiaca y enfermedad renal. No se incluyeron límites de desenlace ni de idioma.

Proceso de selección de los resultados

Los estudios identificados en las diferentes bases de datos se recuperaron en forma de metadatos los cuales fueron cargados a la plataforma Rayyan (22), mediante la cual se realizó el proceso de tamizaje mediante título y abstract. Los estudios seleccionados se buscaron como texto completo de forma automatizada empleando el software Zotero (23) y de forma manual mediante el uso de los recursos de CREATIVA. Posterior a la recuperación del texto completo.

Extracción de datos

El proceso de extracción de datos se llevó a cabo mediante la plataforma SRDR+, empleando formatos de extracción de datos de elaboración propia. Se recuperaron datos de identificación, metodología, resultados y discusión de los estudios incluidos.

Análisis de información

Los estudios seleccionados para inclusión dentro de la revisión sistemática fueron sometidos a evaluación de la calidad metodológica mediante la herramienta OPMER (24), la cual consta de 5 dominios con 4 puntos posibles cada uno. De acuerdo con el puntaje final de cada artículo, se determina la calidad metodológica.

La calidad de la evidencia mediante las rúbricas JBI CAT (25–27), las cuales son una serie de herramientas diseñadas para evaluar cada uno de los estudios en cuanto a la calidad de la evidencia según su diseño metodológico, la cual consta de diferentes dominios según el diseño.

Así mismo se evaluó el riesgo de sesgos mediante la herramienta RoB2(28) de Cochrane, la cual consta de 5 dominios de sesgo, con puntuaciones posibles de “Bajo riesgo”, “Alto riesgo”, “Riesgo incierto”, así como de un estimador global de cada estudio con las mismas puntuaciones posibles.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en 3 bases de datos diferentes. Se identificaron 23 estudios de PubMed MEDLINE, 12 estudios de Ovid y 35 estudios de Web of

science. Se eliminaron 23 estudios por considerarse duplicados, por lo que se tamizaron 47 estudios de acuerdo con título y abstract. Durante el proceso se eliminaron 29 estudios por no cumplir con los criterios de elección. 18 estudios se buscaron para recuperación de texto completo, de los cuales no fue posible recuperar uno. Se evaluaron 17 estudios mediante el tamizaje por texto completo, se excluyeron 5 por presentar un desenlace diferente al del objetivo de la revisión sistemática, uno por presentar población diferente y dos por presentar una intervención diferente a la del objetivo de la revisión sistemática. Finalmente se incluyeron 9 estudios en la revisión para la síntesis cualitativa.

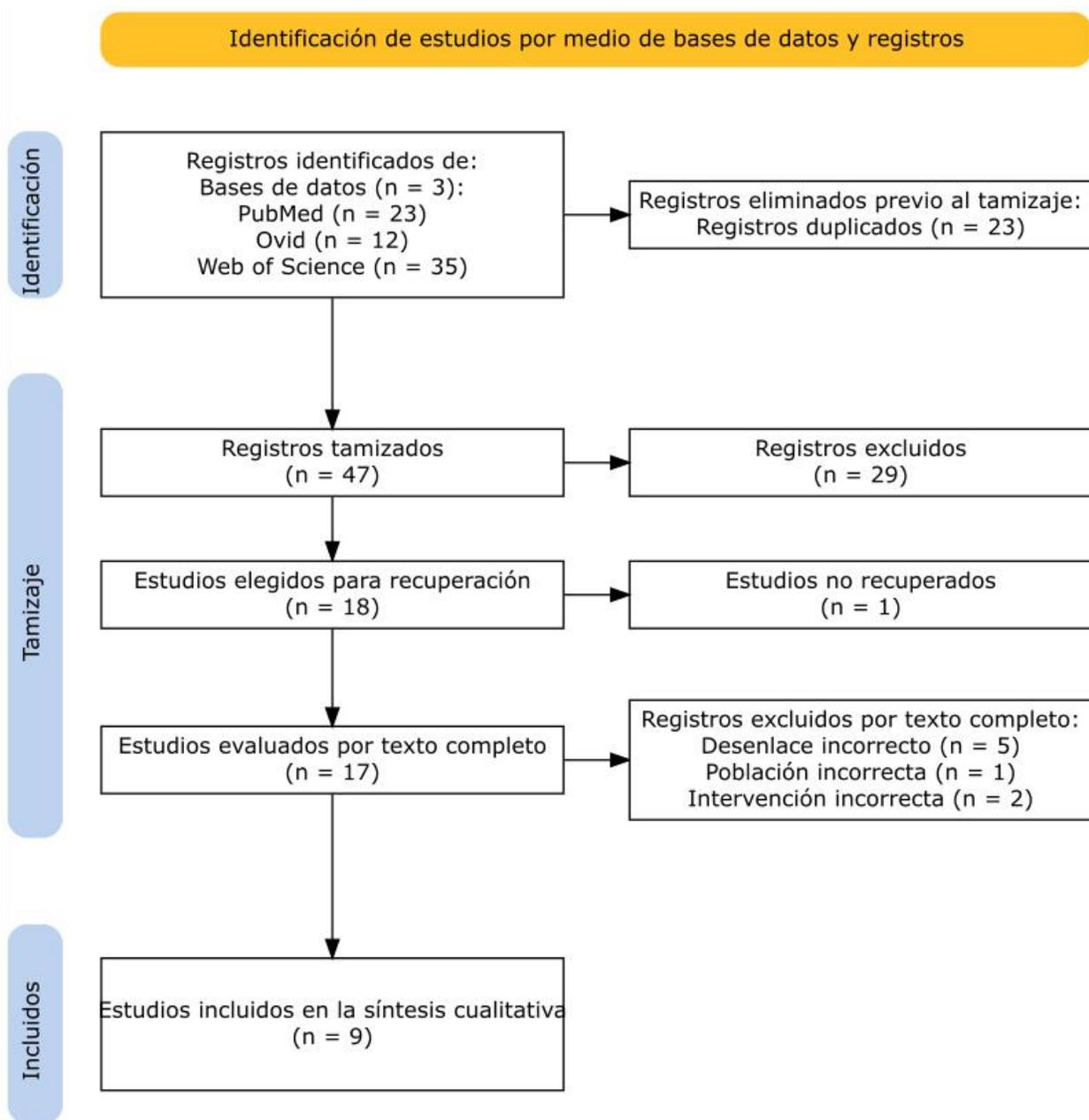


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA de los estudios seleccionados.

Resultados de las evaluaciones

Se realizaron las evaluaciones de calidad metodológica y calidad de la evidencia mediante las rúbricas de OPMER y JBI. Globalmente los estudios incluidos mostraron un moderado nivel de la calidad metodológica global y un moderado a bajo nivel de la calidad de la evidencia. Respecto al puntaje OPMER el mayor fue de 19 puntos (29), mientras que el puntaje menor fue de 8 puntos (30). Conforme la calidad de la evidencia, el puntaje mayor para los ensayos clínicos controlados aleatorizados fue de 13 puntos (31), mientras que el menor puntaje se encontró en el estudio realizado por Sheng (32). Para los estudios de casos y controles el puntaje mayor lo presentó los estudios realizados por Niu (33) y el realizado por Zheng (29)

Tabla 1 Puntajes de OPMER y JBI de los estudios incluidos

Artículo	Objetivo	Total OPMER	Total JBI
Judge, 2017(31)	Evaluar los efectos de Sac/Val sobre la albuminuria, presión arterial y biomarcadores de daño renal y cardiaco	16	13/13 ^{ECCA}
Haynes R, 2018(34)	Comparar los efectos de Sac/Val contra ibersartan sobre la función renal y otros desenlaces en pacientes con enfermedad renal crónica	18	12/13 ^{ECCA}
Lee S, 2020(30)	Examinar el efecto y la seguridad del Sac/Val en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad renal crónica	8	4/10 ^{CC}

Hsieh, 2021(35)	Hipótesis: Nuestra hipótesis es que Sac/Val tiene un efecto protector renal adicional en comparación con Valsartán en pacientes con subgrupos de rango específico de función renal.	16	6/8 ^{ETA}
Naser N, 2022(36)	Evaluar la eficacia clínica del Sacubitril valsartan en un grupo de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca de fracción de eyección reducida y sus efectos en los parámetros hemodinámicos, metabólicos, renales, cardíacos y de remodelamiento	18	7/10 ^{CC}
Niu CY, 2022 (33)	Investigar los efectos del Sac/Val en pacientes con enfermedad renal crónica con insuficiencia cardíaca concomitante	18	9/10 ^{CC}
Zhao C, 2022 (37)	Evaluar los efectos del Sac/Val en la hipertensión pulmonar en pacientes que reciben hemodiálisis	17	8/10 ^{CC}
Liu X, 2023 (38)	Evaluar la eficacia y seguridad del Sac/Val en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica con terapia de reemplazo renal	12	4/10 ^{CC}
Sheng Y, 2023 (32)	Discutir la eficacia de Sac/Val en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada sometidos a diálisis peritoneal	14	10 /13 ^{ECCA}
Zheng, 2023 (29)	Investigar el efecto clínico del Sac/Val en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca posterior a un procedimiento de reemplazo valvular	19	9/10 ^{CC}
ECCA Ensayo clínico controlado aleatorizado, ^{ETA} Estudio transversal analítico, ^{CC} Estudio de casos y controles			

Respecto al riesgo de sesgos evaluado mediante la herramienta RoB-2, se pudo observar cómo el riesgo en general presentó un predominio de alto riesgo hasta en un 70%, siendo el 30% restante riesgo bajo. Dentro del análisis individual de los dominios, el único dominio que influyó de esta manera en los resultados totales fue el dominio relacionado con el proceso de aleatorización, ya que el resto de los dominios presentaron riesgo bajo para todos los estudios incluidos.

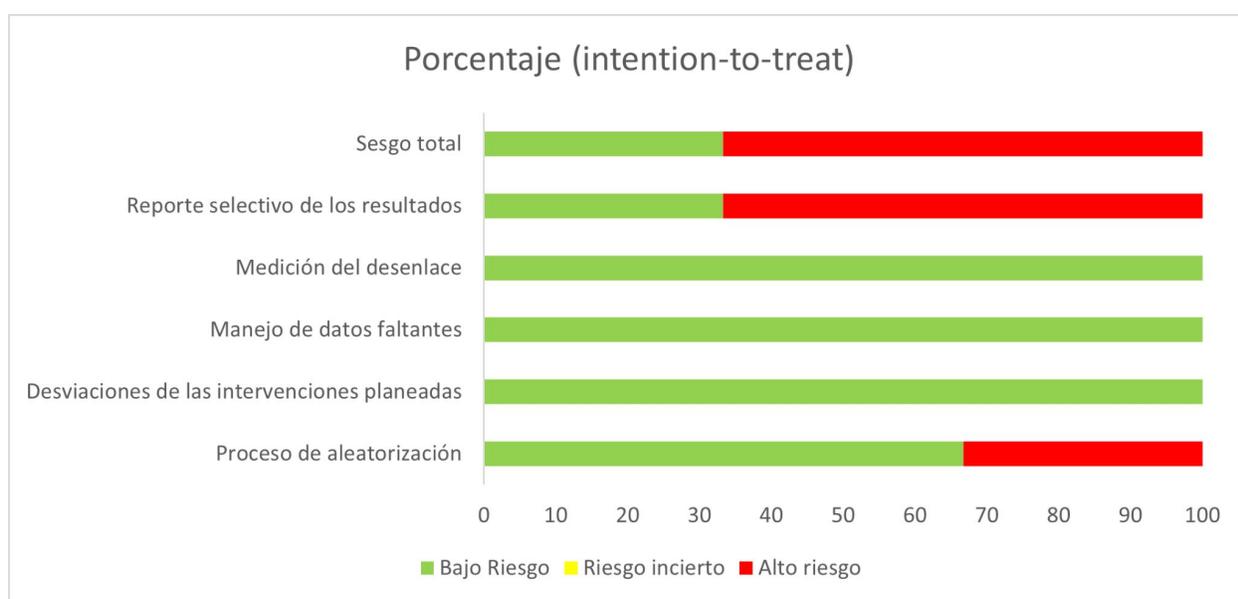


Figura 2 Porcentaje global de riesgo de sesgos

Los estudios analizados de manera individual mostraron que para el estudio de Judge (31), el manejo de los dominios en los que se podrían haber presentado sesgos fue bueno, ya que los 5 dominios mostraron un riesgo bajo. A diferencia de esto, los estudios realizados por Haynes y Sheng, mostraron alto riesgo de sesgos en el dominio referente al reporte selectivo de los resultados, en adición a esto, el estudio realizado por Sheng mostró riesgo alto de sesgos en el dominio referente a la aleatorización.

	Generación de la secuencia de aleatorización	Desviaciones en las intervenciones planeadas	Manejo de datos faltantes	Medición del desenlace	Reporte selectivo de los resultados	Riesgo en general
Judge, 2017	+	+	+	+	+	+
Haynes R, 2018	+	+	+	+	-	-
Sheng Y, 2023	-	+	+	+	-	-

Figura 3 Resumen del riesgo de sesgos según los estudios de manera individual

Resultados de los estudios

El estudio realizado por Judge se encuentra ampliamente relacionado con el realizado por Haynes, ya que ambos se relacionan con el estudio UK HARP-III (United Kingdom Heart and Renal Protection-III), el cual fue un ensayo doble ciego y aleatorizado, que se diseñó para evaluar los efectos de Sacubitril/Valsartán en comparación con irbesartán en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) moderada a severa. Participaron 414 individuos con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 20 a 60 mL/min/1.73 m², quienes fueron asignados al azar a recibir Sacubitril/Valsartán 97/103 mg dos veces al día o irbesartán 300 mg una vez al día. El

objetivo principal era medir la TFGe a los 12 meses mediante ANCOVA, ajustando por la TFGe basal de cada individuo. Los análisis se realizaron bajo el principio de intención de tratar (31,34).

El estudio realizado por Judge sirvió como precedente y protocolización del realizado por Haynes, sin embargo, los resultados que se presentan fueron directamente publicados por Haynes. Tales resultados mostraron que, después de 12 meses, no se encontraron diferencias significativas en la TFGe entre los grupos tratados con Sac/Val e irbesartán. Además, no se observaron diferencias significativas en la relación albúmina/creatinina urinaria entre los brazos de tratamiento a lo largo del estudio. Sin embargo, la administración de Sac/Val redujo la tensión arterial sistólica y diastólica promedio, así como los niveles de troponina I, el péptido natriurético cerebral N terminal (NT-proBNP), y otros marcadores de riesgo cardíaco, en comparación con irbesartán. La incidencia de eventos adversos graves y reacciones adversas no graves, así como los niveles de potasio ≥ 5.5 mmol/L, no fueron significativamente diferentes entre los grupos (31,34).

En estos estudios, el Sac/Val tuvo efectos similares sobre la función renal y la albuminuria en comparación con el irbesartán en personas con ERC, además, tuvo el efecto adicional de reducir la tensión arterial y los biomarcadores cardíacos. Esto sugiere que Sacubitril/Valsartán podría ser un tratamiento aceptable para reducir el riesgo cardiovascular en personas con ERC, una población de alto riesgo con necesidades aún no cubiertas del todo dentro del ámbito de la investigación. La tolerabilidad y los perfiles de seguridad de los dos tratamientos no difirieron significativamente (31,34).

Así mismo, en la investigación llevada a cabo por Lee y colaboradores, se analizó la eficacia y seguridad del tratamiento con Sac/Val en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida con comorbilidad de insuficiencia renal terminal. Para ello, se realizó un estudio retrospectivo de 501 pacientes que cumplieran los criterios establecidos, incluyendo una fracción de eyección $\leq 35\%$ y haber sido

sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal durante un período superior a seis meses. De este conjunto, se seleccionaron 23 pacientes para el estudio (30).

Las variables evaluadas comprendieron troponina T de alta sensibilidad (high-sensitive Troponin T), ST2 soluble, presión arterial sistólica (Systolic BP), presión arterial diastólica (Diastolic BP) y frecuencia cardíaca (Heart rate), durante el período de marzo de 2017 a abril de 2019, bajo tratamiento con Sac/Val (SV). Los hallazgos revelaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de troponina T de alta sensibilidad y ST2 soluble entre los grupos bajo estudio (30).

El estudio destaca la relevancia de los biomarcadores cardíacos y la presión arterial como indicadores claves en la evaluación del impacto terapéutico del Sac/Val en este grupo específico de pacientes, subrayando tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento en individuos con insuficiencia cardíaca y renal avanzada (30).

Del mismo modo, en el estudio liderado por Hsieh y colaboradores, se investigó el potencial del Sac/Val como agente protector renal frente al Valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca concomitante con enfermedad renal crónica. Se procedió al reclutamiento de sujetos que presentaban dichas condiciones clínicas, seguido de su asignación no probabilística a dos grupos distintos para un seguimiento a los 3, 6, 12 y 18 meses. Al primer grupo se le administró Sac/Val, mientras que el segundo recibió Valsartán. Las variables analizadas incluyeron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LEVF), NT-proBNP, fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo (HFrEF) con LEVF <40%, fracción de eyección preservada del ventrículo izquierdo (HFpEF) con LEVF >40%, creatinina, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), hemoglobina, y potasio sérico, además de la disminución de la función renal, definida como una reducción del eGFR $\geq 20\%$ en cualquier momento durante el seguimiento (35).

Los resultados indicaron que no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a LEVF, hemoglobina, y niveles de potasio sérico a lo largo del estudio. No

obstante, el eGFR en el grupo Sac/val fue superior al observado en el grupo de Valsartán. En pacientes con una LEVF <40%, la diferencia en eGFR no mostró ser significativa entre los tratamientos de Sacubitril/Valsartán y Valsartán, mientras que en aquellos con LEVF >40%, sí se observó una diferencia significativa. Estos hallazgos sugieren que el efecto protector renal del Sacubitril/Valsartán es significativamente más pronunciado en pacientes con un eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m², demostrando que el tratamiento con Sac/Val conlleva un riesgo significativamente menor de deterioro de la función renal en comparación con el Valsartán (35).

El estudio liderado por Naser tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia clínica del Sacubitril/Valsartán en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF), así como determinar su impacto en los parámetros de remodelación hemodinámica, metabólica, renal y cardíaca. Se seleccionó una cohorte de 106 pacientes, divididos equitativamente en dos grupos de 53 sujetos cada uno: uno sometido a tratamiento médico óptimo con IECAs o ARA (TMO) y el otro, a un régimen de Sac/Val (36).

Las variables de interés incluyeron indicadores de remodelación cardíaca, parámetros hemodinámicos, concentraciones de potasio, creatinina y tasa de filtración glomerular estimada (eGFR). Estas variables fueron evaluadas al inicio del estudio y tras 12 meses de intervención. Al comparar las variables de tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, hemoglobina A1C (HbA1C), NT-proBNP, eGFR, índice de masa ventricular izquierda (LVMI), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF), volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (LVEDV), volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (LVESV) y presión pulmonar sistólica, se observó una significancia estadística entre los valores basales y los obtenidos después de 12 meses en el grupo tratado con Sacubitril/Valsartán. Estos resultados sugieren una mejora significativa en la hemodinámica y el remodelado cardíaco de los pacientes tratados con Sacubitril/Valsartán, evidenciando la eficacia de este tratamiento en el manejo de la HFrEF y sus efectos beneficiosos sobre diversos parámetros hemodinámicos, metabólicos, renales y cardíacos (36).

En el estudio realizado por Niu Chih-Yuan, se evaluó la eficacia del Sacubitril/Valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal terminal (ERT). Se analizaron los datos de 49 pacientes, distribuidos en dos grupos: uno tratado con Sacubitril/Valsartán y el otro con terapia convencional. Se evaluaron diferentes variables ecocardiográficas y posteriormente se aplicaron pruebas T de Student y χ^2 para analizar las variables continuas y categóricas, respectivamente. Los resultados mostraron diferencias significativas en algunas de las variables relacionadas con la función diastólica del ventrículo izquierdo, parámetros de hipertrofia del ventrículo izquierdo, indicando mejoría en la función diastólica y sistólica en el grupo tratado con Sacubitril/Valsartán comparado con el grupo control(33).

El estudio concluye que el tratamiento con Sacubitril/Valsartán en pacientes con ERT e insuficiencia cardíaca puede resultar en una mejora significativa de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, evidenciando la eficacia de esta terapia en dicha población (33).

En el estudio retrospectivo llevado a cabo por Zhao, se investigó la eficacia y seguridad del Sac/Val frente a los antagonistas de los receptores de angiotensina II en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes sometidos a hemodiálisis. Se enrolaron 122 pacientes, distribuidos en dos grupos: el grupo 1, compuesto por 71 pacientes tratados con Sac/Val, y el grupo 2, integrado por 51 pacientes tratados con ARA-II. Se analizaron diferentes variables relacionadas con la función ventricular. Los resultados demostraron mejoras significativas en diferentes variables en el grupo tratado con Sac/Val. En cuanto a los efectos adversos, se reportó hiperkalemia en 9 pacientes del grupo Sac/Val y en 6 del grupo ARA-II, hipotensión en 6 pacientes del grupo Sac/Val y en 4 del grupo ARA-II, y mareos en 2 pacientes del grupo Sac/Val y en 1 del grupo ARA-II, sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre ambos grupos(37).

Este estudio sugiere la necesidad de investigar más a fondo la incidencia de hiperkalemia e hipotensiones asociadas al uso de Sac/Val en una muestra más amplia

de pacientes con hemodiálisis (HD), para determinar su perfil de seguridad de manera más exhaustiva (37).

En el estudio desarrollado por Liu, se evaluó la efectividad de Sac/Val en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y ERT bajo tratamiento de diálisis. El propósito central de la investigación fue determinar si la administración de Sac/Val contribuye a la disminución de la frecuencia de rehospitalizaciones debidas a insuficiencia cardíaca, sin ejercer un impacto adverso significativo en la mortalidad (38).

Se reclutaron pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca y ERT, sometidos a procedimientos de diálisis. Se recolectaron retrospectivamente variables tales como biomarcadores de funcionalidad cardíaca y renal; posteriormente se emplearon técnicas de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y regresión de Cox para estimar la duración hasta la rehospitalización o muerte por cualquier causa (38).

Los hallazgos revelaron que el uso de Sac/Val está asociado con una reducción significativa en la tasa de rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Este resultado se obtuvo sin registrar variaciones relevantes en la mortalidad, los niveles de los biomarcadores. Asimismo, el tratamiento demostró ser seguro en lo que respecta a los niveles de creatinina y potasio séricos en el grupo de pacientes incluidos. Los autores concluyeron que Sac/Val es un tratamiento seguro y efectivo para minimizar las rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en este tipo de pacientes, sin influir de manera significativa en la mortalidad o en determinados biomarcadores de daño cardíaco(38).

El estudio realizado por Sheng, evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con Sac/Val en pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada sometidos a diálisis peritoneal. Se evaluaron parámetros ecocardiográficos, así como la capacidad de ejercicio evaluada mediante la prueba de caminata de 6 minutos (6-MWT) (32).

Los hallazgos indicaron que, tras 6 meses de intervención con Sac/Val, los pacientes presentaron mejoras significativas en los parámetros ecocardiográficos y serológicos en comparación con un grupo de control tratado con terapias convencionales para la insuficiencia cardíaca. Se registró una mejora en la función cardíaca y una reducción en el estrés ventricular. Asimismo, el grupo tratado con Sac/Val experimentó un aumento en la distancia recorrida durante la 6-MWT, evidenciando una mejoría en la capacidad de ejercicio (32).

Con base en estos resultados, los autores concluyeron que el tratamiento con Sac/Val resulta efectivo y seguro para potenciar la función cardíaca y la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca y que hayan recibido diálisis peritoneal, representando una alternativa terapéutica viable para este segmento de pacientes (32).

Zheng y colaboradores llevaron a cabo una evaluación de la eficacia del Sac/Val en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tras someterse a cirugía cardíaca valvular. Se recabaron datos de 259 pacientes, los cuales fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: el Grupo A recibió Sac/Val, mientras que el Grupo B se sometió a un tratamiento convencional con IECAs. Se analizaron variables demográficas, clínicas pretratamiento, postratamiento, mortalidad y seguimiento(29).

Se registró una mejora clínica significativa en el Grupo A, destacando un incremento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como una reducción en los diámetros diastólico y sistólico finales del ventrículo izquierdo, en comparación con los valores iniciales. No se reportaron cambios significativos en el tamaño del atrio izquierdo ni en el gasto cardíaco entre los grupos. Se evidenció una reducción en los niveles de prohormona N-terminal del péptido natriurético tipo B en ambos grupos, siendo más pronunciada en el Grupo A. Además, se observó una disminución en la tensión arterial sistólica y diastólica en el Grupo A (29).

Los estudios realizados por Judge y Haynes, así como Naser, Niu Chih-Yuan, Zheng, y Sheng presentan hallazgos que destacan la eficacia de Sac/Val en mejorar parámetros hemodinámicos, funcionales y biomarcadores cardíacos en pacientes con ERC y HFrEF (29,31–34,36). De manera similar, Lee y Zhao se enfocaron en poblaciones específicas, como pacientes con insuficiencia cardíaca y comorbilidad de insuficiencia renal terminal o hipertensión pulmonar en pacientes sometidos a hemodiálisis, reportando mejoras significativas en biomarcadores cardíacos y parámetros de función ventricular (30,37).

Por otro lado, Hsieh evidenció un efecto protector renal del Sac/Val significativamente más pronunciado en pacientes con un mejor estado de función renal ($eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²), a diferencia de Liu, cuyo estudio resaltó la reducción en la tasa de rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca sin afectar la mortalidad ni los biomarcadores de daño cardíaco, sugiriendo un perfil de seguridad favorable del Sac/Val en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y ERT bajo tratamiento de diálisis(35,38).

Una discrepancia notable se observa en los desenlaces evaluados y las poblaciones de estudio entre los diversos autores. Mientras Judge y Haynes no encontraron diferencias significativas en la tasa de filtración glomerular entre tratamientos con Sac/Val e irbesartán, Hsieh reportó un beneficio en la función renal con Sac/Val comparado con Valsartán, especialmente en pacientes con HFpEF. Zhao y Sheng contribuyen a la discusión con sus hallazgos sobre la seguridad del Sac/Val, reportando una incidencia comparable de eventos adversos con otros tratamientos, aunque Zhao subraya la necesidad de investigar más la hiperkalemia e hipotensión (31,32,34,35,37).

Los estudios muestran similitudes en cuanto a los beneficios de Sac/Val sobre la función cardíaca y renal, reducción en biomarcadores de riesgo cardiovascular y mejoría en la capacidad de ejercicio, sin diferencias significativas en los perfiles de seguridad comparados con los tratamientos convencionales. No obstante, existen discrepancias en la magnitud del efecto protector renal y en la incidencia de eventos

adversos específicos, lo cual sugiere la necesidad de estudios adicionales para clarificar estos aspectos en diversas subpoblaciones de pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal.

Discusión

Los estudios proporcionan información suficiente que sugiere y destaca la utilidad del Sac/Val en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, específicamente en este tipo de población (pacientes con enfermedad renal crónica concomitante). Esto se puede observar en la mejoría de los parámetros hemodinámicos funcionales y biomarcadores cardíacos.

Los resultados mostraron una tendencia a describir al Sac/Val como un fármaco que puede tomar un papel importante en la protección renal de estos pacientes, sin embargo, dicho efecto estuvo mejor asociado en los pacientes con función renal preservada, por lo que sería necesario investigar a fondo tal efecto, resaltando que, los resultados obtenidos no se muestran a favor de un desenlace u otro. Así mismo, la información recabada sugiere la asociación del tratamiento con Sac/Val y una aparente reducción en la tasa de hospitalizaciones, sin embargo, tal resultado únicamente se observó en uno de los estudios, por lo que es necesaria más investigación al respecto para poder brindar una conclusión firme.

Implicaciones en la investigación

Los estudios recopilados, mostraron una calidad moderada y baja, por lo que los resultados obtenidos por cada uno de los estudios presentados deberían ser tomados en cuenta de acuerdo con la calidad metodológica y de la evidencia.

Al ser un tema de reciente aparición, es necesario enfatizar la necesidad de ensayos clínicos que proporcionen resultados concisos que presenten un nivel de asociación mayor para poder realizar inferencias sobre el efecto del fármaco, es decir; a la fecha no se dispone de información suficiente para poder proponer una relación causa-efecto

entre el Sac/Val y el desenlace de pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica concomitante, ya que pese a haber obtenido varios estudios, únicamente 3 entraron dentro de la categoría de ECCA, el cual sería el diseño necesario para proponer la relación causa-efecto antes mencionada.

Implicaciones en la práctica

Los estudios proporcionan información que sugiere que, el tratamiento con Sac/Val tiene un efecto benéfico en los pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad renal concomitante. Pese a ser limitada la información, los estudios retrospectivos presentan resultados que concuerdan con los estudios prospectivos, dado que no se puede sugerir una relación causa y efecto, si se puede sugerir una asociación entre el efecto benéfico y la administración del fármaco. Debido a lo anterior, se puede sugerir el uso de Sac/Val en este grupo de población.

Bibliografía

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [citado 22 de enero de 2024]. Disponible en:
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>
2. Acute Heart Failure Syndromes | Circulation [Internet]. [citado 22 de enero de 2024]. Disponible en:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590091>
3. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385-92.
4. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiu M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail.* abril de 2005;11(3):200-5.
5. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 1 de noviembre de 2006;27(22):2725-36.
6. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primer.* 5 de marzo de 2020;6(1):16.
7. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 21 de mayo de 2003;41(10):1797-804.
8. Arrigo M, Parissis J, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: Pathophysiology and diagnosis. *Eur Heart J Suppl.* 1 de noviembre de

2016;18:G11-8.

9. Shah AM. Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* diciembre de 2013;10(4):341-9.
10. Wang M, Shah AM. Age-associated pro-inflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries. *J Mol Cell Cardiol.* junio de 2015;83:101-11.
11. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* enero de 2017;14(1):30-8.
12. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure--re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* febrero de 2008;10(2):165-9.
13. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 28 de abril de 2008;168(8):847-54.
14. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi DJ, et al. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail.* febrero de 2017;19(2):201-8.
15. Van de Werf F, Boel A, Geboers J, Minten J, Willems J, De Geest H, et al. Diastolic properties of the left ventricle in normal adults and in patients with third heart sounds. *Circulation.* junio de 1984;69(6):1070-8.
16. Arrigo M, Nijst P, Rudiger A. Optimising Heart Failure Therapies in the Acute Setting. *Card Fail Rev.* mayo de 2018;4(1):38-42.
17. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 6 de enero de

- 2015;131(1):54-61.
18. In brief: Sacubitril/valsartan (Entresto) expanded indication. *Med Lett Drugs Ther.* 3 de mayo de 2021;63(1623):65.
 19. Nicolas D, Kerndt CC, Reed M. Sacubitril-Valsartan. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 17 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507904/>
 20. Cada DJ, Baker DE, Leonard J. Sacubitril/Valsartan. *Hosp Pharm.* noviembre de 2015;50(11):1025-36.
 21. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization. *JACC Heart Fail.* enero de 2019;7(1):1-12.
 22. Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews [Internet]. 2021 [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.rayyan.ai/>
 23. Corporation for Digital Scholarship. Zotero. Corporation for Digital Scholarship;
 24. Mauricio Pierdant-Pérez, Andrés Castillo-Dimas, Ricardo Daniel Tirado-Aguilar. Como leer un artículo de investigación: en ciencias de la salud. 1a edición. Vol. 1. San Luis Potosí: UASLP; 2022. 94 p.
 25. Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Tufanaru C, Leonardi-Bee J, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBI Evid Synth.* marzo de 2023;21(3):494-506.
 26. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. En: JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. JBI; 2020 [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4688621/Chapter+3%3A+Systematic+reviews+of+effectiveness>
 27. JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. JBI; 2020 [citado 28 de enero de

2024]. Disponible en: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>

28. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;366:l4898.
29. Zheng J, Wu Q, Li Q, Tang M, He J, Qiu Z, et al. Benefits of sacubitril/valsartan use in patients with chronic heart failure after cardiac valve surgery: a single-center retrospective study. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18(1):138.
30. Lee S, Oh J, Kim H, Ha J, Chun KH, Lee CJ, et al. Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease. *ESC Heart Fail*. 2020;7(3):1125-9.
31. Judge P, Haynes R, Herrington W, Storey B, Staplin N, Bethel A, et al. Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)- III- rationale, trial design and baseline data. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(12):2043-51.
32. Sheng Y, Ma X, Liu Y, Yang X, Sun F. Study on the Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Undergoing Peritoneal Dialysis. *Cardiology*. 2023;148(5):385-94.
33. Niu CY, Yang SF, Ou SM, Wu CH, Huang PH, Hung CL, et al. Sacubitril/Valsartan in Patients With Heart Failure and Concomitant End-Stage Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(18):e026407.
34. Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;138(15):1505-14.
35. Hsieh HL, Chen CY, Chen CH, Hsu SC, Huang WC, Sue YM, et al. Renal protective effect of sacubitril/valsartan in patients with heart failure. *Sci Rep*. 2021;11(1):4593.

36. Naser N, Kulić M, Jatić Z. Our Experience With Sacubitril/Valsartan in Chronic Heart Failure Management - HF_rEF in the Ambulatory Setting. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg.* 2022;76(2):101-7.
37. Zhao C, Guo Y, Wang Y, Wang L, Yu L, Liang Y, et al. The efficacy and safety of Sacubitril/Valsartan on pulmonary hypertension in hemodialysis patients. *Front Med.* 2022;9:1055330.
38. Liu X, Huang L, Tse G, Liu T, Che J. Effects of sacubitril-valsartan in the treatment of chronic heart failure patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Clin Cardiol.* 2023;46(8):930-6.