

Entre la evidencia, las guías y el sentido común

Derivaciones prácticas del estudio PARADIGM HF

Enrique Bernardo Fairman¹

Resumen

Indudablemente el estudio PARADIGM HF es fundamental en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca, al demostrar un beneficio clínicamente significativo en términos de reducción de la mortalidad en general, a expensas de la muerte cardiovascular, con un gran impacto también sobre la muerte súbita. En el presente escrito se discute su trascendencia, el peso de su evidencia (que en este grupo de pacientes es definitiva) y diferentes situaciones clínicas en las cuales aun se debate sobre su indicación: el paciente estable, el paciente con dosis subterapéuticas, su uso en pacientes que no recibían previamente enalapril y el beneficio en dosis subterapéuticas.

El peso de la evidencia es incontestable, la misma práctica clínica irá consolidando su indicación. El análisis crítico de los datos disponibles permite una toma de posición ante diferentes situaciones clínicas.

Insuf Card 2017; 12(3): 121-126

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Sacubitril-valsartán - Enalapril - Muerte súbita

Summary

Between the evidence, the guides and common sense Practical derivations from the PARADIGM HF study

Undoubtedly the PARADIGM HF study is fundamental in the treatment of heart failure by demonstrating a clinically significant benefit in terms of overall mortality reduction, at the expense of cardiovascular death with a great impact also on sudden death. The present paper discusses its importance, the weight of its evidence (which in this group of patients is definitive) and different clinical situations in which it is still debated about its indication: The stable patient, the patient with subtherapeutic doses, their use in patients who did not previously receive enalapril and the benefit in subtherapeutic doses.

The weight of evidence is inconceivable; the same clinical practice will consolidate its indication. The critical analysis of the available data allows a positioning before different clinical situations.

Keywords: Heart failure - Sacubitril-valsartan - Enalapril - Sudden death

¹ Médico cardiólogo. Jefe de Insuficiencia Cardíaca. Clínica Bazterrica y Clínica Santa Isabel. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Director del Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Miembro titular SAC.

Correspondencia: Dr. Enrique Fairman.
Austria 2263, piso 2º. CP: 1425. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: enriquefairman@yahoo.com

Recibido: 17/03/2017
Aceptado: 27/06/2017

Insuf Card 2017; 12(3):121-126

Disponible en <http://www.insuficienciacardiaca.org>

Resumo

Entre a evidência, as diretrizes e o bom senso Derivações práticas do estudo PARADIGM HF

Sem dúvida, o estudo PARADIGM HF é importante na terapia de insuficiência cardíaca, demonstrando um benefício clinicamente significativo em termos de redução da mortalidade em geral, à custa de morte cardiovascular, com grande impacto também na morte súbita. Neste presente artigo é discutida sua importância, o peso dos elementos (neste grupo de pacientes é definitiva) e diferentes situações clínicas em que ainda está debate sobre a sua indicação: o paciente estável, o paciente com doses subterapêuticas, seu uso em pacientes não previamente enalapril e o benefício em doses subterapêuticas.

O peso da evidência é incontestável, a mesma prática irá consolidando indicações clínicas. A análise crítica dos dados disponíveis permite tomar uma posição para diferentes situações clínicas.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca - Sacubitril-valsartán - Enalapril - Morte súbita

Introducción

Durante muchos años y sucesivos fracasos, la insuficiencia cardíaca (IC) alcanzó un techo terapéutico que parecía imposible de atravesar. Finalmente en el Congreso Europeo de Cardiología del año 2014, la comunidad cardiológica se vio movilizada por los resultados del estudio PARADIGM HF¹.

De acuerdo con este estudio, la combinación de un inhibidor de la neprilisina con un antagonista de los receptores ATII (ARA2) tipo I tiene un claro efecto beneficioso respecto al enalapril en aquellos pacientes con IC con deterioro de la función sistólica.

Desde su diseño, el estudio PARADIGM HF² ha resultado muy atractivo y no exento de controversias.

Se propuso un objetivo indudablemente muy ambicioso, demostrar la superioridad sobre el ícono terapéutico de la IC con función sistólica deprimida como es enalapril, y toda la racionalidad se orientó hacia ese objetivo.

En primer lugar -a diferencia de prácticamente todos los estudios en IC-, el PARADIGM HF no tuvo grupo placebo; sino que el control fue hecho con enalapril. Pero los autores entendieron que esto podía no ser suficiente. Sacubitril/valsartán debería demostrar superioridad ante el tratamiento óptimo con enalapril, es decir en la dosis demostrada en los estudios previos.

Pero asumir estas decisiones no estaba exento de riesgos. No podía compararse contra la dosis óptima de enalapril, si los pacientes incluidos no toleraban esta dosis.

Necesariamente tenía que haber selección de pacientes. Esta racionalidad derivó en la presencia de limitaciones para la inclusión y en el diseño de una fase de testeo de la tolerancia conocido como *run in* previo a la randomización.

Gracias a este diseño, la dosis de enalapril en el grupo control fue de 18,9 mg; lo que representa la más próxima a la dosis *target* alcanzada en cualquier estudio de IC. De esta manera el resultado no se podría atribuir a

un insuficiente tratamiento en el grupo control.

Por el tamaño de la muestra: 8442 pacientes, representa el estudio más numeroso de intervención en IC que hasta el presente haya sido publicado.

El resultado fue contundente. El Comité de Monitoreo de Datos debió suspenderlo en forma anticipada luego de un seguimiento promedio de 27 meses en función de que los resultados no podrían revertirse.

Comparado con enalapril, sacubitril/valsartán redujo el punto final combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en un 20%. Es importante resaltar, que si analizamos en forma individual a cada uno de los componentes del punto final primario, la magnitud del beneficio es comparable: un 20% de reducción de la mortalidad cardiovascular y un 21% de reducción de la primera internación por IC.

De acuerdo con el estudio, es necesario tratar (NNT: *number needed to treat*) 21 pacientes para prevenir un evento primario, 32 para evitar una muerte cardiovascular y 35 para evitar una hospitalización por IC.

La muerte de cualquier causa representa la síntesis más completa del efecto de una intervención, especialmente, ante una enfermedad con un riesgo anual de fallecimiento próximo al 10%, como es el caso de la IC. Probablemente, el resultado más impactante del PARADIGM HF sea la reducción de la mortalidad global del 16%, NNT de 35 pacientes. El beneficio en la muerte cardiovascular se verificó en las dos causas principales: muerte súbita y progresión de la IC. En ambos casos, la reducción fue cercana al 20%³.

En cuanto a la seguridad del estudio, sacubitril/valsartán se asoció con menor desarrollo de insuficiencia renal e hiperkalemia, y mayor hipotensión arterial. El estudio también concluye que se trata de una droga segura y bien tolerada.

En vista del resultado, el objetivo se cumplió: sacubitril/valsartán demostró superioridad respecto a enalapril en los pacientes con IC con función sistólica deprimida.

¿Es definitiva la evidencia?

El PARADIGM HF es un estudio metodológicamente sólido; sin embargo, al tratarse de un solo estudio, podemos plantearnos ¿cuál es su representatividad y reproducibilidad en la vida real?

La magnitud del resultado es clara.

Ahora, ¿cuál es la probabilidad de que el mismo sea azaroso?

Del punto de vista estadístico, la *p* de 0,0000004 convierte el resultado en definitivo. Concretamente, la fuerza de esta evidencia hace que el estudio PARADIGM HF sea equivalente a 4 estudios con similar resultado, pero con una *p* de 0,05. Vale puntualizar que la probabilidad de que el resultado del PARADIGM HF sea azaroso es menor a 1 en un millón⁴.

En cuanto a la representatividad del estudio, los 8442 pacientes se reclutaron en 47 países diferentes, con coherencia interna entre los diferentes subgrupos.

Su diseño es opinable; sin embargo, cada decisión está convincentemente sustentada. En general, cuando un estudio tiene una fase de *run in*, se acepta que existe una selección que favorece solamente al grupo intervención, ya que no se evalúa tolerancia al placebo. Sin embargo, como ambos grupos recibieron tratamiento activo (enalapril o LCZ696) no existió sesgo de selección hacia ninguno. Es probable que la suspensión prematura del estudio (por recomendación del Comité de Monitoreo de Datos) pueda sobredimensionar la magnitud del resultado, aunque los 27 meses de seguimiento promedio representan un período suficiente.

Sacubitril/valsartán en las Guías de tratamiento de la IC

En general, las sociedades cardiológicas de diferentes regiones exigen que una terapéutica esté sustentada en al menos dos estudios randomizados de calidad o un metaanálisis para calificar como A, el nivel de evidencia. Los diferentes consensos de IC crónica⁵⁻⁷ han calificado el nivel de evidencia como B, de acuerdo con las reglamentaciones propias de cada sociedad. Sin embargo, esto constituye un laberinto de difícil salida. Repetir un estudio en una población similar sería éticamente reprochable. Y sería cuestionable extrapolar estudios efectuados en poblaciones con otras características. Un resultado distinto en una población diferente no invalidaría la evidencia del estudio PARADIGM HF. Sería razonable que el parámetro que utilizan los consensos de diferentes regiones para establecer el nivel de evidencia considere también la calidad de los estudios, además del número de los mismos.

A diferencia de las guías, los requisitos regulatorios que exige la FDA (*Food and Drug Administration*: administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos de Norteamérica)⁸ son dos estudios randomizados con una *p*<0,05; pero también, considera

válido un solo estudio cuando la *p* es menor de 0,00125 (en el estudio PARADIGM HF la *p* fue de 0,0000004). Es interesante analizar ¿cuál es la información disponible para las prescripciones con nivel de evidencia tipo A?

Respecto a los betabloqueantes, la evidencia resulta incontrovertible. Diferentes estudios (MERIT⁹, CIBIS II¹⁰ e incluso COPERNICUS¹¹) confirman el resultado favorable.

En IC clase funcional II/III -la inmensa mayoría de los pacientes-, ¿cuál es la evidencia que disponemos respecto de los IECA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina)?

Solamente, el estudio SOLVD Treatment¹², que incluyó 2569 pacientes, que por una obvia razón cronológica no recibían betabloqueantes ni antialdosterónicos.

Cuanta evidencia disponemos para la indicación de antialdosterónicos en igual clase funcional: solo el EMPHASIS¹³ con criterios restrictivos de inclusión.

En síntesis y más allá del criterio de las guías, es probable que la evidencia del estudio PARADIGM HF sea definitiva.

¿Cómo trasladar a la práctica clínica los resultados del PARADIGM HF?

De acuerdo con los criterios de inclusión del estudio, la mayoría de los pacientes con IC deberían recibir sacubitril/valsartán. Sin embargo, existen algunas situaciones interesantes para discutir.

La importancia de los síntomas en la prescripción

Con marcada similitud entre ellos, los diferentes consensos sobre IC proponen que sacubitril/valsartán debe sustituir a IECA o ARA2 en pacientes sintomáticos, pese al tratamiento óptimo con betabloqueantes, antialdosterónicos e IECA o ARA2 (indicación clase I, nivel de evidencia B).

Sin embargo, el paciente pese a estar óptimamente medicado con antagonistas neurohormonales, la sintomatología puede depender del tratamiento diurético. Entonces, ante la persistencia de síntomas: ¿rotar a sacubitril/valsartán o aumentar los diuréticos (que no demostraron impacto sobre la mortalidad)?

Si la opción fuera aumentar los diuréticos y el paciente dejara de tener síntomas, ¿dejaría de ser candidato a sacubitril/valsartán?

Es un tema que merece profundizarse:

¿Cómo defino la clase funcional?

En general, cuando se realizan estudios orientados particularmente a este tópico, se determina en base a extensos cuestionarios de escalas de actividad; sin embargo, esto no sucede en la práctica, y resulta muy habitual subestimar los síntomas del paciente por un

interrogatorio no tan exhaustivo.

El consenso americano nos arrojó alguna clave al respecto: Desde el año 2001, introdujo un concepto que se ha repetido hasta el presente en todos los consensos posteriores: los estadios de IC. Esta clasificación incluye desde el paciente con factores de riesgo para desarrollar IC (estadio A) hasta aquel con IC avanzada (estadio D). Esta concepción arroja luz para discriminar el riesgo de aquellos pacientes que definimos como asintomáticos o clase funcional I. Concretamente, no es lo mismo clase funcional I en un paciente sin diuréticos y que nunca tuvo IC, pese a la disfunción ventricular (estadio B), que igual clase funcional en un paciente que tuvo IC y requiere diuréticos para permanecer asintomático (estadio C)¹⁴. Desde punto de vista terapéutico, un paciente que logra mejorar su clase funcional merced al tratamiento diurético debería seguir considerándose como IC y no disfunción ventricular asintomática.

Trasladando este concepto, considero que un paciente con disfunción sistólica ventricular izquierda, que tuvo IC y actualmente está estable y oligo/asintomático, pero con diuréticos, también debe rotar hacia sacubitril/valsartán.

Cambiar o no cambiar ¿El paciente estable debe rotar a sacubitril/valsartán?

Los pacientes, aunque también los médicos, estamos habituados a que la adición o el cambio de medicación se realiza ante la falta de respuesta al tratamiento instituido. Sin embargo, esta regla no se aplica en la IC. En esta patología, el tratamiento está orientado a contrabalancear los mecanismos deletéreos (neurohormonales). Tanto los IECA o ARA2 como los antialdosterónicos y los betabloqueantes pueden provocar hipotensión, hiperkalemia o insuficiencia renal. Aquellos más estables que toleren estas drogas y en las dosis *target* son los que tendrán mejor evolución. Es decir, el concepto de optimizar el tratamiento no se vincula con el paciente inestable, sino más bien a la inversa.

Precisamente, estos pacientes estables son los incluidos en el estudio PARADIGM HF; sin embargo, no podemos perder de vista que se trata de pacientes graves, con una mortalidad anual cercana al 10%. Es por ello que las estrategias orientadas a una mejor calidad y expectativa de vida no deben ser postergadas. Es principalmente en estos pacientes donde sacubitril/valsartán reduce las descompensaciones y la muerte súbita.

Por otro lado, y un dato no menor, es que desde la perspectiva del paciente no se agrega medicación, sino que se sustituye un tratamiento por otro.

Conducta en aquellos que reciben dosis subóptimas de IECA/ARA2

Los consensos de cardiología recomiendan que los IECA o ARA2 se utilicen en las dosis establecidas por

los estudios. En el caso de enalapril, de 20 a 40 mg/día. Las dosis promedio utilizadas en los diferentes estudios siempre fue de alrededor de 16 mg/día, y de hecho el PARADIGM HF es el estudio donde mayor fue la dosis utilizada: 18,9 mg.

En nuestro país, el estudio OFFICE IC¹⁵ evaluó la dosis de enalapril en pacientes con IC crónica. Con una mediana de edad de 67 años y de presión arterial sistólica de 125 mm Hg; la mediana de dosis utilizada de enalapril fue de 10 mg/día, es decir el 50% de la dosis recomendada por las guías.

¿El uso de dosis menores es siempre atribuible al paciente?

En muchos pacientes y en especial en estadios avanzados, la hipotensión constituye una limitación al tratamiento. Esta sucede como consecuencia de la propia enfermedad y del efecto hipotensor del tratamiento.

De todas maneras, en muchos casos, la decisión de usar una dosis subóptima es decisión del médico tratante, pese a que el enfermo podría recibir dosis mayores. En realidad, la evidencia disponible sobre las ventajas de una dosis plena de IECA o ARA2 vs dosis reducidas son limitadas. Solamente, dos estudios lo han evaluado. El estudio ATLAS¹⁶ que con un reclutamiento dificultoso, finalmente, demostró que dosis altas de lisinopril se asocian con menor riesgo de hospitalización, sin impacto sobre mortalidad, y el estudio HEAAL¹⁷ que encontró resultados similares con losartán.

¿El uso de una dosis subóptima de IECA/ARA2 proscribe la indicación de sacubitril/valsartán?

Es interesante conocer cuáles fueron los pacientes que ingresaron en la fase de *run in* (previo a la randomización) del estudio PARADIGM HF.

Para evaluar la tolerancia a 20 mg/día de enalapril, fueron incluidos en la fase de *run in* 10.513 pacientes. Aproximadamente, la mitad de ellos se encontraban recibiendo dosis subóptima de IECA/ARA2¹⁸. De hecho, la dosis media de enalapril era de 16 mg (o su equivalente en otros IECA/ARA2). Sin embargo, la intolerancia a la dosis *target* de 20 mg/día fue menor del 6%. Claramente, se observa que la opción de usar dosis subóptimas no era inevitable.

En aquellos que previamente recibían dosis menores que las recomendadas, la magnitud del beneficio con sacubitril/valsartán fue comparable al resultado global. Resulta muy interesante el subanálisis del estudio PARADIGM HF que realizaron Vardeny y colaboradores¹⁹, comparando la evolución de los pacientes que debieron reducir la dosis del tratamiento asignado. El primer hallazgo es que la reducción de la dosis se asoció con peor evolución independientemente del tratamiento asignado. El segundo dato es que, manteniendo la equivalencia de dosis entre ambas drogas (10 ó 5 mg/día de enalapril vs 200 ó 100 mg/día de sacubitril/valsartán,

respectivamente), la magnitud del beneficio siempre se mantuvo en favor del sacubitril/valsartán.

Entonces: a) muchos que están con dosis subóptimas podrían recibir dosis mayores; b) dosis alta de IECA vs dosis baja no tuvieron impacto sobre la mortalidad, sino solamente sobre la hospitalización; c) dosis baja de sacubitril/valsartán vs dosis equivalente de IECA redujeron la mortalidad cardiovascular además de la hospitalización.

Dos conclusiones: alcanzar la dosis óptima no depende de la imposibilidad del paciente, sino del criterio médico. En dosis subóptimas, sacubitril/valsartán seguiría siendo superior a enalapril.

¿En el paciente que aún no recibe IECA/ARA2 podemos iniciar directamente sacubitril/valsartán o es necesario evaluar primero tolerancia a los IECA?

La experiencia con estos pacientes es muy limitada. No fueron incluidos en el estudio PARADIGM HF y llevar adelante un estudio en esta población sería muy dificultoso.

Del punto de vista fisiopatológico, no caben dudas que el beneficio del sacubitril/valsartán es independiente del tratamiento previo con IECA; el problema radica en la tolerancia, en especial en pacientes con tendencia a la hipotensión. Es importante considerar que sacubitril/valsartán tiene mayor efecto hipotensor que los IECA/ARA2.

El estudio TITRATION²⁰ es un estudio de estrategia de progresión de dosis, que incluyó 498 pacientes, de los cuales el 7% no estaban previamente recibiendo bloqueantes del sistema renina angiotensina (IECA o ARA2). Se observó que en el grupo de aquellos vírgenes de tratamiento, la tolerancia fue similar al resto.

Las guías plantean que debe primero optimizarse el tratamiento no sólo con IECA, sino también con anti-aldosterónicos y betabloqueantes, para poder comenzar el tratamiento con sacubitril/valsartán.

Esta aseveración no es compartida por la FDA. Este organismo plantea que en pacientes sin IECA se debe comenzar con dosis de 50 mg de sacubitril/valsartán para evaluar tolerancia y luego progresivamente incrementar la dosis²¹.

Comentario. Como el efecto hipotensor del sacubitril/valsartán es mayor que el del IECA/ARA2, es aconsejable adoptar un criterio práctico. En aquellos pacientes en quienes existan dudas sobre su tolerancia, sería recomendable comenzar el tratamiento con dosis baja de enalapril y en caso de buena tolerancia rotar a dosis bajas de sacubitril/valsartán y progresivamente incrementar la dosis de acuerdo con la tolerancia. Cuando las cifras tensionales basales lo permitan, podría iniciarse el tratamiento con sacubitril/valsartán sin necesidad de evaluar previa tolerancia a IECA/ARA2²².

Como el efecto del sacubitril/valsartán se verifica en forma precoz demorar su indicación posterga su beneficio.

Probablemente, todavía sea necesario sedimentar la experiencia individual con la droga, como para tener una mayor familiaridad.

¿Persiste la reducción de muerte súbita aun en presencia de un cardiodesfibrilador implantable?

En los pacientes con IC estables, la principal causa de fallecimiento es la muerte súbita. Esta característica se verificó también en el estudio PARADIGM HF. El 81% de las muertes fueron de causa cardiovascular, el 21% por progresión de la IC, pero el 36% fueron por muerte súbita.

La reducción del 20% de la muerte súbita constituye uno de los datos más impactantes del estudio PARADIGM HF. En pacientes con buena clase funcional, este efecto adquiere aún mayor trascendencia.

Siempre resulta muy atractiva una droga no antiarrítmica que reduzca la muerte súbita. De hecho, los anti-aldosterónicos y fundamentalmente los betabloqueantes tuvieron este efecto, que no pudo verificarse con los IECA. La arritmia fatal no es un evento azaroso: a mayor compromiso estructural más riesgo de muerte súbita. Cuando las drogas interfieren en forma favorable con el sustrato de la IC, es esperable que reduzcan el riesgo arrítmico.

Eficacia del sacubitril/valsartán en pacientes con cardiodesfibrilador implantable

Análisis retrospectivos muestran que el beneficio del sacubitril/valsartán en la reducción de la muerte súbita se verifica también en aquellos con cardiodesfibrilador implantable (CDI). En este sentido, es interesante recordar que si bien la taquicardia ventricular/fibrilación ventricular es la causa más habitual de muerte súbita, no es la única. Existen causas de muerte súbita sobre las que el CDI no puede influir (embolia de pulmón, fallo cardíaco extremo, evento coronario agudo, incluso arritmias refractarias al CDI). Aquellas drogas que mejoran la condición estructural, también pueden reducir este tipo de eventos.

Conclusiones

La primera conclusión es que después de muchos años se ha abierto una nueva expectativa para los pacientes con insuficiencia cardíaca.

La evidencia derivada del estudio PARADIGM HF es incontestable. Naturalmente, dado el breve lapso transcurrido desde su publicación, la experiencia con la droga aún es reducida y existen muchos nichos donde se discute su indicación. Al igual que como ocurre con otras drogas, no todos los pacientes de la vida real aplican con los criterios de inclusión de los estudios y no es posible desarrollar un estudio randomizado para cada uno de ellos. De esta manera, el conocimiento

exhaustivo de la evidencia disponible, los fundamentos fisiopatológicos y la práctica clínica también asentada en el sentido común irán consolidando su indicación. De todas maneras el análisis crítico de la información disponible permite la toma de posición ante diferentes situaciones clínicas.

Recursos financieros

El autor no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

El autor es asesor/disertante en Novartis Argentina SA en insuficiencia cardíaca.

Referencias bibliográficas

1. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A et al for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
2. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, et al, on behalf of the PARADIGM-HF Committees, Investigators. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1062-73.
3. Desai A, McMurray J, Packer M, Swedberg K, Rouleau J, Chen F, 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;36:1990-1997.
4. Pocock SJ, McMurray JJV, Collier TJ. Making sense of statistics in clinical trial reports: part 1 of a 4-part series on statistics for clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2536-49.
5. Marino J, Barisani J, Thierer J y col. Consenso de insuficiencia cardíaca crónica. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2016; 84 (supl 3): 1-50.
6. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution of the Heart failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.
7. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D Jr, Colvin M et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2016;22:659-669.
8. Guidance for industry-Providing evidence of effectiveness for human drug and biological products. U.S. Department of Health and Human Services, May 1998. (cited 30 September 2015). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm078749.pdf>
9. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg b, Wedel H, Waagstein F Kjekshus J et al. Effects of controlled, release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure MERIT HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
10. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I, Group. TM in DC (MDC) TS, Group. A and NZHFRC, et al. The Cardiac Insuficiencia Bisoprolol Study II (CIBIS II): A Randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
11. Packer M, Coats A, Fowler M, Katus H, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
12. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 323:293-302.
13. Zannad F, McMurray J, Krum H, van Veldhuisen D, Swedberg K et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11-21.
14. Ammar K, Jacobsen S, Mahoney D, Kors J, Redfield M, Burnett J, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages. *Circulation* 2007;115:1563-1570.
15. Thierer J, Belziti C, Francesia A, Vulcano N, Bettati M, Rizzo M, en representación de los investigadores del estudio OFFICE IC, Área de Investigación de la SAC. *Rev Argent Cardiol* 2006; 74: 109-116.
16. Packer M, Poole-Wilson P, Armstrong P, Cleland J, Horowitz J, Massie B et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, Lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100:2312-2318.
17. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374: 1840-1848.
18. Packer M. Kicking the tyres of a heart failure trial: physician response to the approval of sacubitril/valsartan in the USA. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(10):1211-1219.
19. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile M, Rouleau J, Swedberg K. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1228-1234.
20. Senni M, McMurray J, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomised comparison of two up-titration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016;18(9):1193-202. doi: 10.1002/ejhf.548.
21. U.S. Food and Drug Administration. ENTRESTO (sacubitril and valsartan). Highlights of prescribing information. (cited 30 September 2015). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf
22. Jhund P, McMurray J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart* 2016;102:1342-1347.