

Artículo original

Antagonista del receptor de la angiotensina II frente a inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina en la IC mejorada con valores estabilizados de NT-proBNP



Minjung Bak^{a,b}, Yoonjee Park^c, Darae Kim^a, Heayoung Shin^a, David Hong^a, Jeong Hoon Yang^a y Jin-Oh Choi^{a,*}

^a Division of Cardiology, Department of Medicine, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, República de Corea

^b Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University, Seúl, República de Corea

^c Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Bucheon Sejong Hospital, Bucheon, República de Corea

Historia del artículo:

Recibido el 17 de mayo de 2025

Aceptado el 18 de noviembre de 2025

On-line el 20 de marzo de 2026

RESUMEN

Introducción y objetivos: El tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección mejorada sigue sin resolverse, especialmente tras la estabilización. El objetivo de este estudio fue determinar si el mantenimiento del inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina (ARNI) fue superior a la desescalada a un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II).

Métodos: En este estudio piloto prospectivo y abierto, realizado en el *Samsung Medical Center* de Seúl (Corea del Sur), se asignó de forma aleatoria, con una tabla de asignación por bloques, a 98 pacientes con IC y fracción de eyección mejorada que se habían estabilizado con ARNI a cambiar a un ARA-II o a continuar con ARNI. El resultado principal fue el cambio en la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) durante el periodo de seguimiento. Los resultados secundarios se definieron como: *a*) aumento de la NT-proBNP, y *b*) ingreso por IC. Además, se evaluó un resultado compuesto *post hoc*, definido como la aparición de cualquiera de los siguientes: aumento de la NT-proBNP, ingreso por IC, reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o incremento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

Resultados: Las características basales no difirieron significativamente entre el grupo de reducción (*n* = 49) y el de mantenimiento (*n* = 49), incluidos los valores de NT-proBNP (*p* = 0,765). Durante el seguimiento, los valores de NT-proBNP se mantuvieron comparables a los 6 y 12 meses (*p* = 0,642 y *p* = 0,964). Los resultados secundarios, incluido el resultado compuesto *post hoc*, no difirieron significativamente entre los grupos.

Conclusiones: Este estudio muestra que no hay diferencias significativas en el empeoramiento de los índices de IC ni en los resultados clínicos entre la desescalada a ARA-II y el mantenimiento de ARNI en pacientes con IC con fracción de eyección mejorada y NT-proBNP estabilizada. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de un tratamiento flexible de la medicación, aunque se precisan estudios de validación.

(Número ClinicalTrials.gov: NCT04803175).

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Angiotensin receptor blocker versus angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in improved HF with stabilized NT-proBNP levels

ABSTRACT

Introduction and objectives: The management of heart failure (HF) with improved ejection fraction remains unresolved, particularly after stabilization. This study aimed to determine whether maintenance with an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) was superior to de-escalation to an angiotensin receptor blocker (ARB).

Methods: In this open-label, prospective pilot study conducted at the Samsung Medical Center in Seoul, South Korea, 98 patients with HF with improved ejection fraction who were stabilized on ARNI were randomized using a block allocation table to either switch to an ARB or continue with an ARNI. The primary outcome was a change in N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) during the follow-up period. The secondary outcomes were defined as: *a*) NT-proBNP increase, and *b*) HF admission. Additionally, a post-hoc composite outcome was evaluated, defined as the occurrence of any of the following: NT-proBNP increase, HF admission, left ventricular ejection fraction reduction, or left ventricular end-diastolic volume increase.

Keywords:

Angiotensin receptor antagonists
Heart failure
Drug therapy
Natriuretic peptide
Improvement

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jino.choi@samsung.com (J.-O. Choi).

Results: Baseline characteristics did not differ significantly between the de-escalation group (n = 49) and the maintenance group (n = 49) including NT-proBNP levels ($P = .765$). During follow-up, NT-proBNP levels remained comparable at 6 and 12 months ($P = .642$ and $P = .964$). Secondary outcomes, including the post-hoc composite outcome, did not differ significantly between the groups.

Conclusions: This study demonstrates no significant difference in worsening HF indices or clinical outcomes between ARB de-escalation and ARNI maintenance in patients with HF with improved ejection fraction and stabilized NT-proBNP levels. These findings suggest the potential for flexible medication management, although further validation is needed.

(ClinicalTrials.gov number: NCT04803175).

© 2025 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II

ARNI: inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IC: insuficiencia cardiaca

ICFE: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mejorada

NT-proB: NPfracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de medicamentos eficaces para la insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección (FE) reducida ha mejorado significativamente los resultados observados en los pacientes^{1–3}. Además, está bien establecido que los pacientes que presentan un remodelado inverso y una mejora de la FE tienen un pronóstico favorable⁴. En el estudio TRED-HF, se examinaron los resultados de la suspensión gradual de la medicación en pacientes con una mejora de la FE y se observó que una proporción significativa de pacientes experimentaba un empeoramiento de la IC⁵. Por consiguiente, las guías actuales recomiendan mantener el tratamiento farmacológico estándar en los pacientes cuya FE mejora^{6,7}. Sin embargo, los datos sobre la forma adecuada de ajustar la medicación en los pacientes con una mejora de la FE son escasos.

Como se ha demostrado en los estudios PARADIGM y PROVE-HF, los inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina (ARNI) mejoran los resultados e inducen un remodelado inverso en los pacientes con IC^{8,9}. Sin embargo, el elevado coste asociado a la administración de por vida de estos fármacos plantea un importante reto socioeconómico. A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con IC con fracción de eyección reducida o ligeramente reducida, que suelen presentar valores elevados de fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP), sigue sin estar claro si el tratamiento con ARNI, en comparación con los bloqueantes del sistema renina-angiotensina, reduce eficazmente la recurrencia de la IC en los pacientes con IC con fracción de eyección mejorada (ICFE) que presentan cifras estabilizadas de NT-proBNP. El objetivo de este estudio fue establecer una base para el ajuste de la medicación confirmando si un ARNI reduce el empeoramiento de los índices de IC de forma más eficaz que el valsartán solo en pacientes con ICFEm y cifras estabilizadas de NT-proBNP.

MÉTODOS

Diseño y contexto del estudio

En este estudio piloto prospectivo y sin enmascaramiento, se llevó a cabo una asignación aleatoria de los pacientes con una tabla de asignación por bloques con el fin de examinar las diferencias en el empeoramiento de la IC entre los que continuaron utilizando un ARNI y los que cambiaron a un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II; valsartán 2 veces al día, dosis equivalente a la del ARNI), en una población con mejora de la función cardiaca tras el tratamiento con un ARNI. Esta investigación se realizó en el *Samsung Medical Center*.

El criterio de valoración principal fue el cambio en la NT-proBNP durante el periodo de seguimiento (a los 6 y 12 meses). Los criterios de valoración secundarios especificados *a priori*, tal como se registraron en ClinicalTrials.gov. (NCT04803175), fueron los siguientes: *a*) un aumento al doble del valor inicial en las cifras de NT-proBNP > 400 pg/ml; *b*) el ingreso por IC; *c*) la mortalidad relacionada con la IC, y *d*) la mortalidad por cualquier causa. Los criterios de valoración preespecificados relacionados con la mortalidad no se analizaron debido a la ausencia de episodios durante el seguimiento. Se evaluó, además, un criterio de valoración compuesto *post hoc* definido como la aparición de cualquiera de los siguientes resultados: un aumento al doble del valor inicial en las cifras de NT-proBNP > 400 pg/ml, el ingreso por IC, una reducción de la FE del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 10\%$ hasta una cifra < 40% y un aumento del volumen telediastólico del VI $\geq 10\%$ hasta una cifra situada por encima del intervalo de valores normal.

Criterios de inclusión

Los participantes se consideraron aptos para el estudio si: *a*) tenían ≥ 18 años, independientemente del sexo; *b*) se habían diagnosticado de IC con una FEVI $\leq 40\%$ y síntomas de clase II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), y posteriormente mostraron una mejora de la función cardiaca mientras recibían tratamiento con un ARNI, y *c*) habían recibido tratamiento con dosis estables de diuréticos durante al menos una semana antes de la inclusión. La mejora de la función cardiaca se definió como la recuperación de la FEVI hasta un valor > 40%, una clase I-II de la NYHA y unas cifras de NT-proBNP < 400 pg/ml (o < 600 pg/ml en los pacientes con fibrilación auricular).

Criterios de exclusión

Se excluyó a los pacientes que: *a*) se habían hospitalizado por IC, estaban diagnosticados de síndrome coronario agudo, o se habían tratado con una intervención coronaria o cirugía cardiaca en los 30 días anteriores a la inclusión; *b*) habían recibido un tratamiento de resincronización cardiaca en los 90 días anteriores a la

selección; c) tenían programada una revascularización coronaria o una operación de cirugía cardíaca mayor en los 90 días posteriores a la inclusión, o d) tenían antecedentes de hipersensibilidad o contraindicaciones para el uso de ARNI, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o ARA-II. También se excluyó a los pacientes tratados con otros vasopresores, a los que se negaron a participar o a los considerados inadecuados por parte de los investigadores, y a los que tenían una esperanza de vida < 3 meses.

Proceso del estudio

Entre abril de 2021 y marzo de 2023, se examinó para su posible inclusión a los pacientes que alcanzaron una recuperación de la función cardíaca mediante el ajuste individualizado de la medicación para la IC, incluido el uso de un ARNI. Este examen de selección se llevó a cabo en pacientes que acudieron a la consulta externa de IC del *Samsung Medical Center* de Seúl. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar a los pacientes aptos para el estudio.

Un coordinador de investigación clínica identificó a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio a partir de una cohorte de 506 sujetos con ICFEm tras recibir tratamiento con un ARNI. En 134 de ellos, se dio una reducción de la NT-proBNP hasta una cifra < 400 pg/ml (o < 600 pg/ml en los pacientes con fibrilación auricular al inicio del estudio). Se excluyó a los pacientes en los que se perdió el seguimiento porque no acudieron a las visitas ambulatorias programadas, a los que presentaban síntomas de clase III de la NYHA, a los que iniciaron el tratamiento con ARNI después de que la FEVI se recuperara hasta un valor > 40% y a los que habían recibido un tratamiento de resincronización cardíaca en los 90 días anteriores.

Se identificó a un total de 103 pacientes aptos para el estudio, asignados a los grupos de tratamiento con una tabla de asignación aleatoria estocástica por bloques preparada previamente (tabla S1). Este estudio no fue un ensayo controlado y aleatorizado con diseño doble ciego. Se explicaron las estrategias a los pacientes según los resultados de la tabla de asignación aleatoria. Todos los pacientes recibieron una explicación detallada sobre el objetivo y los procedimientos del estudio, los efectos de la medicación que recibirían y la posibilidad de que empeorara la IC. Los pacientes que aceptaron participar completaron un formulario de consentimiento informado.

Se excluyó del estudio a 1 paciente del grupo de desescalada y a 2 del de mantenimiento que rechazaron participar tras la asignación. Los pacientes sabían qué medicación estaban recibiendo. Tanto el ARNI como el valsartán se utilizaron en sus formas comerciales disponibles sin modificar su aspecto para que fueran idénticos. De entre los ARA-II, se seleccionó el valsartán y se administró a una dosis equivalente en una pauta posológica de administración de 2 veces al día.

Tras confirmar que eran aptos para el estudio y obtener su consentimiento, se asignó a 100 pacientes al grupo de desescalada o al grupo de mantenimiento, con una distribución inicial de 50 individuos en cada grupo. Sin embargo, posteriormente se excluyó a 1 paciente de cada grupo porque sus resultados analíticos y ecocardiográficos en la situación inicial no cumplían los criterios del estudio, lo que hizo que hubiera un total de 98 pacientes cuyos resultados se analizaron según el criterio de intención de tratar. Durante el estudio, se volvió a tratar a 3 pacientes del grupo de desescalada con un ARNI. Ninguno de estos pacientes presentó un acontecimiento de los criterios de valoración principal o secundarios durante el periodo de seguimiento; las razones del cambio de

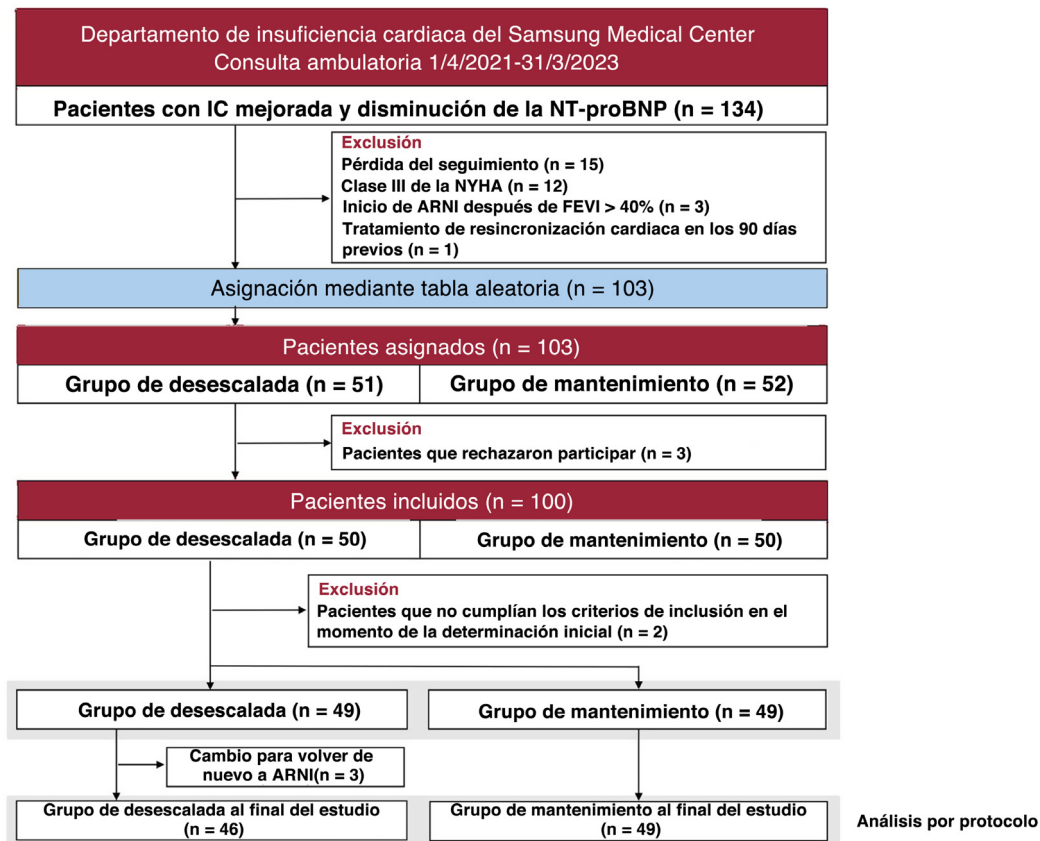


Figura 1. Selección de los pacientes, inclusión y asignación por bloques. ARNI: inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo B; NYHA: *New York Heart Association*.

tratamiento en cada uno de los pacientes se muestran en la [tabla S2](#). En el análisis final por protocolo, se incluyó a 46 pacientes del grupo de ARA-II y a 49 del de mantenimiento ([figura 1](#)). Estos pacientes continuaron con la medicación que se les había prescrito para la IC y fueron objeto de un seguimiento prospectivo a intervalos de 6 meses durante 1 año. No se dio ningún caso de pérdida del seguimiento. Las decisiones sobre si se mantenía o se cambiaba la pauta de medicación las tomó el médico responsable del paciente con IC.

El progreso del estudio y los episodios adversos se supervisaron mediante reuniones periódicas dirigidas por el especialista en IC que actuó como investigador principal en este estudio. El protocolo permitía el abandono del estudio en caso de episodios adversos. El comité de ética del centro aprobó el protocolo del presente estudio, que se llevó a cabo cumpliendo los principios de la Declaración de Helsinki (IRB N.º 2020-08-082-018). Este estudio se registró en ClinicalTrials.gov (NCT04803175), y se ha completado ya la inclusión y el seguimiento de los pacientes.

Obtención de los datos

La información demográfica, los datos de constantes vitales y escalas de síntomas, y los antecedentes patológicos se obtuvieron mediante entrevistas con los pacientes realizadas por el coordinador de investigación clínica. Un especialista en IC (M. Bak) confirmó la información sobre la etiología de la IC y las comorbilidades. La miocardiopatía isquémica se definió por la presencia de antecedentes de revascularización o una estenosis > 50% en una o varias arterias coronarias epicárdicas principales. Las valvulopatías se definieron por la presencia de una estenosis o insuficiencia moderadas o graves, o de antecedentes de cirugía o intervención valvular. Se realizó una ecocardiografía bidimensional en condiciones hemodinámicamente estables con un equipamiento de GE Medical Systems (Vivid E9, E90 o E95, Estados Unidos) y se analizó según lo establecido en las guías actuales¹⁰. Se evaluó el *strain* (deformación) longitudinal global del ventrículo izquierdo con el programa informático de análisis integrado de GE. También se

Tabla 1
Características iniciales de la población del estudio

| Variables | Población total (n=98) | Grupo de desescalada (n=49) | Grupo de mantenimiento (n=49) | p |
|---|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------|
| Características demográficas | | | | |
| Edad (años) | 53,5 ± 15,5 | 53,6 ± 14,6 | 53,4 ± 16,5 | 0,938 |
| Sexo (mujeres) | 18 (18,4) | 6 (12,2) | 12 (24,5) | 0,192 |
| IMC (kg/m ²) | 27,8 [24,2-30,7] | 26,9 [24,2-32,2] | 28,1 [24,4-30,4] | 0,914 |
| SC (m ²) | 1,9 ± 0,3 | 1,9 ± 0,2 | 1,8 ± 0,3 | 0,462 |
| Tabaquismo | | | | 0,148 |
| Fumador actual | 23 (23,5) | 10 (20,4) | 13 (26,5) | |
| Exfumador | 31 (31,6) | 20 (40,8) | 11 (22,4) | |
| Paquete-años | 5,0 [0,0-16,0] | 6,0 [0,0-17,0] | 0,8 [0,0-13,2] | 0,617 |
| Presión arterial sistólica (mmHg) | 117,2 ± 14,8 | 118,4 ± 12,3 | 116,1 ± 17,0 | 0,450 |
| NYHA | | | | 0,340 |
| Clase I | 75 (76,5) | 40 (81,6) | 35 (71,4) | |
| Clase II | 23 (23,5) | 9 (18,4) | 14 (28,6) | |
| Comorbilidad | | | | |
| Hipertensión | 42 (42,9) | 22 (44,9) | 20 (40,8) | 0,838 |
| Diabetes | 29 (29,6) | 15 (30,6) | 14 (28,6) | 1,000 |
| Dislipemia | 68 (69,4) | 33 (67,3) | 35 (71,4) | 0,827 |
| Miocardiopatía isquémica | 13 (13,3) | 7 (14,3) | 6 (12,2) | 1,000 |
| CABG previa | 6 (6,1) | 4 (8,2) | 2 (4,1) | 0,673 |
| ICP previa | 4 (4,1) | 2 (4,1) | 2 (4,1) | 1,000 |
| Antecedentes de IM | 2 (2,0) | 1 (2,0) | 1 (2,0) | 1,000 |
| Valvulopatía | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 1 (2,0) | 1,000 |
| Fibrilación auricular | 25 (25,5) | 12 (24,5) | 13 (26,5) | 1,000 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 4 (4,1) | 2 (4,1) | 2 (4,1) | 1,000 |
| Enfermedad renal crónica | 8 (8,2) | 3 (6,1) | 5 (10,2) | 0,712 |
| Ictus previo | 6 (6,1) | 2 (4,1) | 4 (8,2) | 0,673 |
| Cáncer | 4 (4,1) | 2 (4,1) | 2 (4,1) | 1,000 |
| Dispositivo | | | | |
| DAI | 28 (28,6) | 17 (34,7) | 11 (22,4) | 0,264 |
| TRC | 23 (23,5) | 15 (30,6) | 8 (16,3) | 0,153 |
| Tiempo de evolución de la insuficiencia cardiaca (meses) | 24,3 [16,0-34,5] | 25,0 [18,5-34,2] | 22,5 [15,6-35,1] | 0,969 |
| Función cardiaca en el momento del diagnóstico de ICFe | | | | |
| FEVI (%) | 27,9 ± 6,9 | 26,5 ± 6,4 | 29,3 ± 7,2 | 0,046 |
| FEVI < 30% | 57 (58,2) | 34 (69,4) | 23 (46,9) | 0,041 |
| NT-proBNP (pg/ml) (n=90) | 444,0 [212,0-1283,0] | 501,0 [244,0-1305,0] | 376,0 [204,0-1244,0] | 0,617 |

CABG: cirugía de revascularización (aortocoronaria); DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICFe: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B; NYHA: New York Heart Association; SC: superficie corporal; TRC: terapia de resincronización cardiaca. Los datos expresan media ± desviación estándar, mediana [percentil 25-percentil 75] o n (%).

realizaron radiografías y electrocardiogramas en una situación estable, analizados por un radiólogo y un cardiólogo especialista en electrofisiología, respectivamente. Se consideraron válidos los resultados analíticos y ecocardiográficos obtenidos en el mes anterior a la visita 1. Las visitas 2 y 3 se programaron a los 6 y 12 meses, respectivamente, tras el inicio del estudio (visita 1), pero se aceptaron las visitas de los pacientes y los resultados de las pruebas realizadas en el mes anterior o posterior a estos puntos temporales.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se estimó a partir de los resultados del estudio TRED-HF, y la evaluación longitudinal de los criterios de valoración principales se llevó a cabo con modelos lineales de efectos mixtos con un ajuste para las covariables pertinentes¹¹. Los métodos estadísticos detallados se presentan en el material adicional.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Participaron en el estudio 98 pacientes con una media de edad de 53,5 años. El 18,4% de ellos eran mujeres, y todos los pacientes

se encontraban en la clase I (76,5%) o la clase II (23,5%) de la NYHA. El 42,9% de los pacientes presentaban hipertensión; el 29,6%, diabetes, y el 28,6% eran portadores de un desfibrilador (tabla 1). En los 98 pacientes, la miocardiopatía dilatada fue la etiología más frecuente (77 casos, 78,6%), seguida de la miocardiopatía isquémica (13 casos, 13,3%) y la miocardiopatía inducida por hipertensión (5 casos, 5,1%). Se identificó una miocardiopatía inducida por taquicardia o por marcapasos en 2 (2,0%) y 1 (1,0%) pacientes, respectivamente. En un total de 23 pacientes (23,5%), se aplicó un tratamiento de resincronización cardíaca antes de la recuperación de la función cardíaca, incluidos 4 pacientes con miocardiopatía isquémica y 19 con miocardiopatía dilatada. No se realizaron pruebas genéticas en ningún paciente de esta cohorte.

En el momento de la recuperación de la función cardíaca, la FEVI media era del $55 \pm 7,0\%$ y el *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo, del $-13,4 \pm 2,8\%$. La mediana de concentración de NT-proBNP fue de $53,4$ pg/ml [27,1-108,0]. En el momento de la inclusión, el 94,9% de los pacientes se estaban tratando con bloqueadores beta; el 88,8%, con antagonistas de los receptores mineralocorticoides, y el 42,9%, con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. El 19,4% de la cohorte recibía tratamiento con diuréticos del asa; el 4,1%, con tiazidas, y el 36,7%, con ivabradina (tabla 2).

Tabla 2
Ecocardiografía, analítica y medicación de la población del estudio en la situación inicial

| Variables | Población total (n=98) | Grupo de desescalada (n=49) | Grupo de mantenimiento (n=49) | p |
|---|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------|
| <i>Ecocardiografía</i> | | | | |
| FEVI (%) | 55,0 ± 7,0 | 54,8 ± 6,6 | 55,3 ± 7,4 | 0,718 |
| SLG (%) | -13,4 ± 2,8 | -13,5 [-14,4 a -11,7] | -13,9 [-16,0 a -13,2] | 0,389 |
| <i>Resultados analíticos</i> | | | | |
| NT-proBNP (pg/ml) | 53,4 [27,1-108,0] | 48,3 [26,1-114,0] | 53,4 [31,1-101,0] | 0,765 |
| Hemoglobina (g/dl) | 14,6 ± 1,5 | 14,7 ± 1,4 | 14,5 ± 1,6 | 0,471 |
| Albúmina (g/dl) | 4,4 [4,3-4,6] | 4,3 [4,2-4,5] | 4,4 [4,3-4,6] | 0,170 |
| Bilirrubina (g/dl) | 0,7 [0,5-0,8] | 0,7 [0,5-0,9] | 0,6 [0,5-0,8] | 0,490 |
| Glucosa (g/dl) | 108,0 [100,0-119,0] | 106,0 [100,0-118,0] | 109,0 [100,0-119,0] | 0,462 |
| Nitrógeno de urea en sangre (g/dl) | 15,4 [12,1-21,0] | 15,8 [12,8-21,0] | 14,3 [11,2-19,9] | 0,384 |
| FG estimada (ml/min/1,73 m ²) | 90,5 [77,4-101,5] | 87,3 [77,9-97,8] | 92,8 [77,4-104,8] | 0,230 |
| Sodio (mmol/l) | 140,0 [139,0-141,0] | 140,0 [139,0-141,0] | 140,0 [139,0-141,0] | 0,708 |
| Potasio (mmol/l) | 4,4 ± 0,4 | 4,4 ± 0,4 | 4,4 ± 0,4 | 0,822 |
| HbA1c (%) (n=44) | 6,3 [5,8-6,8] | 6,5 [5,6-6,9] | 6,2 [5,8-6,7] | 0,972 |
| <i>Medicación concomitante</i> | | | | |
| Bloqueador beta | 93 (94,9) | 48 (98,0) | 45 (91,8) | 0,359 |
| ARM | 87 (88,8) | 47 (95,9) | 40 (81,6) | 0,055 |
| Inhibidor de SGLT-2 | 42 (42,9) | 22 (44,9) | 20 (40,8) | 0,838 |
| Diuréticos del asa | 19 (19,4) | 8 (16,3) | 11 (22,4) | 0,609 |
| Tiazida | 4 (4,1) | 3 (6,1) | 1 (2,0) | 0,610 |
| Ivabradina | 36 (36,7) | 16 (32,7) | 20 (40,8) | 0,530 |
| Hidralazina | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 1 (2,0) | 1,000 |
| Nitrato | 2 (2,0) | 0 (0,0) | 2 (4,1) | 0,475 |
| Digoxina | 2 (2,0) | 1 (2,0) | 1 (2,0) | 1,000 |
| Amiodarona | 7 (7,1) | 5 (10,2) | 2 (4,1) | 0,433 |
| Estatina | 66 (67,3) | 32 (65,3) | 34 (69,4) | 0,829 |
| Anticoagulación | 23 (23,5) | 11 (22,4) | 12 (24,5) | 1,000 |
| Dosis diaria de ARNI (mg) | 400,0 [150,0-400,0] | 400,0 [200,0-400,0] | 200,0 [100,0-400,0] | 0,133 |
| Duración del tratamiento con ARNI (meses) | 23,7 [16,0-32,6] | 23,8 [17,3-34,0] | 22,2 [15,8-32,2] | 0,779 |

ARM: antagonista de los receptores mineralocorticoides; ARNI: inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtración glomerular; HbA1c: glucohemoglobina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B; SGLT-2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SLG: *strain* (deformación) longitudinal global.

Los datos expresan media ± desviación estándar, mediana [percentil 25-percentil 75] o N (%).

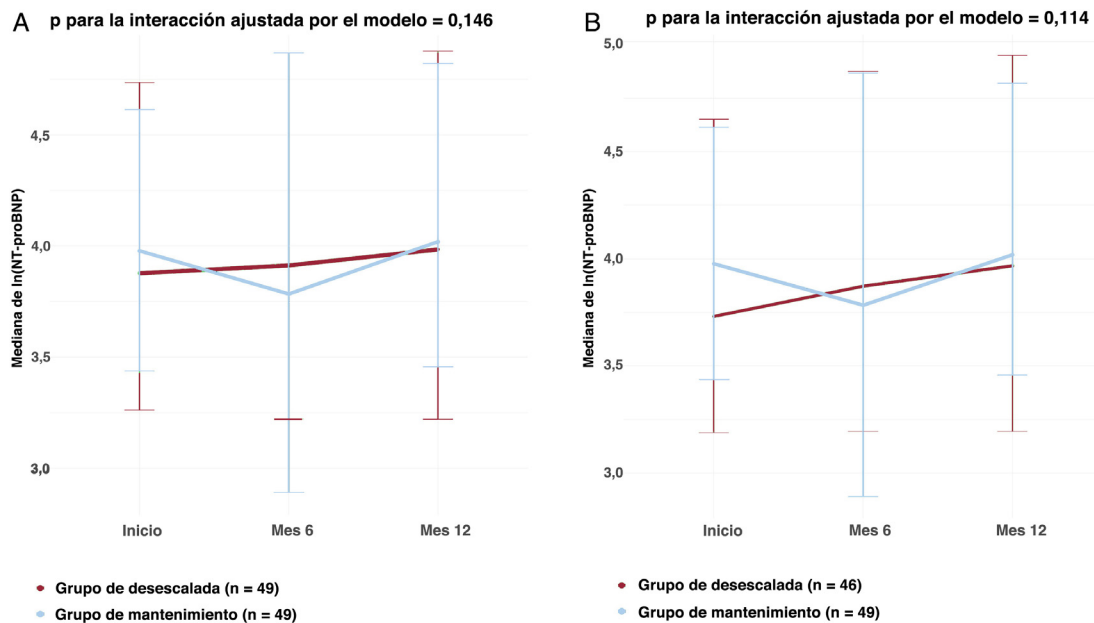


Figura 2. Cambios longitudinales en los valores de ln(NT-proBNP) según la estrategia de tratamiento. A: análisis por intención de tratar (n = 98). B: análisis por protocolo (n = 95). ln(NT-proBNP): logaritmo natural de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo B.

Tabla 3

Cambio de la NT-proBNP (pg/ml) durante el periodo de seguimiento

| Periodos de tiempo | Población | Población total (n = 98) | Grupo de desescalada Intención de tratar: n = 49/por protocolo: n = 46 | Grupo de mantenimiento Intención de tratar/por protocolo: n = 49 | p | p ajustado |
|--------------------|------------------------------|--------------------------|--|--|-------|------------|
| Inicial | Intención de tratar (n = 98) | 53,4 [27,1-108,0] | 48,3 [26,1-114,0] | 53,4 [31,1-101,0] | 0,765 | 0,999 |
| | Por protocolo (n = 95) | 53,2 [26,9-101,0] | 41,8 [23,7-106,0] | 53,4 [31,1-101,0] | 0,489 | 0,999 |
| 6 meses | Intención de tratar (n = 98) | 48,5 [22,8-130,0] | 50,0 [24,9-130,5] | 44,1 [17,6-130,0] | 0,642 | 0,999 |
| | Por protocolo (n = 95) | 46,9 [22,7-130,0] | 48,1 [24,4-131,0] | 44,1 [17,6-130,0] | 0,767 | 0,999 |
| 12 meses | Intención de tratar (n = 98) | 54,2 [26,3-126,0] | 53,8 [25,2-128,0] | 55,8 [31,9-125,0] | 0,964 | 0,999 |
| | Por protocolo (n = 95) | 54,0 [25,8-127,0] | 52,9 [24,8-134,5] | 55,8 [31,9-125,0] | 0,842 | 0,999 |

NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo B.

Prueba de U de Mann-Whitney. Los valores de p ajustados se obtuvieron con la corrección de Bonferroni para tener en cuenta la multiplicidad de comparaciones múltiples entre los 3 puntos temporales.

Los datos expresan mediana [percentil 25-percentil 75].

En la comparación de los grupos de desescalada y de mantenimiento realizada al inicio del estudio, no se observaron diferencias significativas en los datos demográficos, las comorbilidades, los resultados ecocardiográficos, los resultados analíticos o el uso de medicamentos (tabla 1 y tabla 2). La posología de los ARNI tampoco mostró diferencias significativas (tabla 2, figura S1).

Criterios de valoración principal y secundarios

No se dieron diferencias significativas de los valores de NT-proBNP transformados logarítmicamente entre las asignaciones de tratamiento de diferentes momentos, tras ajustar por edad, sexo, etiología isquémica, fibrilación auricular y enfermedad renal crónica (p para la interacción ajustada por el modelo = 0,146) (figura 2A). Se obtuvo un resultado similar en el análisis por protocolo (p para la interacción ajustada por el modelo = 0,114) (figura 2B). La mediana de los valores de NT-proBNP se mantuvo estable entre 45 y 55 pg/ml en ambos grupos a los 6 y 12 meses, tanto en el análisis por intención de tratar como en el análisis por protocolo (tabla 3).

En el análisis de subgrupos, se examinaron la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la clase de la NYHA al inicio, las

comorbilidades, el *strain* longitudinal global ventricular izquierdo al inicio, la NT-proBNP al inicio, el uso de medicación al inicio y el tratamiento de resincronización cardiaca. También se tuvieron en cuenta la FEVI en el momento del diagnóstico de la IC con FE reducida y el grado de mejora posterior de la función cardiaca. En los subgrupos, el cociente NT-proBNP a los 12 meses/NT-proBNP inicial, tras la transformación de Box-Cox ($\lambda = 0,356$), no mostró diferencias significativas entre el grupo de desescalada y el de mantenimiento (figura 3).

Se produjo un aumento al doble en los valores de NT-proBNP > 400 pg/ml en 2 pacientes (4,1%) del grupo de desescalada y en ninguno del de mantenimiento (p = 0,475). No se notificó ningún caso de ingreso por IC en el grupo de desescalada, mientras que hubo 1 en el de mantenimiento (p = 1,000) (figura 4A). En el análisis por protocolo, los criterios de valoración secundarios continuaron sin mostrar diferencias significativas entre los grupos (figura 4B). Además, el criterio de valoración compuesto *post hoc* se dio en 4 pacientes (8,2%) del grupo de desescalada y en 2 (4,1%) del de mantenimiento. Aunque la incidencia fue numéricamente mayor en el grupo de desescalada, la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,673) (figura 4C), y este resultado se dio también en el análisis por protocolo (p = 0,616) (figura 4D). Se examinaron las variaciones en el uso de

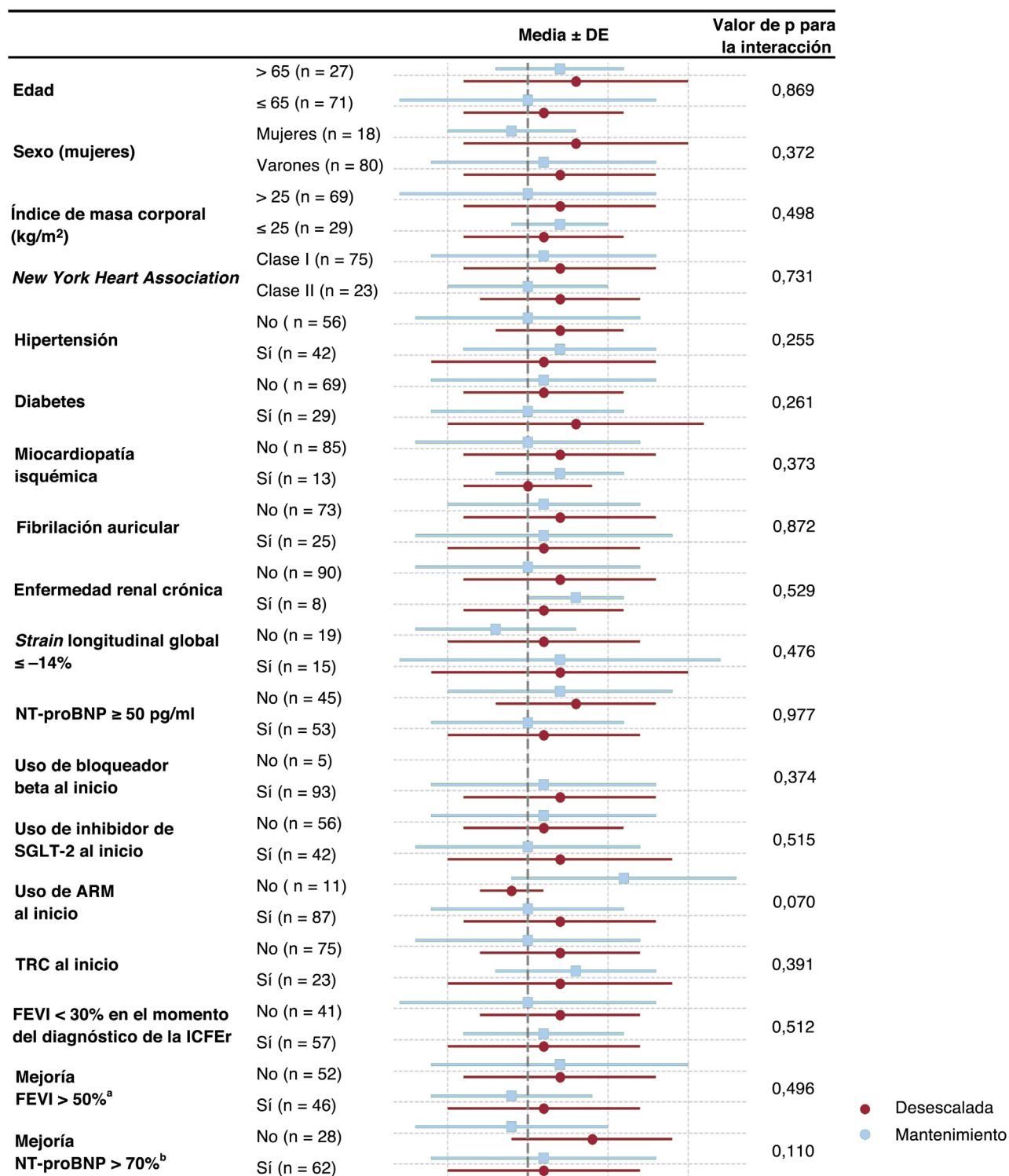


Figura 3. Comparación de subgrupos para el cociente de NT-proBNP con transformación de Box-Cox (12 meses/valor inicial) por grupo de asignación. ARM: antagonista de los receptores mineralocorticoides; DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICFER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo B; SGLT-2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

^a Pacientes con una mejora relativa $\geq 50\%$ en la FEVI desde el diagnóstico de ICFER hasta el inicio del estudio.

^b Pacientes con una mejora relativa $\geq 70\%$ en la NT-proBNP desde el diagnóstico de ICFER hasta el inicio del estudio.

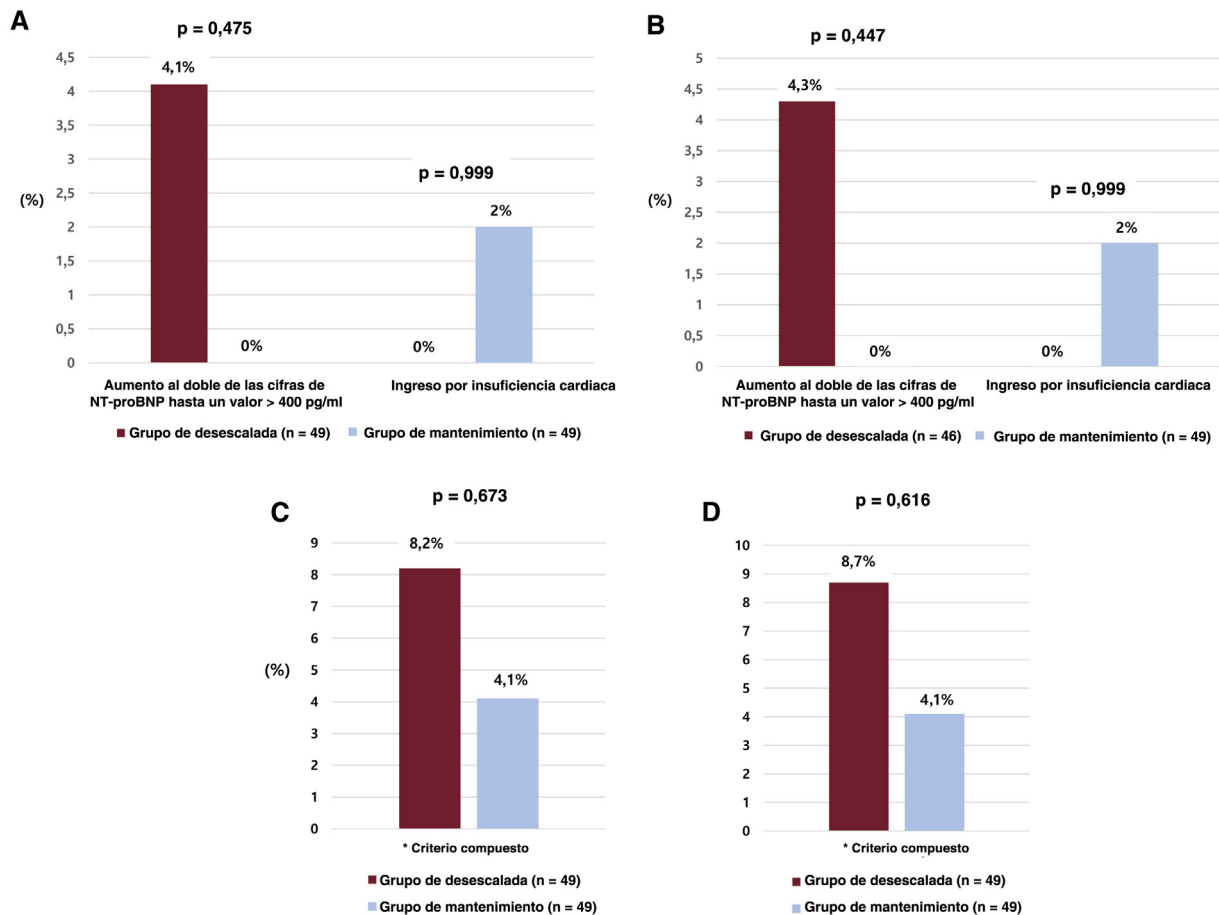


Figura 4. Criterios de valoración clínicos durante el seguimiento de 12 meses: criterios de valoración secundarios especificados *a priori* y análisis del criterio de valoración compuesto *post hoc*. A: criterios de valoración secundarios especificados *a priori*: población de análisis por intención de tratar. B: criterios de valoración secundarios especificados *a priori*: población de análisis por protocolo. C: criterio de valoración compuesto *post hoc*: población de análisis por intención de tratar. D: criterio de valoración compuesto *post hoc*: población de análisis por protocolo. NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

medicamentos con respecto a la situación inicial para evaluar su posible influencia en los criterios de valoración del estudio, sin que se observaran diferencias significativas entre los grupos (figura S2).

Resultados en pacientes específicos

De los 2 pacientes que presentaron un aumento al doble en la NT-proBNP, hasta una cifra > 400 pg/ml, en el grupo de desescalada, 1 tenía antecedentes de fibrilación auricular y su valor de NT-proBNP al inicio era de 363 pg/ml. Este paciente no presentaba síntomas y continuaba con el tratamiento de valsartán sin cambios de medicación en el momento del acontecimiento (visita 2). La ecocardiografía realizada a los 12 meses (visita 3) mostró una FEVI aceptable del 47%. Una vez finalizado el periodo de estudio, se le practicó una cardioversión con corriente continua y su cifra de NT-proBNP se normalizó. El otro paciente que presentó una elevación del NT-proBNP presentaba una miocardiopatía dilatada alcohólica y tenía un mal cumplimiento terapéutico. Este paciente refería dificultad para respirar y su FEVI disminuyó al 32% debido a la falta de adherencia terapéutica. La mejora de la adherencia al tratamiento continuado con valsartán dio lugar a una normalización de la NT-proBNP. El paciente del grupo de mantenimiento ingresado por un episodio de IC no presentó un empeoramiento de la función cardiaca, pero se le hospitalizó debido a una taquicardia ventricular, que agravó los síntomas de la clase I a la clase IV de la NYHA. A este paciente se le reemplazó un desfibrilador automático implantable. Lamentablemente, no se dispuso de datos de NT-

proBNP en el momento del ingreso por IC, lo que hizo que no se pudiera determinar si se cumplían los criterios de un aumento superior al doble con respecto a la cifra inicial y un valor > 400 pg/ml en el momento del ingreso.

Síntomas y resultados ecocardiográficos

Las constantes vitales y la clase de la NYHA referida por los pacientes no mostraron diferencias significativas entre los grupos entre el inicio y el seguimiento realizado a los 12 meses. Del mismo modo, la ecocardiografía inicial y la realizada tras 12 meses de seguimiento no mostraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la FEVI, la dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo o los marcadores de la función diastólica (índice de masa ventricular izquierda, diámetro de la aurícula izquierda, e' , E/e' , índice de volumen de la aurícula izquierda y *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo). En la comparación de los cambios en las constantes vitales, la clase NYHA y los resultados ecocardiográficos entre el inicio del estudio y los 12 meses en la población total del estudio, así como en los grupos de desescalada y de mantenimiento, no se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables (tabla 4, figura S3). Además, no se observaron diferencias significativas entre los grupos por lo que respecta a los cambios (valores delta) entre el inicio y los 12 meses en la FEVI, la dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo, el cociente E/e' o el *strain* longitudinal global absoluto del ventrículo izquierdo (figura 5).

Tabla 4

Comparación de la escala de síntomas y los parámetros ecocardiográficos entre el grupo de desescalada y el de mantenimiento durante 12 meses

| Periodos de tiempo | Variables | Población total (n=98) | Grupo de desescalada (n=49) | Grupo de mantenimiento (n=49) | p |
|--------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------|
| Inicial | Presión arterial sistólica (mmHg) | 117,2 ± 14,8 | 118,4 ± 12,3 | 116,1 ± 17,0 | 0,450 |
| | Frecuencia cardiaca (lpm) | 75,0 [69,0-83,0] | 71,5 [66,5-80,0] | 76,0 [70,0-84,0] | 0,191 |
| | NYHA | 0,340 | | | |
| | Clase I | 75/98 (76,5) | 40/49 (81,6) | 35/49 (71,4) | |
| | Clase II | 23/98 (23,5) | 9/49 (18,4) | 14/49 (28,6) | |
| | FEVI (%) | 55,0 ± 7,0 | 54,8 ± 6,6 | 55,3 ± 7,4 | 0,718 |
| | DTDVI (mm) | 53,6 [50,1-57,0] | 54,0 [51,0-57,5] | 53,0 [48,9-56,6] | 0,191 |
| | IMVI (g/m ²) | 95,7 [82,5-110,0] | 96,5 [82,9-112,3] | 95,1 [82,5-106,2] | 0,396 |
| | TAI (mm) | 40,3 ± 6,0 | 40,0 ± 5,6 | 40,6 ± 6,4 | 0,655 |
| | e' (m/s) | 0,066 [0,050-0,082] | 0,062 [0,049-0,073] | 0,068 [0,056-0,082] | 0,169 |
| | E/e' | 8,2 [6,5-9,9] | 8,5 [6,3-10,3] | 7,9 [6,6-9,8] | 0,834 |
| SLG (%) | -13,4 ± 2,8 | -13,5 [-14,4 a -11,7] | -13,9 [-16,0 a -13,2] | 0,389 | |
| 12 meses | Presión arterial sistólica (mmHg) | 118,7 ± 15,7 | 119,3 ± 15,3 | 118,1 ± 16,2 | 0,723 |
| | Frecuencia cardiaca (lpm) | 75,5 [69,0-84,0] | 75,0 [69,0-84,0] | 75,5 [68,5-85,5] | 0,666 |
| | NYHA | 0,615 | | | |
| | Clase I | 77/94 (81,9) | 38/46 (82,6) | 39/48 (81,2) | |
| | Clase II | 16/94 (17,0) | 8/46 (17,4) | 8/48 (16,7) | |
| | Clase III | 1/94 (1,1) | 0/46 (0,0) | 1/48 (2,1) | |
| | FEVI (%) | 54,0 ± 7,4 | 54,1 ± 7,9 | 53,9 ± 6,9 | 0,916 |
| | DTDVI (mm) | 53,6 [50,1-57,0] | 53,2 [50,8-57,9] | 53,7 [49,5-57,5] | 0,698 |
| | IMVI (g/m ²) | 95,7 [82,5-110,0] | 97,9 [83,5-112,0] | 92,7 [84,9-107,4] | 0,348 |
| | TAI (mm) | 40,7 ± 5,8 | 40,8 ± 5,9 | 40,7 ± 5,7 | 0,973 |
| | e' (m/s) | 0,062 [0,046-0,083] | 0,060 [0,046-0,075] | 0,068 [0,051-0,083] | 0,172 |
| E/e' | 7,7 [6,6-10,3] | 7,7 [6,7-10,5] | 7,7 [6,5-10,0] | 0,701 | |
| SLG (%) | -14,7 [-15,7 a -12,7] | -15,2 [-15,8 a -13,1] | -14,0 [-15,1 a -11,9] | 0,288 | |

DTDVI: dimensión telediastólica ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; NYHA: *New York Heart Association*; SLG: *strain* (deformación) longitudinal global; TAI: tamaño auricular izquierdo.

Los datos expresan media ± desviación estándar, mediana [percentil 25-percentil 75] o N (%).

* Los cambios dentro del grupo a lo largo del tiempo se evaluaron mediante pruebas de t para datos emparejados o pruebas de rangos con signo de Wilcoxon para variables continuas y ordinales, según correspondiera en función de su distribución. No se observaron cambios significativos entre el inicio del estudio y los 12 meses en la población total del estudio, el grupo de desescalada o el grupo de mantenimiento.

DISCUSIÓN

Las conclusiones extraídas de este estudio son las siguientes. Entre los pacientes cuya IC mejoró y cuyos valores de NT-proBNP se estabilizaron, no hubo diferencias significativas entre los que continuaron con ARNI y los que desescalaron a ARA-II, ni en los resultados clínicos ni en los índices cardiacos, tales como las cifras de NT-proBNP y los parámetros ecocardiográficos (figura 6). Aunque hubo más pacientes que pasaron de un ARA-II a un ARNI que a la inversa, los motivos del cambio se debieron principalmente a modificaciones en los síntomas subjetivos más que en los resultados clínicos o los valores de NT-proBNP. Además, en los 2 pacientes del grupo de desescalada que mostraron un aumento hasta más del doble en las cifras de NT-proBNP, hasta llegar a > 400 pg/ml, los valores volvieron a los iniciales mientras continuaban con el tratamiento con ARA-II.

Comparación de la investigación actual con los estudios previos

Este estudio es el primero en comparar medicamentos para la IC en pacientes en los que se produce una mejora, sin un grupo placebo. Aunque estudios previos han mostrado que la retirada del tratamiento puede desencadenar acontecimientos adversos, no se disponía de evidencia sobre qué fármaco se debe elegir⁵. Una segunda característica destacable es la inclusión de pacientes con valores normalizados de NT-proBNP, mientras que la mayoría de los estudios anteriores incluyeron a sujetos con cifras elevadas

de forma persistente¹²⁻¹⁴. En tercer lugar, la población del estudio incluyó tanto a pacientes con miocardiopatía dilatada como a aquellos con miocardiopatía isquémica. Sin embargo, la baja prevalencia de infarto de miocardio previo (15%) en los pacientes con miocardiopatía isquémica podría indicar un sesgo de selección¹⁵. Por último, la mayoría de las comparaciones previas de fármacos en pacientes con una mejora de la IC han sido retrospectivas y han tenido factores de confusión^{16,17}. En la cohorte de 354 pacientes con ICFEm y valores de NT-proBNP estabilizados, las tasas de recaída no difirieron entre el grupo de mantenimiento con ARNI y el de cambio a un ARA-II o un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, lo que pone de relieve la necesidad de realizar estudios prospectivos aleatorizados al respecto¹⁷. El presente estudio aborda en parte esta laguna del conocimiento y proporciona una evidencia preliminar para orientar la elección de los fármacos que utilizar en la ICFEm estabilizada.

Superioridad de los ARNI respecto a los ARA-II en pacientes estabilizados con mejora de la IC

En la IC, mantener la actividad del péptido natriurético ha sido durante mucho tiempo un verdadero reto, y los ARNI supusieron un gran avance en 2014 para los casos de FE reducida^{2,18}. Sin embargo, el beneficio que aportan estos fármacos es menos evidente en la IC con una FE ligeramente reducida o conservada^{19,20}. Dado que los ARNI potencian la actividad del péptido natriurético al inhibir la neprilisina, su ventaja sobre otros

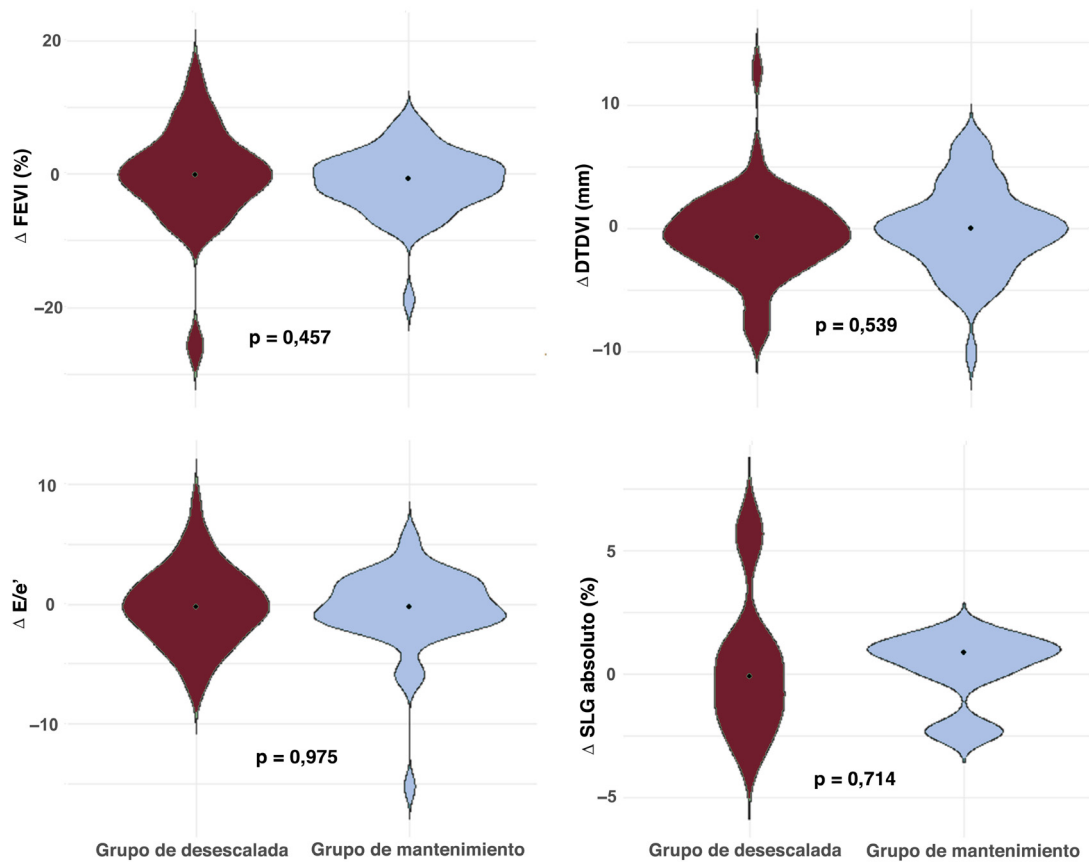


Figura 5. Comparación de los grupos en cuanto a los cambios en los parámetros ecocardiográficos. DTDVI: dimensión telediastólica ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLG: *strain* (deformación) longitudinal global.

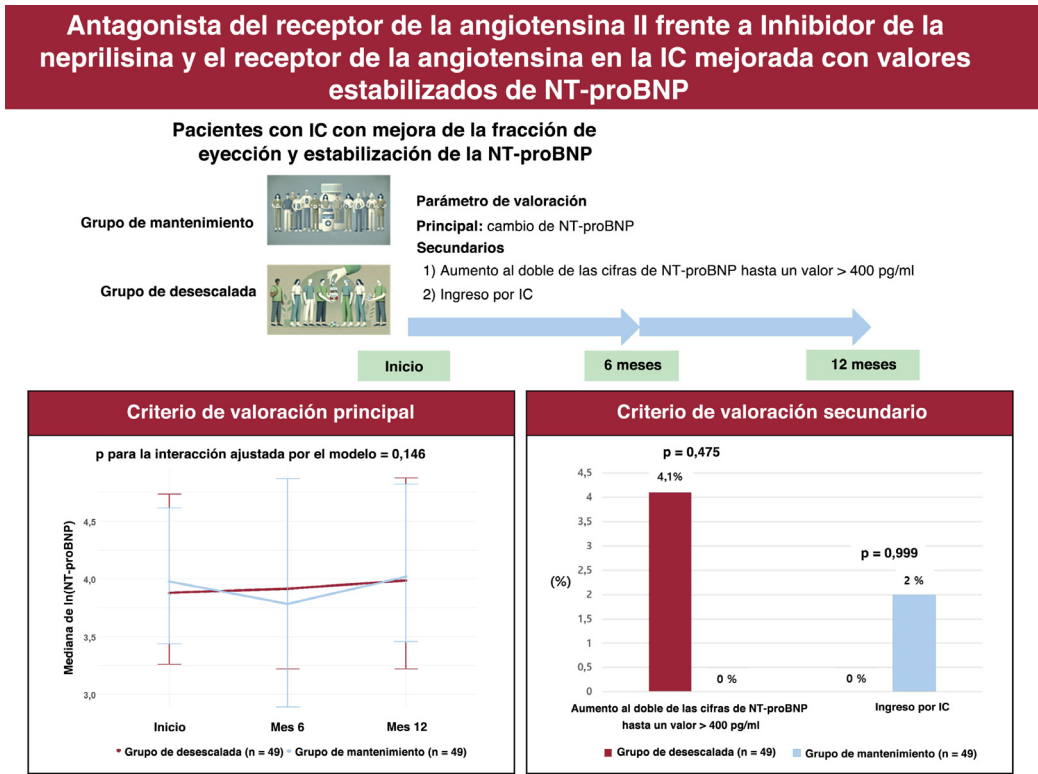


Figura 6. Figura central. Diseño del estudio y criterios principal y secundarios para la evaluación de los ARA-II en comparación con los ARNI en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mejorada y una NT-proBNP estabilizada. ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; ARNI: inhibidor de la neprilísina y el receptor de la angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ln: logaritmo natural; NT-proBNP: fracción aminoterminal del pro péptido natriurético cerebral tipo B; NYHA: *New York Heart Association*.

bloqueantes puede ser limitada en los casos de mejora de la IC con cifras de péptido normales. Además, dado que el remodelado inverso altera el intersticio miocárdico y múltiples características de estos pacientes difieren de las de los aquellos con una IC persistente, el hecho de considerar ambas situaciones como la misma entidad puede ser demasiado simplista^{21,22}. El presente estudio sugiere que el cambio a un ARA-II podría ser una opción viable cuando el mantenimiento de los ARNI resulta difícil, lo que indica una posible flexibilidad en el tratamiento de la IC que ha mejorado.

En estudios anteriores, a menudo se han identificado factores como la edad avanzada, la diabetes, el aumento del *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo y las dosis elevadas de diuréticos como factores de riesgo para la recaída de la IC^{5,21,23}. Sin embargo, en los análisis de subgrupos de este estudio, no se demostró claramente la superioridad del ARNI respecto al ARA-II en estos subgrupos. Esto podría deberse al hecho de que todos los pacientes de la presente cohorte recibían tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina o al tamaño relativamente pequeño de la muestra, que podría comportar posibles limitaciones estadísticas. Se necesitarán estudios prospectivos y aleatorizados con muestras más amplias para esclarecer estos resultados y proporcionar un conocimiento más definitivo.

Características de la cohorte y generalizabilidad de los resultados

Aunque este estudio se centró intencionadamente en una población bien estabilizada y con una mejora de la IC, la cohorte resultante estuvo formada por pacientes especialmente estables, relativamente jóvenes, con pocas comorbilidades, y que habían iniciado tempranamente y utilizado a largo plazo el tratamiento con ARNI (duración media de casi 2 años). Esto se ve respaldado además por el valor bajo de la mediana de concentración de NT-proBNP (~50 pg/ml). Por consiguiente, se recomienda precaución al extrapolar estos resultados a pacientes con cifras más elevadas de biomarcadores, síntomas persistentes o un tratamiento más breve con los ARNI.

Además, aunque la distribución no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, hubo una proporción numéricamente mayor de pacientes del grupo de desescalada en los que se había aplicado un tratamiento de resincronización cardiaca. Dado que un estudio piloto previo sugirió la no inferioridad de la retirada de la medicación para la IC en los pacientes que respondieron al tratamiento de resincronización cardiaca, es razonable plantear la hipótesis de que el tratamiento de resincronización cardiaca pueda haber contribuido al mantenimiento de la función cardiaca a pesar de la desescalada de los ARNI en algunos pacientes^{24,25}. Sin embargo, como se muestra en la [figura 3](#), el criterio de valoración principal no mostró diferencias en función de que se hubiera aplicado o no un tratamiento de resincronización cardiaca. Además, cuando se excluyó a los pacientes en los que se había utilizado un tratamiento de resincronización cardiaca, los valores de NT-proBNP observados en el seguimiento siguieron siendo comparables en ambos grupos ([tabla S3](#), [figura S4](#)). Estas observaciones sugieren que es poco probable que el tratamiento de resincronización cardiaca haya sesgado significativamente los resultados globales.

Limitaciones

A pesar de las conclusiones mencionadas anteriormente, este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, dado que se trata de un estudio realizado en un único centro, es posible que las características de los pacientes no sean representativas de la

población general con ICFEm. Además, todos los pacientes eran asiáticos, y se ha demostrado que la raza influye en la fisiopatología de la IC²⁶. En segundo lugar, es posible que el tamaño de la muestra haya sido insuficiente; sin embargo, tratándose de un estudio piloto, los resultados proporcionan una base para futuros ensayos. En tercer lugar, dado que el estudio se centró en pacientes con una ICFEm bien estabilizada, los resultados deben interpretarse con cautela cuando se aplican a la población general con IC. Además, la baja proporción de mujeres sugiere una posible infrarrepresentación de estas. En cuarto lugar, la duración del estudio fue relativamente corta, ya que abarcó tan solo un año. Dado que el ensayo TRED-HF mostró un riesgo de recaída a lo largo de 5 años, podría estar justificado un seguimiento más prolongado de esta cohorte²⁷. En quinto lugar, dado que este estudio fue de diseño abierto, no se pueden descartar posibles sesgos de procedimiento y detección. En sexto lugar, dado que no se trató de un ensayo plenamente aleatorizado, el uso de una tabla de asignación generada previamente en lugar de una asignación aleatoria en tiempo real puede suponer una limitación. En séptimo lugar, se trató a menos de la mitad de los pacientes con inhibidores de SGLT2, probablemente porque la mayoría se encontraban en la clase I de la NYHA y estos medicamentos para la IC con FE reducida no eran reembolsables en Corea durante el periodo de estudio.

A pesar de las limitaciones, este estudio reviste importancia por ser el primero en presentar una comparación entre fármacos en pacientes con ICFEm. Para generalizar los resultados de este estudio, se deberá realizar un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado más amplio, junto con la obtención de datos a largo plazo que abarquen más de un año.

CONCLUSIONES

En pacientes con ICFEm y unos valores estabilizados de NT-proBNP, no se observaron diferencias significativas en los cambios de NT-proBNP entre la continuación del tratamiento con ARNI y la desescalada a un ARA-II. Para confirmar este resultado, se tendrá que realizar un estudio multicéntrico más amplio.

FINANCIACIÓN

No se declara ninguna.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El comité de ética de investigación del *Samsung Medical Center* [IRB N.º 2020-08-082-018] aprobó este estudio, que se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Se siguieron las directrices SAGER por lo que respecta a las consideraciones de sexo o género.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Durante la preparación de este manuscrito, se utilizó IA generativa (ChatGPT, OpenAI) únicamente para perfeccionar la gramática. Los autores revisaron y editaron todo el contenido, y asumen la plena responsabilidad por la integridad del manuscrito.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. Bak: conceptualización, gestión de los datos, análisis formal y redacción (versión inicial). Y. Park: investigación, recursos y

validación. D. Kim: gestión de los datos y visualización. H. Shin: metodología e investigación. D. Hong: programa informático y análisis formal. J. Hoon Yang: supervisión y administración del proyecto. J.-O. Choi: conceptualización, supervisión y redacción (revisión y corrección).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

Se expresa un sincero agradecimiento a los generosos donantes del *Samsung Medical Center*, cuyo apoyo ha hecho posible esta investigación.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2025.11.017>.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La ICFEm se asocia a unos resultados favorables, pero la óptima estrategia farmacológica a largo plazo sigue siendo incierta. Las guías actuales recomiendan continuar con el tratamiento estándar para la IC, incluido el ARNI, incluso después de la recuperación de la fracción de eyección. Sin embargo, el alto coste y los datos limitados sobre la eficacia de los ARNI en pacientes con valores normalizados de NT-proBNP plantean dudas sobre su necesidad a largo plazo. Los estudios anteriores se han centrado principalmente en la retirada o continuación de la medicación sin comparar directamente las diferentes clases de fármacos.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es el primer estudio prospectivo en el que se compara la desescalada a un ARA-II con el mantenimiento de los ARNI en pacientes con ICFEm y unos valores estabilizados de NT-proBNP. El estudio no encontró diferencias significativas entre ambas estrategias en los cambios en los valores de NT-proBNP, las hospitalizaciones relacionadas con la IC o los criterios de valoración compuestos. Estos resultados sugieren que la desescalada a un ARA-II puede ser una opción viable en pacientes estabilizados, ya que brinda la posibilidad de un tratamiento más individualizado y con una relación coste-efectividad favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
3. Lee H-Y, Oh B-H. Paradigm shifts of heart failure therapy: do we need another paradigm? *Int J Heart Failure*. 2020;2:145.
4. Reis Filho JR, Cardoso JN, Cardoso CM, Pereira-Barretto AC. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104:502–506.
5. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393:61–73.
6. 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;42:3599–3726.
7. 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:e895–e1032.
8. Januzzi Jr 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*. 2019;322:1085–1095.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
10. Lang R, 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 Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:412.
11. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Burlington: Elsevier Science; 2013:19–74.
12. Chen Y, Qiu Z, Jiang J, et al. Outcomes of Spironolactone Withdrawal in Dilated Cardiomyopathy With Improved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:725399.
13. Packer M, Butler J, Zeller C, et al. Blinded Withdrawal of Long-Term Randomized Treatment With Empagliflozin or Placebo in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2023;148:1011–1022.
14. Vardeny O, Fang JC, Desai AS, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med*. 2022;28:2504–2511.
15. Volz S, Redfors B, Angeras O, et al. Long-term mortality in patients with ischaemic heart failure revascularized with coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention: insights from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2021;42:2657–2664.
16. Chang HY, Chen KC, Fong MC, et al. Recovery of left ventricular dysfunction after sacubitril/valsartan: predictors and management. *J Cardiol*. 2020;75:233–241.
17. Park Y, Bak M, Shin H, et al. Optimal Maintenance Strategy for Patients with Improved Left Ventricular Function Following Sacubitril/Valsartan Therapy. *Medicina*. 2025;61:1487.
18. Bozkurt B, Nair AP, Misra A, Scott CZ, Mahar JH, Fedson S. Neprilysin Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action Clinical Studies, and Unanswered Questions. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8:88–105.
19. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609–1620.
20. Gronda E, Vanoli E, Iacoviello M. The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22:L77–L81.
21. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:719–734.
22. Wilcox JE, Fonarow GC, Ardehali H, et al. Targeting the heart in heart failure: myocardial recovery in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC: Heart Failure*. 2015;3:661–669.
23. Esteves AF, Marinheiro R, Fonseca M, et al. Predictors of relapse after improved ejection fraction in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2020;41:991.
24. Nijst P, Martens P, Dauw J, et al. Withdrawal of Neurohumoral Blockade After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1426–1438.
25. Pastor-Perez FJ, Garrido-Bravo IP, Penafiel-Verdu P, et al. Withdrawal of drug therapy in responders to cardiac resynchronization therapy: rationale and design of the REMOVE trial. *Rev Esp Cardiol*. 2024;77:851–858.
26. Lewsey SC, Breathett K. Racial and ethnic disparities in heart failure: current state and future directions. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36:320–328.
27. Cheng L, Hammersley D, Ragavan A, et al. Long-term follow-up of the TRED-HF trial: Implications for therapy in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure remission. *Eur J Heart Fail*. 2025;27:113–123.