

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

PARADIGM-HF: Mortalidad y Morbilidad CV en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida, tratados con Sacubitril-Valsartán (80 mg + 320 mg/día) frente a Enalapril (20 mg/día), durante 27 meses.

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004.

Abreviaturas: **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efectos adversos; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **Hosp:** hospitalización **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **NYHA:** escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,99 (0,88-1,12), quiere decir RR 0,99 (**IC 95%**, 0,88-1,12).

INTRODUCCIÓN: La neprilisina es una endopetidasa que degrada: a) péptidos con acciones vasodilatadoras, como la bradiquinina, los péptidos natriuréticos, y la adrenomodulina; y b) péptidos con acciones vasoconstrictoras, como la angiotensina-II (hormona peptídica). La inhibición farmacológica de neprilisina, permitirá mayor presencia de todos esos péptidos, traduciéndose en vasodilatación (a expensas de la mayor presencia de bradiquinina, y de los péptidos natriuréticos), y en vasoconstricción (a expensas de la mayor presencia de angiotensina-II). Por estas razones, en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, se utilizó sacubitril, que es inhibidor de neprilisina, sumándolo a un IECA, porque los IECA han sido el tratamiento de elección en esa condición, en razón de que los IECA, inhiben la enzima que convierte la angiotensina-I en angiotensina-II, reduciendo con ello la presencia de angiotensina-II.

Es fácil adivinar que había que probar la combinación de sacubitril con los IECA, porque la menor presencia de angiotensina-2 debida a los IECA, compensa lo menos deseable de sacubitril, es decir, la vasoconstricción a expensas de la angiotensina-II. Sin embargo, en ensayos clínicos la combinación se asoció con angioedema severo. Tal efecto adverso podría intentar reducirse con un ARA-II, a pesar de que no eran el tratamiento de elección. Para averiguar esto se diseñó e implementó el PARADIGM-HF.

OBJETIVO: Determinar la utilidad de sacubitril-valsartán (80 mg + 320 mg/día) frente a enalapril (20 mg/día)¹ en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica clase II ó III de la NYHA, y fracción de eyección reducida, en la disminución de la mortalidad cardiovascular, recurrencia de insuficiencia cardíaca y angioedema.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS: Se evaluaron 8.399 pacientes (22% mujeres), de edad en el inicio 64 años (DE 11), con insuficiencia cardíaca crónica clase II ó III de la NYHA, con una FEVI promedio del 29%, que fueron seguidos durante una mediana de 27 meses. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

¹ Los 320 mg/día de valsartán no son equivalentes a los 20 mg/día de enalapril.

Dado que la verosimilitud de cada resultado está condicionado a la validez de la evidencia, nosotros la hemos graduado para todos los resultados obtenidos mediante un test basado en el sistema GRADE (**suplemento 2**).

Variables de resultados en salud experienciales²

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Nueva Fibrilación auricular**; 2) **Progresión a enfermedad renal terminal**.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de sacubitril-valsartán frente a enalapril en la incidencia de:

1. Mortalidad por causa CV: Hubo un 13,3% de eventos con sacubitril-valsartán frente a un 16,5% con enalapril; RR 0,81 (0,73-0,9); RAR 3,13% (1,6% a 4,65%); **NNT 32 (22 a 62) en 2,5 años**; La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 899 días (2,5 años) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 821 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **15 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 62 días de *tiempo en estatus de muerte CV*, y por tanto *sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 32, encontramos que, de cada 32 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de muerte CV durante los 2,5 años si los treinta y dos se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento de muerte a los 1,5 años si los treinta y dos se tratan con el control; **b)** 27 se mantienen sin muerte CV los 2,5 años tanto con intervención como con el control; y **c)** 4 tendrán el evento de muerte CV a los 1,1 años tanto con la intervención como con el control.

Al distribuirse el resultado de toda la cohorte por subgrupos de la escala NYHA en la Mortalidad CV se observó que: El efecto está representado en el “**subgrupo de clase I y II de la escala NYHA**”, con 343/3178 (10,8%) vs 495/3130 (15,8%) ($p < 0,001$), pero no en el “**subgrupo de clase III y IV NYHA**”, con 215/1002 (21,4%) vs 198/1076 (18,4%) ($p = 0,081$).

2. Mortalidad por cualquier causa: Hubo un 17% de eventos con sacubitril-valsartán frente a un 19,8% con enalapril; RR 0,86 (0,78-0,94); RAR 2,84% (1,19% a 4,5%); **NNT 35 (22 a 84) en 2,5 años**; La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 899 días (2,5 años) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 809 días de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **14 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)** gracias a la intervención; y **c)** 75 días de *tiempo en estatus de muerte*, y por tanto *sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 35, encontramos que, de

² Variable de resultado en salud experiencial: variable de resultado en salud cuya denominación es una inducción categórica que surge de un conjunto de experiencias naturales semejantes de falta de salud, que las personas identifican específicamente (es decir como una especie con significado que está separada y no se confunde con otra especie). Por ejemplo, “[Mortalidad CV u Hospitalización por insuficiencia cardíaca]” no puede ser percibida fenoménicamente como una experiencia inconfundible que los humanos sienten e interpretan con un significado de hechos históricos compartidos, sino como dos experiencias específicas distintas que no se confunden cuando se comunican entre humanos. Por eso a variables como ésta las categorizamos como variables de resultado en salud no experienciales.
<http://evalmed.es/2020/04/20/modulo-1-4-que-anade-grade/>

cada 35 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de muerte por cualquier causa durante los 2,5 años si los treinta y cinco se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento de muerte a los 2 años si los treinta y cinco se tratan con el control; **b)** 28 se mantienen sin muerte por cualquier causa los 2,5 años tanto con intervención como con el control; y **c)** 6 tendrán el evento de muerte por cualquier causa a los 1,3 años tanto con la intervención como con el control.

3. Hospitalización por insuficiencia cardíaca: Hubo un 12,8% de eventos con sacubitril-valsartán frente a un 15,6% con enalapril; RR 0,82 (0,74-0,91); RAR 2,8% (1,3% a 4,29%); **NNT 36 (23 a 77) en 2,5 años**; La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 899 días (2,5 años) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 812 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 16 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 70 días de *tiempo en estatus de hospitalización por insuficiencia cardíaca, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 33, encontramos que, de cada 33 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Hospitalización por insuficiencia cardíaca durante los 2,5 años si los treinta y tres se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 1 año si los treinta y tres se tratan con el control; **b)** 28 se mantienen sin evento los 2,5 años tanto con intervención como con el control; y **c)** 4 tendrán el evento tras 1 año tanto con la intervención como con el control.

Variables de resultados en salud NO experienciales

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de sacubitril-valsartán en **[Muerte CV u Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca]**, con un 21,8% frente a un 26,6% de primeros eventos; **NNT 23 (17 a 39) en 2,5 años**.

Al distribuirse el resultado de toda la cohorte por subgrupos de la escala NYHA se observa que: **a)** El efecto está representado en el “**subgrupo de clase I y II de la escala NYHA**”, con 11,1% vs 15,3% ($p < 0,001$), pero no en el “**subgrupo de clase III y IV NYHA**”, con 18,5% vs 16,5% ($p = 0,274$). **b)** El efecto está representado en el “**subgrupo de FEVI \leq 35%**”, con 21,8% vs 26,8% ($p < 0,001$), pero no en el “**subgrupo FEVI $>$ 35%**”, con 21,8% vs 24,1% ($p = 0,395$).

Efectos adversos (EA) registrados, no incluidos en las variables primarias ni secundarias

No se encontraron diferencias en: **a) Angioedema:** 0.45% vs 0,24%; **b) Creatinina sérica $>$ 2,5 mg/dL:** 3,3 vs 4,4%; **c) Potasio sérico $>$ 5,5 mmol/L (hiperpotasemia):** 16% vs 17%.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de sacubitril-valsartán en: **a) Potasio sérico $>$ 6 mmol/L (hiperpotasemia grave):** 4,6% vs 5,6%; **b) Tos:** 11,3% vs 14,3%.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de sacubitril-valsartán: **a) Hipotensión sintomática:** 14% vs 9%; **b) Hipotensión sintomática con PAS $<$ 90 mmHg:** 2,7% vs 1,4%.

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA registrado se ha atribuido a los tratamientos estudiados.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 64 años (DE 12) con insuficiencia cardíaca clase II ó III de la NYHA y FEVI 29,5% (DE 6).						
ECA PARADIGM-HF; mediana de seguimiento 27 meses	Valsartan-sacubitril, n= 4.187	Enalapril, n= 4.212	Medidas del efecto en 27 meses, calculadas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Mortalidad CV, Cohorte completa	558/4187 (13,33%)	693/4212 (16,45%)	0,81 (0,73-0,9)	3,13% (1,6% a 4,65%)	32 (22 a 62)	98,05%
<i>Mortalidad CV, SG NYHA I ó II</i>	343/3178 (10,79%)	495/3130 (15,81%)	0,68 (0,6-0,78)	5,02% (3,35% a 6,69%)	20 (15 a 30)	100%
<i>Mortalidad CV, SG NYHA III ó IV</i>	215/1002 (21,46%)	198/1076 (18,4%)	1,17 (0,98-1,39)	-3,06% (-6,49% a 0,39%)	-33 (258 a -15)	41,46%
Mortalidad por cualquier causa	711/4187 (16,98%)	835/4212 (19,82%)	0,86 (0,78-0,94)	2,84% (1,19% a 4,5%)	35 (22 a 84)	91,95%
Hospitalización por Insuf Cardíaca	537/4187 (12,83%)	658/4212 (15,62%)	0,82 (0,74-0,91)	2,8% (1,3% a 4,29%)	36 (23 a 77)	95,62%
Nueva Fibrilación auricular	84/4187 (2,01%)	83/4212 (1,97%)	1,02 (0,75-1,37)	-0,04% (-0,64% a 0,57%)	-2805 (176 a -157)	3,27%
Declinación de la función renal (*)	94/4187 (2,25%)	108/4212 (2,56%)	0,88 (0,67-1,15)	0,32% (-0,34% a 0,98%)	313 (102 a -292)	15,73%
[Mort CV u Hosp InsCard], Cohorte completa	914/4187 (21,83%)	1117/4212 (26,52%)	0,82 (0,76-0,89)	4,69% (2,86% a 6,52%)	21 (15 a 35)	99,89%
<i>[Mort CV u Hosp InsCard], SG NYHA I ó II</i>	352/3178 (11,08%)	480/3130 (15,34%)	0,72 (0,64-0,82)	4,26% (2,59% a 5,93%)	23 (17 a 39)	99,88%
<i>[Mort CV u Hosp InsCard], SG NYHA III ó IV</i>	184/1002 (18,36%)	178/1076 (16,54%)	1,11 (0,92-1,34)	-1,82% (-5,08% a 1,46%)	-55 (69 a -20)	19,31%
<i>[Mort CV u Hosp InsCard], SG FEVI ≤ 35%</i>	811/3715 (21,83%)	999/3722 (26,84%)	0,81 (0,75-0,88)	5,01% (3,07% a 6,96%)	20 (14 a 33)	99,89%
<i>[Mort CV u Hosp InsCard], SG FEVI > 35%</i>	103/472 (21,82%)	118/489 (24,13%)	0,9 (0,72-1,14)	2,31% (-2,99% a 7,64%)	43 (13 a -33)	13,36%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HR: hazard ratio; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RAR: reducción absoluta del riesgo; SG: subgrupo.

(*) Una declinación de la función renal se definió como enfermedad renal en etapa terminal o una disminución del 50% o más en la tasa de filtración glomerular estimada (FGe) desde el inicio, o una disminución en la FGe entre 30-60 ml por minuto por 1,73 m2.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
% de pacientes con evento en 27 meses por cada 100 tratados con:	
Sacubitril-Valsartán	Enalapril
13	16
11	16
20	20
17	20
13	16
2	2
2	2
22	27
11	15
17	17
22	27
23	23

Mortalidad por cualquier causa

Tabla t-1: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia" (tS) por las áreas bajo las curvas

En un área de: 2,46 años	Valsartan-sacubitril, n= 4.187	Enalapril, n= 4.212		
	Media t con Ev de mortalidad, años	Media t con Ev de mortalidad, años	Dif Medias = PtS, años	Dif Medias = PtS, días
Mortalidad por todas las causas	0,21	0,25	0,04	14,3

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

Los 3 tiempos biográficos	años		días
Resto de t sin éxito	0,21	8,4%	75
PtSLEv por la intervención	0,04	1,6%	14
tSLEv sin la intervención	2,21	90,0%	809
	2,46		899

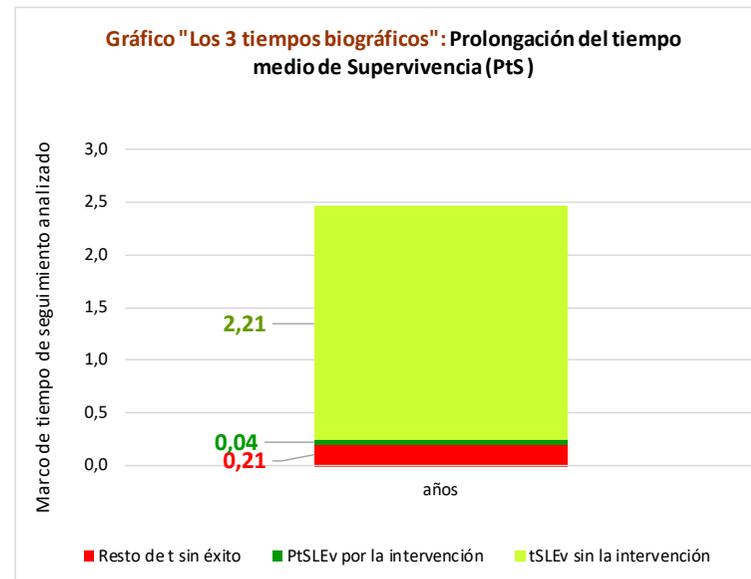
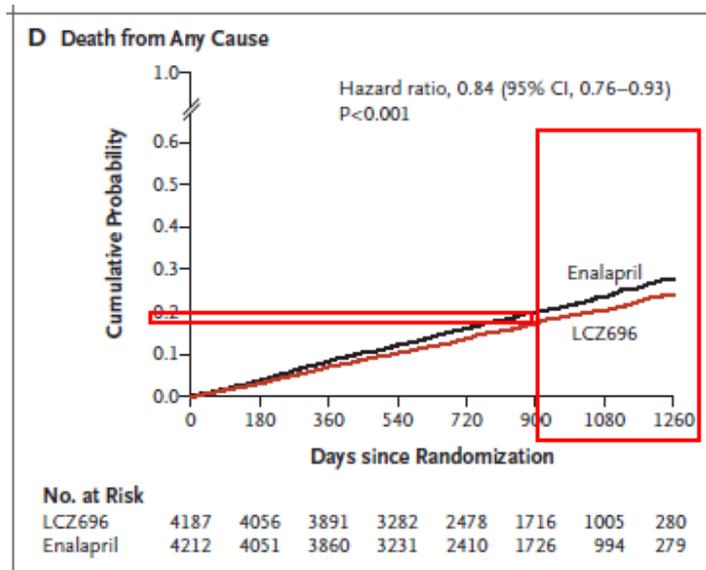


Gráfico g-1: Cruce de la PtS x Rg 1 en Mort

Los 3 destinos del NNT	35,0	6	1	28
Los 3 tiempos biográficos	años	años de los 35 del grupo Interv	años de los 35 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,21	7,2	8,6	
PtSLEv por la intervención	0,04			
tSLEv sin la intervención	2,21	79	78	
	2,46	86	86	
		71	69	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	7,5	8,6		

20140911-ECA Paradigm-HF 27m, ICC FEV
 McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J

Mortalidad por todas las causas

Valsartan-sacubitril, n= 4.187	1,33		
Enalapril, n= 4.212			
En 27 meses por RR			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
16,98%	19,82%	3%	35,2
destinos NNT	6,0	1,0	28,23

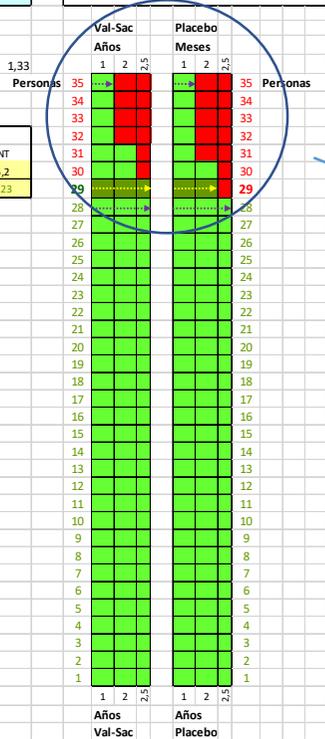


Gráfico g-1: Cruce de la PtS x Rg 1 en Mort

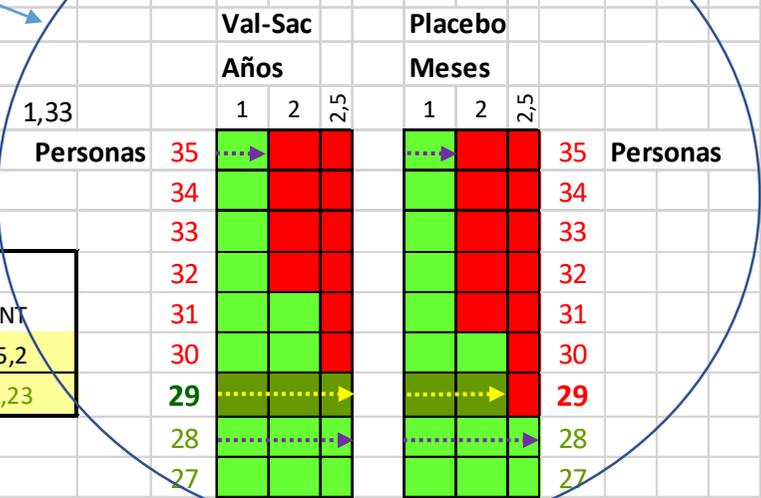
Los 3 destinos del NNT	35,0	6	1	28
Los 3 tiempos biográficos	años	años de los 35 del grupo Interv	años de los 35 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,21	7,2	8,6	
PtSLEv por la intervención	0,04			
tSLEv sin la intervención	2,21	79	78	
	2,46	86	86	
		71	69	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	7,5	8,6		

20140911-ECA Paradigm-HF 27m, ICC FEV
 McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J

Mortalidad por todas las causas

Valsartan-sacubitril, n= 4.187
 Enalapril, n= 4.212

En 27 meses por RR			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
16,98%	19,82%	3%	35,2
destinos NNT	6,0	1,0	28,23



NOTA:
 puede representarse llegando los 35 pacientes, a los 2,46 años

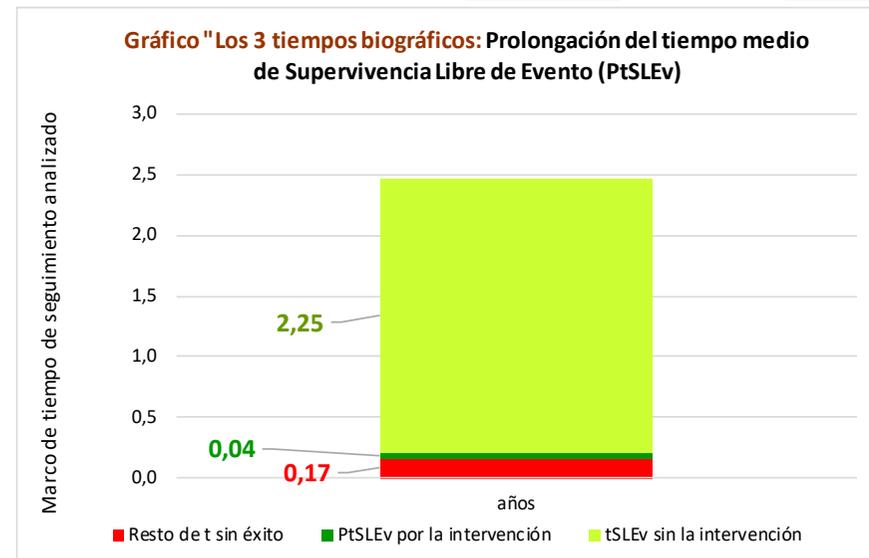
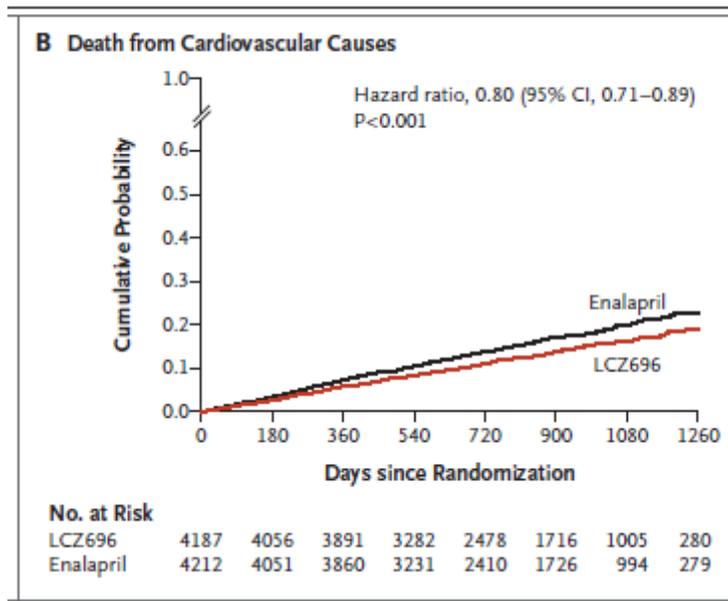
Mortalidad por causa CV

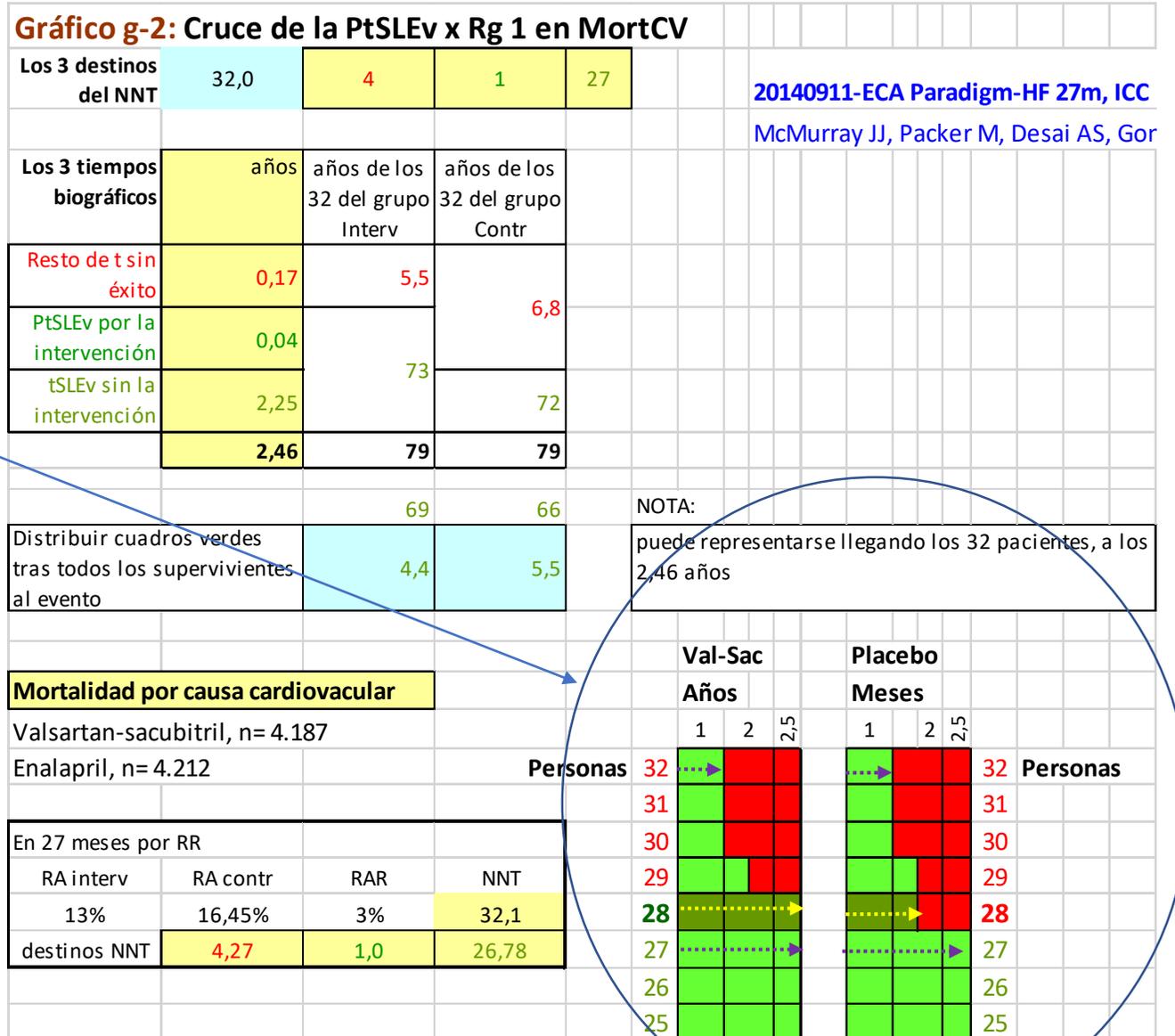
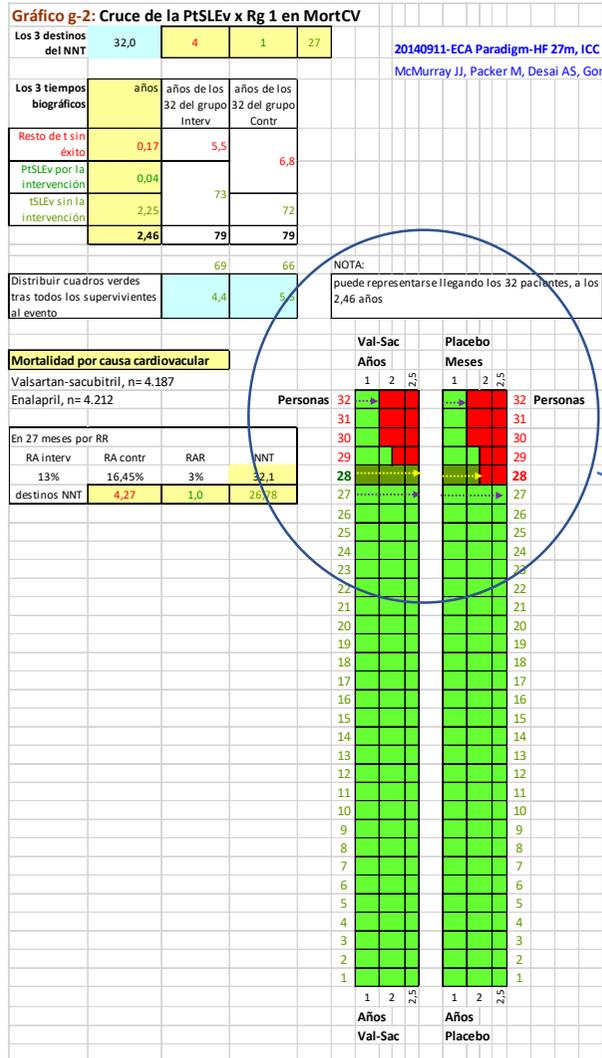
Tabla t-2: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas

En un área de: 2,46 años	Valsartan-sacubitril, n= 4.187	Enalapril, n= 4.212		
	Media t con Ev, años	Media t con Ev, años	Dif Medias = PtSLEv años	Dif Medias = PtSLEv, días
Mortalidad por causa cardiovascular	0,17	0,21	0,04	14,9

Abreviaturas: t con Ev: tiempo con evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

Los 3 tiempos biográficos	años		días
Resto de t sin éxito	0,2	7,0%	62
PtSLEv por la intervención	0,04	1,7%	15
tSLEv sin la intervención	2,2	91,4%	821
	2,5		899





Hospitalización por insuficiencia cardíaca

Tabla t-3: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas

En un área de: 2,46 años	Valsartan-sacubitril, n= 4.187	Enalapril, n= 4.212		
	Media t con Ev, años	Media t con Ev, años	Dif Medias = PtSEv, años	Dif Medias = PtSLEv, días
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	0,19	0,24	0,04	16,3

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

Los 3 tiempos biográficos	años		días
Resto de t sin éxito	0,19	7,8%	70
PtSLEv por la intervención	0,04	1,8%	16
tSLEv sin la intervención	2,22	90,4%	812
	2,46		899

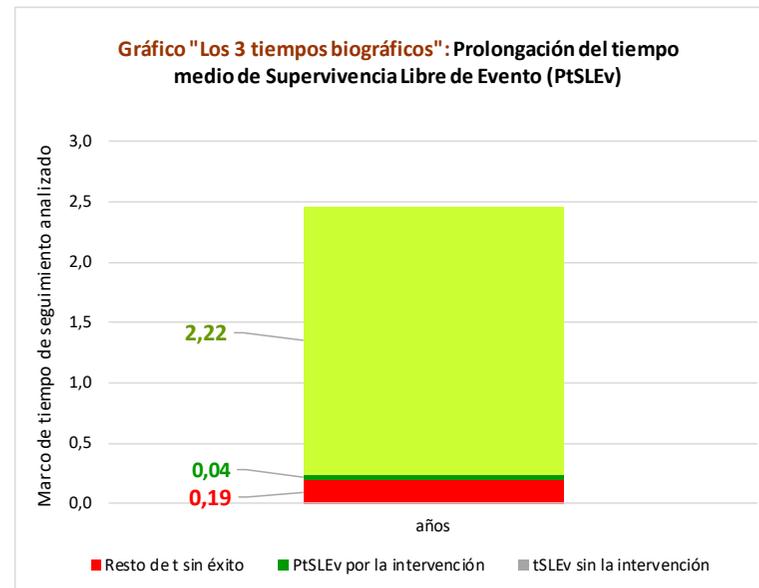
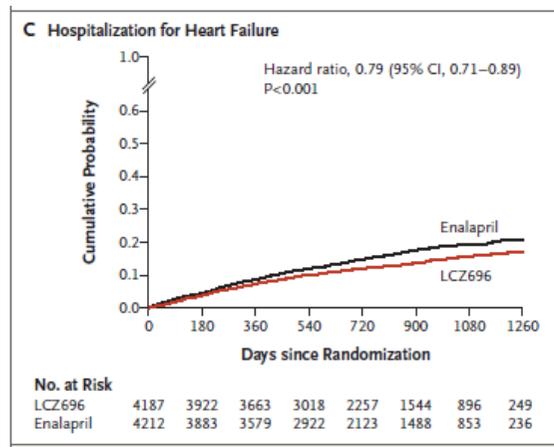


Gráfico g-3: Cruce de la PtSLEv x Rg 1 en InsCar

Los 3 destinos del NNT	33,0	4	1	28
20140911-ECA Paradigm-HF 27m, ICC FE McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong				
Los 3 tiempos biográficos	años	años de los 33 del grupo Interv	años de los 33 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,19	6,3	7,8	
PtSLEv por la intervención	0,04	75	73	
tSLEv sin la intervención	2,22			
	2,46	81	81	
		71	69	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	3,5	4,5		

NOTA: puede representarse llegando los 33 pacientes, a los 2,46 años

Hospitalización por insuficiencia cardíaca

Valsartan-sacubitril, n= 4.187
 Enalapril, n= 4.212

En 27 meses por RR			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
12,56%	15,62%	3%	32,7
destinos NNT	4,1	1,0	27,58

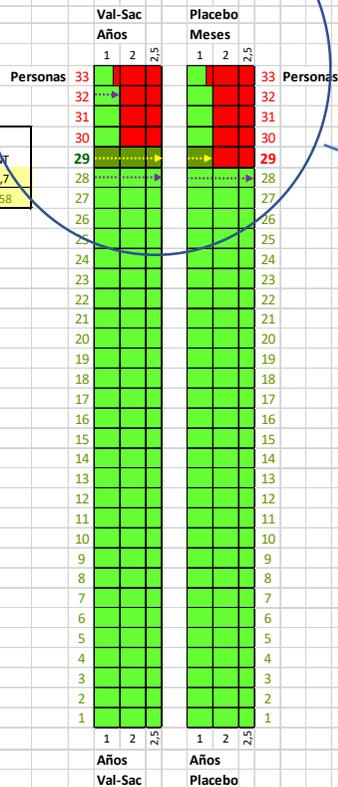


Gráfico g-3: Cruce de la PtSLEv x Rg 1 en InsCar

Los 3 destinos del NNT	33,0	4	1	28
20140911-ECA Paradigm-HF 27m, ICC FE McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong				
Los 3 tiempos biográficos	años	años de los 33 del grupo Interv	años de los 33 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,19	6,3	7,8	
PtSLEv por la intervención	0,04	75	73	
tSLEv sin la intervención	2,22			
	2,46	81	81	
		71	69	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	3,5	4,5		

NOTA: puede representarse llegando los 33 pacientes, a los 2,46 años

Hospitalización por insuficiencia cardíaca

Valsartan-sacubitril, n= 4.187
 Enalapril, n= 4.212

En 27 meses por RR			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
12,56%	15,62%	3%	32,7
destinos NNT	4,1	1,0	27,58

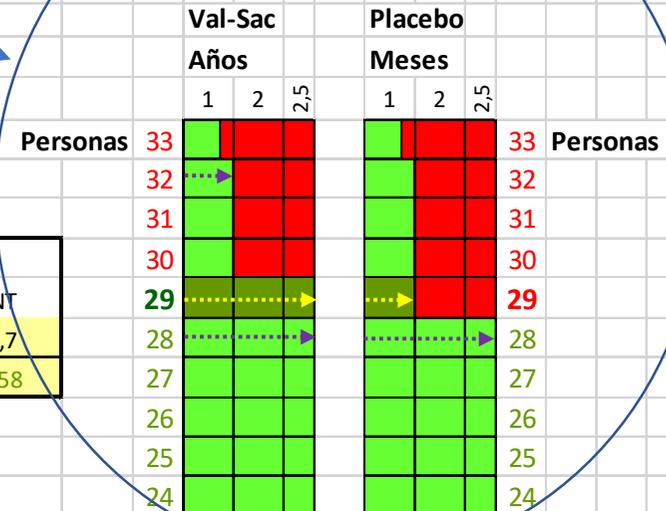


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES DESPUÉS DE LA ALEATORIZACIÓN, EN 27 MESES						
ECA PARADIGM-HF; mediana de seguimiento 27 meses	Valsartan-sacubitril, n= 4.187	Enalapril, n= 4.212	Medidas del efecto en 27 meses, calculadas por incidencias acumuladas			
	Nº eventos crudos (%)	Nº eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Abandonos por EA	448/4187 (10,7%)	518/4212 (12,3%)	0,87 (0,77-0,98)	1,6% (0,23% a 2,96%)	62 (34 a 426)	63,23%
Hipotensión sintomática	588/4187 (14,04%)	388/4212 (9,21%)	1,52 (1,35-1,72)	-4,83% (-6,2% a -3,46%)	-21 (-29 a -16)	100%
Hipotensión sintomática con PAS < 90 mmHg	112/4187 (2,67%)	59/4212 (1,4%)	1,91 (1,4-2,61)	-1,27% (-1,88% a -0,66%)	-78 (-153 a -53)	98,52%
Creatinina sérica ≥ 2,5 mg/dl	139/4187 (3,32%)	188/4212 (4,46%)	0,74 (0,6-0,92)	1,14% (0,31% a 1,97%)	87 (51 a 323)	77,31%
Creatinina sérica ≥ 3 mg/dl	63/4187 (1,5%)	83/4212 (1,97%)	0,76 (0,55-1,06)	0,47% (-0,1% a 1,03%)	215 (97 a -972)	37,20%
Potasio sérico ≥ 5,5 mmol/L (hiperpotasemia)	674/4187 (16,1%)	727/4212 (17,26%)	0,93 (0,85-1,03)	1,16% (-0,43% a 2,76%)	86 (36 a -232)	29,78%
Potasio sérico ≥ 6 mmol/L (hiperpotasemia grave)	181/4187 (4,32%)	236/4212 (5,6%)	0,77 (0,64-0,93)	1,28% (0,35% a 2,21%)	78 (45 a 289)	77,05%
Tos	474/4187 (11,32%)	601/4212 (14,27%)	0,79 (0,71-0,89)	2,95% (1,52% a 4,38%)	34 (23 a 66)	98,14%
Progresión a enfermedad renal terminal	8/4187 (0,19%)	16/4212 (0,38%)	0,5 (0,22-1,17)	0,19% (-0,07% a 0,42%)	530 (235 a -1524)	36,72%
Angioedema	19/4187 (0,45%)	10/4212 (0,24%)	1,91 (0,89-4,11)	-0,22% (-0,47% a 0,06%)	-462 (1675 a -211)	39,37%
SG Sin tratamiento o con tratamiento sólo de antihistamínicos	10/4187 (0,24%)	5/4212 (0,12%)	2,01 (0,69-5,88)	-0,12% (-0,31% a 0,09%)	-832 (1094 a -320)	25,58%
SG Tratamiento con catecolaminas o glucocorticoides sin hospitalización	6/4187 (0,14%)	4/4212 (0,09%)	1,51 (0,43-5,34)	-0,05% (-0,22% a 0,13%)	-2069 (767 a -462)	9,38%
SG Hospitalización sin compromiso de las vías aéreas	3/4187 (0,07%)	1/4212 (0,02%)	3,02 (0,31-29)	-0,05% (-0,17% a 0,09%)	-2087 (1084 a -594)	17,01%
SG Compromiso de las vías aéreas	0/4187 (0%)	0/4212 (0%)	-----	-----	-----	-----
Pérdidas de seguimiento	11/4187 (0,26%)	9/4212 (0,21%)	1,23 (0,51-2,96)	-0,05% (-0,27% a 0,18%)	-2039 (551 a -366)	6,70%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; SG: subgrupo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
% de pacientes con evento en 27 meses por cada 100 tratados con:	
Sacubitril-Valsartán	Enalapril
11	12
14	9
3	1
3	4
2	2
17	17
4	6
11	14
0,29	0,29
0,35	0,35
0,18	0,18
0,12	0,12
0,05	0,05
0,00	0,00
0,24	0,24