

MONOGRAFÍAS

Volumen 5, Número 2, Mayo 2017

Sacubitrilo/valsartán: un cambio de paradigma en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

COORDINADORES

Manuel Anguita Sánchez y Nicolás Manito Lorite

MONOGRAFÍAS

© Copyright 2017 Sociedad Española de Cardiología

Edita la Sociedad Española de Cardiología
Edición y Administración: Elsevier España, S.L.

Avda. Josep Tarradellas 20-30, 1.ª planta, 08029 Barcelona
Tel. 932 000 711

Zurbano, 76, planta 4.ª, 28010 Madrid
Tel. 914 021 212

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Monografías con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Cardiología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud

Impreso en España.

Depósito legal: B. 23053-2013

ISSN: 2340-7352

Papel ecológico libre de cloro.
Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

MONOGRAFÍAS

Volumen 5, Número 2, Mayo 2017

Sacubitrilo/valsartán: un cambio de paradigma en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Coordinadores: *Manuel Anguita Sánchez y Nicolás Manito Lorite*

Sumario

Introducción 1

Manuel Anguita Sánchez y Nicolás Manito Lorite

Nuevas vías en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina. Fundamentos y bases fisiológicas 3

Antoni Bayes-Genis

Sacubitrilo/valsartán: resumen de la evidencia científica 11

Manuel Anguita Sánchez, Francisco J. Hidalgo Lesmes, Francisco Carrasco Ávalos y Juan C. Castillo Domínguez

Contextos y perfiles clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: paciente de reciente diagnóstico 22

Domingo Marzal Martín

| | |
|---|-----------|
| Contextos y perfiles clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: paciente con insuficiencia cardíaca crónica y síntomas estables | 27 |
| <i>Josep Comín Colet</i> | |
| Contextos y perfiles clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: paciente con insuficiencia cardíaca crónica y empeoramiento de signos y síntomas | 33 |
| <i>Julio Núñez y Juan Ignacio Pérez Calvo</i> | |
| Contextos y perfiles clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: paciente con insuficiencia cardíaca crónica y descompensación reciente | 38 |
| <i>Domingo A. Pascual Figal y Jose L. Lambert Rodríguez</i> | |
| Contextos y perfiles clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Paciente con insuficiencia cardíaca crónica que acude a consulta tras el alta hospitalaria | 47 |
| <i>Ramón Bover Freire y Luis Manzano Espinosa</i> | |
| Manejo práctico del sacubitrilo/valsartán: indicaciones, pautas y control | 53 |
| <i>Nicolás Manito Lorite, José González Costello, Carles Díez López, Josep Roca Elias e Irene Tatjer Hernanz</i> | |
| Guía práctica del uso de Entresto® (sacubitrilo/valsartán) en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida | 68 |
| <i>José Manuel García Pinilla, Cristina Enjuanes Grau y Josep Comín Colet</i> | |

Esta monografía ha sido patrocinada por Novartis.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Introducción

Manuel Anguita Sánchez^{a,*} y Nicolás Manito Lorite^b

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^bUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

La insuficiencia cardíaca se ha convertido en uno de los grandes problemas de salud de nuestra sociedad en los últimos años. Distintos estudios señalan que su prevalencia y su incidencia están aumentando y afectan a más de 1 millón de personas en nuestro país. A pesar de los avances realizados en su diagnóstico y tratamiento, se mantienen unas tasas de mortalidad muy elevadas, tanto hospitalarias como a medio y largo plazo. Es la única enfermedad cardiovascular cuya tasa de hospitalizaciones está creciendo de manera muy marcada en España. La complejidad de su tratamiento también está aumentando, lo que, junto con su alta prevalencia y la diversidad de entornos en la que se trata (cardiología, medicina interna, atención primaria, urgencias), dificulta la correcta atención a los pacientes, que en muchos casos no reciben el tratamiento óptimo disponible y recomendado por las guías de práctica clínica. Además, el coste económico de la atención a estos pacientes es muy elevado y está en continuo aumento. Por todo ello, y afortunadamente, no es de extrañar que, junto con el desarrollo de nuevas formas de gestión y organización de la atención a los pacientes en forma de programas y unidades de insuficiencia cardíaca, se dedique cada vez más recursos a la investigación en este campo, con el objetivo de encontrar nuevos tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, que contribuyan a mejorar el pronóstico, reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

En esta monografía se presentan los resultados obtenidos con un nuevo fármaco, el sacubitrilo/valsartán, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida, derivados del estudio PARADIGM-HF. Este fármaco aborda una nueva vía fisiopatológica, como es la de los péptidos natriuréticos y su utilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los fármacos disponibles hasta ahora solo actúan modulando la hiperactividad simpática (bloqueadores beta) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor de la angiotensina II y antagonistas del receptor de mineralocorticoides), además de una nueva vía no neurohumoral, como la reducción de la frecuencia cardíaca actuando en el nódulo sinusal mediante la ivabradina. El sacubitrilo/valsartán añade a su efecto antagonista del receptor de la angiotensina II producido por el valsartán, un aumento de péptidos natriuréticos conseguido por la inhibición de la neprilisina, una enzima que degrada estos péptidos. Puesto que uno de los efectos de los péptidos natriuréticos es la vasodilatación y la natriuresis, una hipótesis razonable es que esta estrategia sería beneficiosa para los pacientes con insuficiencia cardíaca. Y esto se demostró de manera marcada, significativa y evidente en el estudio PARADIGM-HF en comparación con un IECA como el enalapril, lo que ha hecho que este fármaco haya sido aprobado por las agencias americana y europea del medicamento y ya esté disponible para su aplicación práctica en nuestros pacientes. En la guía de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología 2016, recientemente publicada, ya se incorpora el sacubitrilo/valsartán al algoritmo terapéutico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en sustitución de los IECA, con una recomendación de clase I B.

En esta monografía se repasan los fundamentos farmacológicos y fisiopatológicos de esta nueva vía terapéutica (inhibición de la neprilisina) y las evidencias derivadas de los resultados del

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m.anguita.sanchez@hotmail.com (M. Anguita Sánchez).

estudio PARADIGM-HF y sus numerosos subanálisis. Pero se ha pretendido dar una visión eminentemente práctica sobre el tema, que ayude a todos los médicos que tratan a estos pacientes a usar correctamente el fármaco en casos concretos, ya que la introducción de un nuevo medicamento siempre supone un desafío y plantea numerosas preguntas y dudas. Por ello, la mayor parte de la monografía se dedica, de la mano de grandes expertos en insuficiencia cardiaca, tanto cardiólogos como internistas, a discutir cómo es el uso práctico del sacubitrilo/valsartán (indicaciones, pautas, monitorización y seguimiento) y a plantear qué perfiles concretos de pacientes se pueden beneficiar prioritariamente de su prescripción: pacientes con diagnóstico reciente de insuficiencia cardiaca, enfermos crónicos estables o que empeoran y se han descompensado, pacientes que sufrieron un episodio de descompensación grave que precisó ingreso hospitalario o aquellos que se encuentran en la fase más vulnerable de su curso evolutivo, que es la transición entre el alta tras un ingreso y la consulta ambulatoria. Estamos seguros de que tras leer esta monografía todos habremos aprendido lo necesario para ofrecer con seguridad y garantías este nuevo tratamiento a nuestros pacientes, lo que redundará en una mejora de su pronóstico y su calidad de vida.

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

Nuevas vías en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina. Fundamentos y bases fisiológicas

Antoni Bayes-Genis*

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

■ Introducción

La insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (IC-FER) tiene altas prevalencia y morbimortalidad a pesar de los tratamientos con fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y antagonistas adrenérgicos¹. En los últimos años se ha profundizado y avanzado en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la IC-FER (también denominada insuficiencia cardiaca sistólica), lo que ha facilitado la investigación de nuevos fármacos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas para disminuir la alta mortalidad de la IC-FER y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, se han desarrollado e incorporado los inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA) a las estrategias terapéuticas para la IC-FER².

■ Insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida: fisiopatología

En la IC-FER se produce una disminución de la capacidad contráctil del corazón, lo que conduce a una incapacidad de este a la hora de mantener un gasto cardiaco suficiente para conseguir la adecuada perfusión de los diferentes órganos y tejidos. Para mantener un gasto cardiaco adecuado, se dispone de 2 sistemas neurohormonales, pero su activación mantenida, junto con la mayor degradación de los componentes del sistema contrarregulador, tiene efectos cardiovascularmente nocivos, todo lo cual resulta en un cambio en la arquitectura cardiaca, encabezado por un remodelado inadecuado del ventrículo izquierdo, que conduce a la progresión de la enfermedad^{3,4}.

■ Mecanismos neurohormonales

En respuesta a la reducción de la función sistólica en la IC-FER se activa una serie de mecanismos compensadores que inicialmente intentan mantener la homeostasis cardiovascular. Estos mecanismos compensadores son la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina⁵. Ambos sistemas se encargan de mantener el gasto cardiaco adecuado mediante una mayor retención de sal y agua, la vasoconstricción arterial periférica y el aumento de la contractilidad, pero su activación mantenida tiene efectos perjudiciales que a largo plazo ocasionan la progresión de la enfermedad.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayes-Genis).

La activación continua del sistema nervioso simpático causa en el corazón un aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica y vasoconstricción arterial periférica. En los riñones, el aumento de la activación simpática produce vasoconstricción arterial y venosa, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumento de la retención de sal y agua y disminución de la respuesta a los factores natriuréticos. En el sistema periférico, induce vasoconstricción e hipertrofia. La utilización de antagonistas adrenérgicos en pacientes con IC-FE bloquea los efectos negativos de la activación continua del sistema nervioso simpático⁶.

La estimulación continua del SRAA causa vasoconstricción, proliferación del músculo liso vascular, disfunción endotelial, inflamación y fibrosis, lo cual contribuye al aumento de la rigidez ventricular⁷⁻⁹. El bloqueo del SRAA es el eje del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC). Tanto los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de la aldosterona actúan bloqueando la activación persistente del SRAA en diferentes lugares¹.

Por otra parte, en paralelo, para compensar los efectos perjudiciales de las neurohormonas vasoconstrictoras, se activa el sistema de los péptidos natriuréticos, que actúa como un sistema neurohormonal contrarregulador; son las únicas neurohormonas de perfil favorable en la IC¹⁰. Los péptidos natriuréticos constituyen un sistema neurohormonal con potente actividad natriurética, vasodilatadora, antiproliferativa y antihipertrófica. Por otro lado, tienen una importante actividad inhibidora del SRAA y del sistema nervioso simpático (figura 1).

Un elemento fundamental de este sistema de péptidos natriuréticos es la neprilisina, una endopeptidasa que es el principal mecanismo de la degradación enzimática de los péptidos

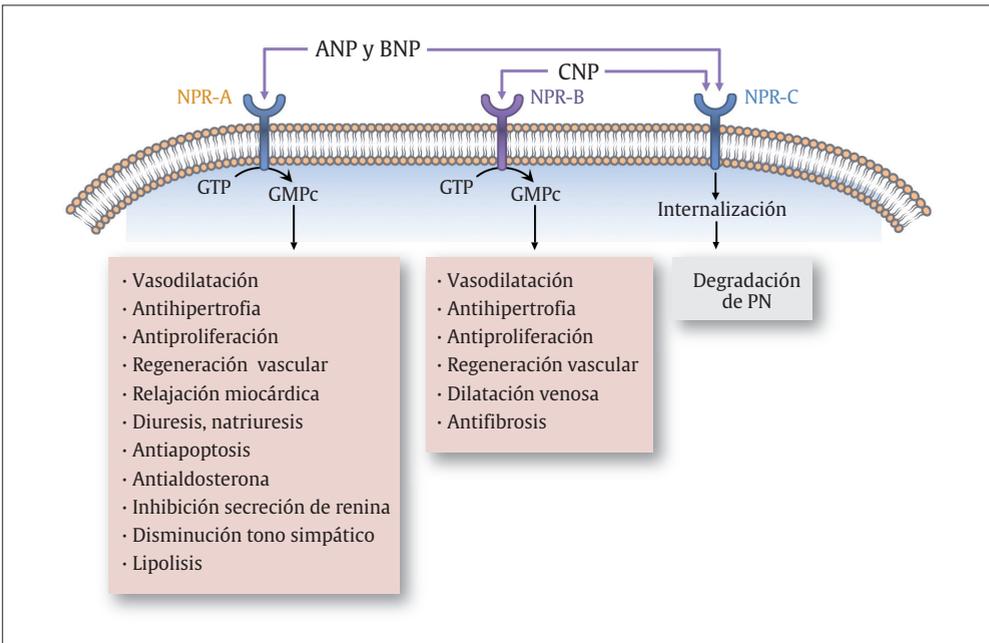


Figura 1 Esquema de las acciones de los péptidos natriuréticos en sus receptores. ANP: péptido natriurético auricular; BNP: péptido natriurético cerebral; CNP: péptido natriurético tipo C; GMPc: guanosina monofosfato cíclico; GTP: guanosina trifosfato; NPR-A: receptor A del péptido natriurético; NPR-B: receptor B del péptido natriurético; NPR-C: receptor C del péptido natriurético; PN: péptido natriurético.

natriuréticos. La inhibición de la neprilisina se ha convertido en el centro del desarrollo de nuevos tratamientos para la IC-FER¹¹.

■ Neprilisina

La neprilisina es una endopeptidasa neutra que fragmenta los péptidos vasoactivos en el sistema cardiovascular. Algunos de estos péptidos poseen efectos vasodilatadores (como los péptidos natriuréticos, la adrenomodulina y la bradicinina), y otros efectos vasoconstrictores (angiotensinas I y II y endotelina-1, entre otros). No obstante, la neprilisina muestra diversas afinidades relativas a diferentes sustratos; la máxima afinidad es la que tiene por el péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético de tipo C (CNP) y las angiotensinas I y II, y su mínima afinidad, por el péptido natriurético cerebral (BNP), la endotelina-1 y la bradicinina¹². Por todas estas acciones, se considera que la neprilisina es una diana terapéutica de gran importancia para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la IC.

■ Péptidos natriuréticos

El ANP se produce principalmente en las aurículas cardiacas. Múltiples hormonas y neurotransmisores, como la endotelina, la vasopresina y las catecolaminas, estimulan directamente su secreción. El estímulo principal para su producción es el aumento de la tensión de la pared auricular secundario al aumento del volumen intravascular¹³⁻¹⁶.

El BNP está presente en el cerebro humano (de ahí su denominación), pero su presencia es mayor en los ventrículos cardiacos (fundamentalmente el ventrículo izquierdo) y las aurículas^{13,14}. La molécula se sintetiza como una preprohormona (pre-proBNP) que, mediante la escisión de un péptido señal, se convierte en prohormona (proBNP), y posteriormente la mayor parte del proBNP se escinde dentro de las células o durante su secreción a la circulación para dar lugar a la porción aminoterminal del proBNP (NT-proBNP) y el BNP. Por lo tanto, en la circulación se encuentran 3 formas mayoritarias de BNP: NT-proBNP, BNP y proBNP. La producción de BNP está regulada por el aumento de tensión en los cardiomiocitos y por el daño miocárdico. En la práctica la IC es la principal causa de aumento de las concentraciones de BNP circulante. El aclaramiento de BNP circulante se produce de forma activa por su unión al receptor tipo C (NPR-C) y por acción de la neprilisina. La neprilisina es una endopeptidasa neutra de membrana que degrada la estructura de BNP, proBNP y pre-proBNP, pero no la de NT-proBNP. La NT-proBNP es un indicador indirecto de la activación neurohormonal y de la liberación del péptido natriurético en pacientes con IC¹⁷. El hecho de que la neprilisina no degrade la NT-proBNP es de gran utilidad clínica, al permitir la utilización de la determinación de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP como biomarcador de la IC en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA)^{18,19}.

Por su parte, CNP se produce en el endotelio vascular y tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos en el músculo liso vascular. Tiene una acción local en los vasos sanguíneos y el interior de los órganos donde se produce¹³⁻¹⁵.

Los péptidos natriuréticos ejercen su acción mediante la activación de los receptores presentes en las membranas celulares que están acoplados a una guanililciclasa, lo que da como resultado un aumento de las concentraciones de un segundo mensajero, el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Al receptor A del péptido natriurético (NPR-A) se unen de forma preferente el ANP y el BNP, y al receptor B del péptido natriurético (NPR-B) se une preferentemente el CNP. El receptor C del péptido natriurético (NPR-C) no está ligado a GMPc y sirve de receptor de eliminación para los péptidos natriuréticos^{17,20}.

Los péptidos natriuréticos promueven la natriuresis/diuresis, disminuyen la resistencia vascular e inhiben el SRAA, la vasopresina, las citocinas y la endotelina, y disminuyen el tono simpático. Además, los péptidos natriuréticos poseen efectos antiinflamatorios y antiproliferativos en el

miocardio que podrían reducir o incluso prevenir la remodelación cardiaca. Por lo tanto, impedir su degradación es de gran importancia para evitar la progresión de la IC-FEr¹³⁻¹⁵.

■ Adrenomodulina

La adrenomodulina produce vasodilatación, hipotensión, natriuresis e inhibición de la aldosterona. Al inhibir la neprilisina, las concentraciones de adrenomodulina aumentan, con lo cual mejoran los síntomas de la IC. Además, la adrenomodulina tiene efectos antihipertróficos y anti-fibróticos que enlentecen la progresión de la IC^{21,22}.

■ Bradicinina

La bradicinina produce vasodilatación, lusitropismo, protección de las células endoteliales y retardo en el envejecimiento precoz de los cardiomiocitos; en consecuencia, enlentece la progresión de la IC. El bloqueo de la degradación de la bradicinina es en cierta medida la causa de la eficacia de los IECA, pero se ha observado que la acumulación excesiva de bradicinina puede ocasionar angioedema por aumento de la permeabilidad vascular²¹.

■ Inhibición de la neprilisina

No cabe duda de los efectos favorables de los péptidos natriuréticos en la IC-FEr; por ello, la investigación para el desarrollo de nuevos tratamientos se ha orientado hacia el aumento de sus concentraciones inhibiendo la neprilisina para impedir su metabolización. El primer fármaco inhibidor de la neprilisina fue el candoxatril, que aumentaba la concentración de ANP y disminuía la aldosterona, pero aumentaba la angiotensina II al inhibirse su degradación, con las consecuencias negativas de ese aumento (vasoconstricción, hipertrofia vascular y cardiaca, fibrosis, mayor retención de sodio y agua, aumento del tono simpático)^{2,8,21}. Para contrarrestar el aumento de la angiotensina II que aparecía con el candoxatril y evitar así estos efectos no deseados, se desarrolló

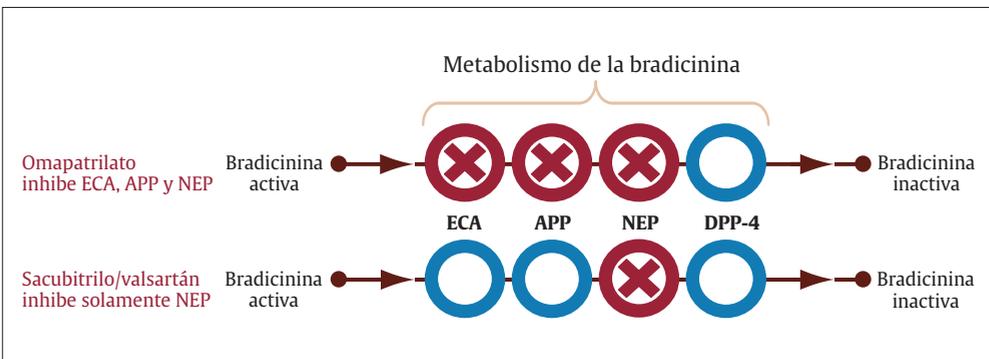


Figura 2 Degradación de la bradicinina e inhibición de la neprilisina. La degradación de la bradicinina requiere la participación de 4 enzimas: enzima de conversión de la angiotensina (ECA), aminopeptidasa P (APP), neprilisina (NEP) y dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). El omapatrilato era un fármaco que combinaba la inhibición de la ECA y de la NEP, además de tener actividad inhibitoria de la APP. Al bloquear 3 de las 4 enzimas degradadoras de la bradicinina, se observó un aumento alarmante de los casos de angioedema que limitaron su posterior desarrollo clínico. El sacubitrilo/valsartán (LCZ696) únicamente inhibe 1 de las 4 enzimas de la degradación de la bradicinina (la NEP), y no ha mostrado ningún cambio significativo en la aparición de angioedema respecto a un inhibidor de la ECA.

un nuevo grupo de fármacos inhibidores duales de la enzima de conversión de la angiotensina y la neprilisina. El omapatrilato pertenece a este grupo y mostró unos interesantes resultados de eficacia, aunque su administración se asoció a una alta incidencia de angioedema, probablemente en relación con el aumento de bradicininas debido a la inhibición simultánea de varias enzimas que participan en su degradación (enzima de conversión de la angiotensina, la aminopeptidasa-P y, en menor medida, la neprilisina)² (figura 2). Con la evidencia científica disponible, se hizo necesario combinar inhibidores de la neprilisina y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), que además tienen menos interferencia con el metabolismo de las bradicininas, con lo cual disminuye el riesgo de angioedema. Con base en esto, se ha desarrollado un nuevo grupo de fármacos inhibidores duales de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina (INRA) —al cual pertenece el sacubitrilo/valsartán— que combina los efectos beneficiosos de ambos sistemas neurohormonales y un menor riesgo de angioedema²³.

■ Inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina

El sacubitrilo/valsartán (LCZ696) es el primer fármaco de este grupo y presenta un mecanismo de acción dual que inhibe la neprilisina y bloquea el receptor de la angiotensina. Tiene 2 principios activos: sacubitrilo, un profármaco de LBQ657 que inhibe la neprilisina, y valsartán, que bloquea el receptor 1 de la angiotensina II^{20,21} (figura 3).

Como ya se ha explicado, mediante la inhibición de la neprilisina se consigue un aumento de los péptidos natriuréticos, que ejercen su acción mediante la activación de los receptores presentes en las membranas celulares que están acoplados a una guanilciclasa, lo que da como resultado un aumento de las concentraciones del segundo mensajero, GMPc, que produce vasodilatación, natriuresis y diuresis, el aumento de la tasa de filtrado glomerular y el flujo san-

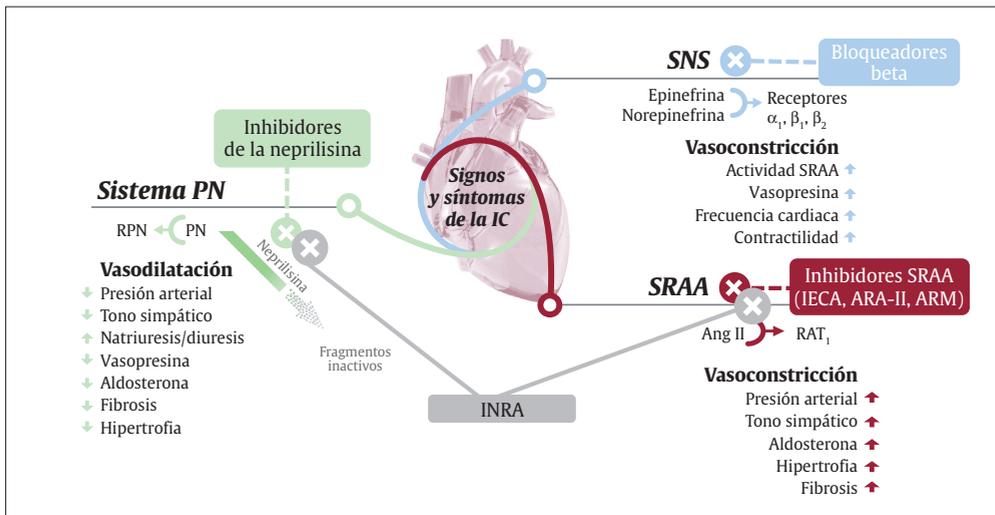


Figura 3 Estrategias terapéuticas para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Mecanismo de acción de los inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina. Ang II: angiotensina II; ARA-II: antagonistas del receptor 1 de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; PN: péptidos natriuréticos; RAT₁: receptor de la angiotensina 1; RPN: receptor de péptidos natriuréticos; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

guíneo renal, la inhibición de la liberación de renina y aldosterona, la reducción de la actividad simpática y efectos antihipertróficos y antifibróticos. El valsartán, por otro lado, inhibe los efectos perjudiciales de la angiotensina II en los sistemas cardiovascular y renal mediante el bloqueo selectivo del receptor AT1, además de inhibir la liberación de aldosterona dependiente de la angiotensina II, lo cual evitará la activación persistente del SRAA que resultaría en vasoconstricción, retención de sodio renal y fluidos, activación de la proliferación tisular y el consiguiente remodelado cardiovascular inadecuado^{19,24}.

■ Evidencia clínica del sacubitrilo/valsartán en insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida

El estudio PARADIGM-HF es el ensayo clínico pivotal en el que se basó mayormente la autorización del sacubitrilo/valsartán para su utilización en el tratamiento de la IC-FEr. Se trata de un ensayo de fase III, multinacional y a doble ciego, en el que se aleatorizó a 8.442 pacientes para comparar sacubitrilo/valsartán frente a enalapril en pacientes adultos con IC crónica (clase funcional de la *New York Heart Association* [NYHA] II-IV) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida ($\leq 40\%$; más tarde se modificó para utilizar el criterio de FEVI $\leq 35\%$), añadidos a otros tratamientos para la IC^{12,19}. El objetivo principal era la combinación de los eventos muerte de causa cardiovascular o primera hospitalización por IC. El sacubitrilo/valsartán fue superior al enalapril en reducir el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (el 21,8 frente al 26,5%). El sacubitrilo/valsartán mejoró la supervivencia, con una significativa reducción de la mortalidad del 2,8% (sacubitrilo/valsartán frente a enalapril, el 16,98 frente al 19,8%)²⁵. El ensayo se interrumpió prematuramente, según reglas predefinidas, tras una mediana de seguimiento de 27 meses, debido a que se había superado sobradamente el límite para un claro beneficio del sacubitrilo/valsartán respecto al enalapril (tabla).

En cuanto a la seguridad, el sacubitrilo/valsartán fue bien tolerado en este estudio, y cabe destacar que no se observaron diferencias significativas en la incidencia de angioedema respecto a enalapril²⁵. Se debe tener en cuenta que el sacubitrilo/valsartán se comparó con una dosis de

Tabla Evidencia clínica del sacubitrilo/valsartán: ensayo clínico PARADIGM-HF

| | Sacubitrilo/valsartán (n = 4.187)* | Enalapril (n = 4.212)* | HR (IC95%) | RR (%) | p |
|--|---------------------------------------|------------------------|------------------|--------|-----------|
| Objetivo principal combinado (muerte CV y hospitalización por IC) | 914 (21,83) | 1.117 (26,52) | 0,80 (0,73-0,87) | 20 | 0,0000002 |
| <i>Componentes individuales del objetivo principal</i> | | | | | |
| Muerte CV | 558 (13,33) | 693 (16,45) | 0,80 (0,71-0,89) | 20 | 0,000004 |
| Primera hospitalización por IC | 537 (12,83) | 658 (15,62) | 0,79 (0,71-0,89) | 21 | 0,000004 |
| <i>Objetivo secundario</i> | | | | | |
| Mortalidad por cualquier causa | 711 (16,98) | 835 (19,82) | 0,84 (0,76-0,93) | 16 | 0,0005 |

CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: reducción del riesgo.
*Grupo completo de análisis.

enalapril con la que se había demostrado disminución de la mortalidad respecto a placebo en pacientes con IC; además, el estudio se realizó en pacientes que recibían tratamiento óptimo para la IC (IECA o ARA-II, bloqueadores beta y antagonistas de la aldosterona) y el beneficio se mostró constante en todos los subgrupos².

■ Conclusiones

La IC-FER sigue teniendo una alta morbimortalidad a pesar de los tratamientos actuales basados en IECA, inhibidores del SRAA y bloqueadores beta. Los INRA presentan una acción dual: por una parte, la acción inhibitoria de la neprilisina produce un aumento de la concentración plasmática de los péptidos natriuréticos que favorece los efectos beneficiosos cardiovasculares (vasodilatación, natriuresis/diuresis, antiproliferación y disminución del tono simpático y del SRAA); por otra parte, mediante el bloqueo selectivo del receptor AT1 se inhiben los efectos perjudiciales de la angiotensina II en los sistemas cardiovascular y renal, además de inhibirse la liberación de la aldosterona dependiente de la angiotensina II. Sacubitrilo/valsartán es el primer fármaco de este grupo autorizado para su utilización en el tratamiento de la IC-FER con base en el ensayo clínico pivotal PARADIGM-HF, en el que se demostró una llamativa reducción de la mortalidad respecto a enalapril y un perfil de seguridad adecuado. La evidencia clínica disponible muestra que los INRA suponen un gran avance en la terapéutica de la IC-FER, y su incorporación a los protocolos de tratamiento de esta enfermedad implicará un revolucionario cambio en el pronóstico y la evolución clínica de los pacientes que la padecen.

■ Conflicto de intereses

ABG ha solicitado una patente para sNEP como biomarcador pronóstico, que está pendiente de aprobación. ABG ha dado conferencias y ha participado en Consejos Asesores de Novartis.

■ Bibliografía

1. Casado Cerrada J, Gómez del Olmo V, Manzano L. Actualización en las estrategias terapéuticas de la insuficiencia cardiaca crónica. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:545-550.
2. Galve E, Casas-Masnou G, García-Dorado D. Cambiando el paradigma: valsartán-inhibidor de la neprilisina, nuevo fármaco dual para la hipertensión y la insuficiencia cardiaca. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2015;32:1-5.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-1847.
4. Mann DL. Enfermedades del corazón: Insuficiencia cardiaca y *cor pulmonale*. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 17.^a ed. México: McGraw-Hill/Interamericana de México; 2012. p. 1443-1455.
5. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-328.
6. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21:365-371.
7. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1984;101:370-377.
8. Von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, et al. Renin-angiotension blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:594-605.
9. Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA. Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:621-636.
10. Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2010;16:4080-4088.
11. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013;34:886-893.
12. Bayes-Genis A, Lupon J. Neprilysin: indications, expectations, and challenges. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:647-649.
13. Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, et al. Regulator of G-protein signaling subtype 4 mediates antihypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart. *Circulation*. 2008;117:2329-2339.

14. Horio T, Tokudome T, Maki T, et al. Gene expression, secretion, and autocrine action of C-type natriuretic peptide in cultured adult rat cardiac fibroblasts. *Endocrinology*. 2003;144:2279-2284.
15. Fujita S, Shimojo N, Terasaki F, et al. Atrial natriuretic peptide exerts protective action against angiotensin II-induced cardiac remodeling by attenuating inflammation via endothelin-1/endothelin receptor A cascade. *Heart Vessels*. 2013;28:646-657.
16. Hobbs A, Foster P, Prescott C, Scotland R, Ahluwalia A. Natriuretic peptide receptor-C regulates coronary blood flow and prevents myocardial ischemia/reperfusion injury: novel cardioprotective role for endothelium-derived C-type natriuretic peptide. *Circulation*. 2004;110:1231-1235.
17. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, et al. Consensus document and recommendations on the use of natriuretic peptides in clinical practice. *Rev Clin Esp*. 2016;30:48-45.
18. Bayes-Genis A, Barallat J, Galan A, et al. Multimarker strategy for heart failure prognostication. Value of neurohormonal biomarkers: neprilysin vs NT-proBNP. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1075-1084.
19. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. Neprilysin: function, inhibition and biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2016 [en prensa].
20. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010;50:401-414.
21. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strat*. 2012;9:e131-139.
22. Stephenson SL, Kenny AJ. The hydrolysis of alpha-human atrial natriuretic peptide by pig kidney microvillar membranes is initiated by endopeptidase-24.11. *Biochem J*. 1987;243:183-187.
23. Bloch MJ, Basile JN. Combination angiotensin receptor blocker-neutral endopeptidase inhibitor provides additive blood pressure reduction over angiotensin receptor blocker alone. *J Clin Hypertens*. 2010;12:809-812.
24. Feng L, Karpinski PH, Sutton P, et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Lett*. 2012;53:275-276.
25. Summary of product characteristics. Entresto [Internet]. European Medicines Agency [citado 18 Jun 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf

Sacubitrilo/valsartán: resumen de la evidencia científica

Manuel Anguita Sánchez*, Francisco J. Hidalgo Lesmes, Francisco Carrasco Ávalos y Juan C. Castillo Domínguez

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

■ Introducción

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) ha registrado grandes avances en las últimas décadas, tanto el farmacológico como el no farmacológico. Ello ha contribuido a mejorar el mal pronóstico de este problema, si bien es cierto que solo para los pacientes con IC y fracción de eyección reducida (IC-FEr), y aun en estos, moderadamente, ya que persisten una gran mortalidad y una alta tasa de rehospitalizaciones por descompensación de la IC. Entre los pacientes incluidos en ensayos clínicos, y por lo tanto en el mejor de los entornos de seguimiento posibles, que reciben un tratamiento óptimo con diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), bloqueadores beta (BB) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), la mortalidad anual sigue estando en torno al 6-8% de los pacientes con síntomas no graves y el 10-15% de los casos con síntomas graves¹. Estas tasas son aún mayores entre los pacientes de la «vida real». Esto indica, por una parte, que no se utilizan adecuadamente todos los medios terapéuticos disponibles (en parte debido a la variabilidad de la atención a la IC en distintos entornos y por muy variados profesionales) y, por otra, que incluso usando el tratamiento más adecuado posible sigue habiendo un riesgo residual muy importante que no se controla con la terapia actual.

Hasta ahora, el tratamiento farmacológico de la IC-FEr se ha basado en la modulación de la hiperactividad adrenérgica y del sistema renina-angiotensina-aldosterona con fármacos como los citados (BB, IECA o ARA-II y ARM), que tienen una recomendación de clase I A en la guía de práctica clínica², más la adición de otro medicamento con un mecanismo de acción distinto, la ivabradina, para pacientes en ritmo sinusal con frecuencia cardiaca > 70 lpm (recomendación IIa B)². Se han evaluado otros fármacos con distintos mecanismos de actuación en otras vías fisiopatológicas (inotrópicos, antagonistas de la vasopresina, antagonistas de la endotelina, etc.), con resultados no favorables. La vía de los péptidos natriuréticos es otra posible forma de intervención, basada en los teóricamente favorables efectos de estas sustancias, que son, entre otros, vasodilatadores y natriuréticos, y que además, como se comenta en otro artículo de esta monografía, tienen un efecto antifibrótico que contrarresta la acción profibrótica de la angiotensina II y la aldosterona. Siguiendo esta nueva vía fisiopatológica, hace ya algunos años se realizaron estudios con distintos fármacos que aumentaban la concentración de péptidos natriuréticos, bien mediante la administración de análogos de los péptidos (nesiritida)³, bien inhibiendo la enzima que los degrada (neprilisina o endopeptidasa neutra) por separado (candoxatril, ecadotril)⁴ o en combinación con el efecto de los IECA (omapatrilato)⁵. Ninguno de los estudios con estos fármacos demostró efectos favorables en el pro-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m.anguita.sanchez@hotmail.com (M. Anguita Sánchez).

nóstico de la IC. Posiblemente, la causa de la falta de eficacia de los antagonistas solo de la neprilisa se deba a que esta enzima no solamente degrada los péptidos natriuréticos, sino también otra gran variedad de sustancias vasodilatadoras o vasoconstrictoras, incluida la angiotensina II, por lo que los efectos teóricamente favorables se verían contrarrestados por los negativos. Con el omapatrilato se ejercería una acción dual, más favorable, pero en el estudio OVERTURE⁵ tampoco hubo diferencias significativas frente al IECA. Uno de los motivos que se invoca para esta falta de eficacia es el riesgo aumentado de edema angioneurótico, al inhibirse con el omapatrilato 3 de las 4 enzimas que degradan la bradicinina (ECA, aminopeptidasa-P, neprilisa).

Por ello, en el PARADIGM-HF⁶ se ha estudiado un nuevo fármaco, el sacubitrilo/valsartán, compuesto por un inhibidor de la neprilisa (sacubitrilo) y un ARA-II (valsartán), que solo bloquea 1 de las 4 enzimas que actúan en la bradicinina (neprilisa), con lo que se disminuye el riesgo de edema angioneurótico. Como se ha comentado en el artículo anterior, este fármaco combina los efectos beneficiosos del aumento de BNP y el bloqueo de la angiotensina II (figura 1). A continuación se revisan los resultados del estudio PARADIGM-HF y los derivados de distintos subanálisis aparecidos en el último año. Como consecuencia de estos resultados, el sacubitrilo/valsartán aparece en las recientes guías de práctica clínica sobre IC europea y americana con recomendación de clase I B para pacientes con IC-FeR y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \leq 35% que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con diuréticos, IECA o ARA-II, BB y ARM^{2,7}, en sustitución del IECA (o ARA-II).

■ La evidencia: el estudio PARADIGM-HF

El estudio PARADIGM-HF⁶ incluyó a 8.442 pacientes con IC y FEVI \leq 40% en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II-IV, aleatorizados a recibir enalapril 10 mg/12 h o sacubitrilo/valsartán 97/103 mg/12 h (LCZ696 200 mg/12 h) con un objetivo primario combinado de muerte cardiovascular o ingreso por IC, pero con una potencia estadística predefinida para detectar también diferencias en la mortalidad cardiovascular. El estudio se suspendió prematuramente tras una mediana de seguimiento de 27 meses, debido a un beneficio importante y preespecificado en el grupo del sacubitrilo/valsartán. En la figura 2 se resumen los principales resultados. El sacubitrilo/valsartán redujo en un 20% la incidencia del objetivo primario (el 21,8 frente al 26,5%; $p < 0,001$), en otro 20% la mortalidad cardiovascular (el 13,3 frente al 16,5%; $p < 0,001$), en un 21% la incidencia de primer ingreso por IC (el 12,8 frente al 15,6%; $p < 0,001$) y en un 16% la mortalidad total (el 17 frente al 19,8%; $p < 0,001$). El número de pacientes que es necesario tratar para evitar durante el estudio 1 muerte cardiovascular fue 32, y para evitar 1 muerte cardiovascular o 1 primer ingreso por IC, solo 21. Estos resultados concordaban en todos los subgrupos preespecificados (por edad, sexo, área geográfica, clase funcional, función renal, FEVI, presión arterial, presencia de diabetes mellitus, fibrilación auricular, concentración de péptidos natriuréticos, ingresos por IC previos, uso previo de IECA o ARM y tiempo de evolución de la IC). Además, el sacubitrilo/valsartán mejoró significativamente los síntomas y la capacidad funcional en comparación con el enalapril ($p = 0,001$), y todo ello con una baja incidencia de efectos adversos. La incidencia de hipotensión fue mayor en el grupo de sacubitrilo/valsartán, pero las de insuficiencia renal, hiperpotasemia grave y tos fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con enalapril. La incidencia de edema angioneurótico fue muy baja en ambos grupos (el 0,4 frente al 0,3%), leve en general y sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,13$). La tasa de retiradas por efectos adversos fue más alta en el grupo de enalapril (el 12,7 frente al 10,7%; $p = 0,002$), sin diferencias significativas en la tasa de retiradas por hipotensión.

Es conveniente hacer algunas consideraciones sobre el diseño del estudio (figura 3), que pueden ser importantes a la hora de su aplicación práctica a nuestros pacientes. En primer lugar, los pacientes debieron pasar 2 «filtros» antes de aleatorizarlos a doble ciego a sacubitrilo/valsartán o enalapril (figura 3). Debían cumplir los criterios de inclusión y exclusión para entrar en un periodo inicial a simple ciego de 2 semanas con enalapril 10 mg/12 h, seguido de otro

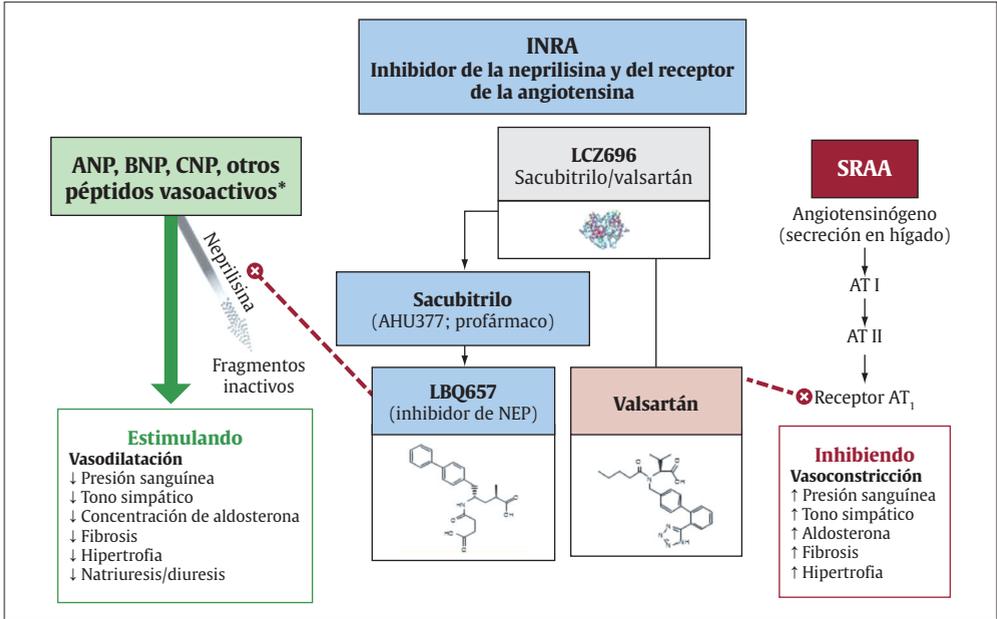


Figura 1 Acciones y efectos de la doble inhibición de la neprilisina y el receptor de la angiotensina II mediante sacubitrilo/valsartán. ANP: péptido natriurético A; AT: angiotensina; BNP: péptido natriurético B; CNP: péptido natriurético C; NEP: neprilisina; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

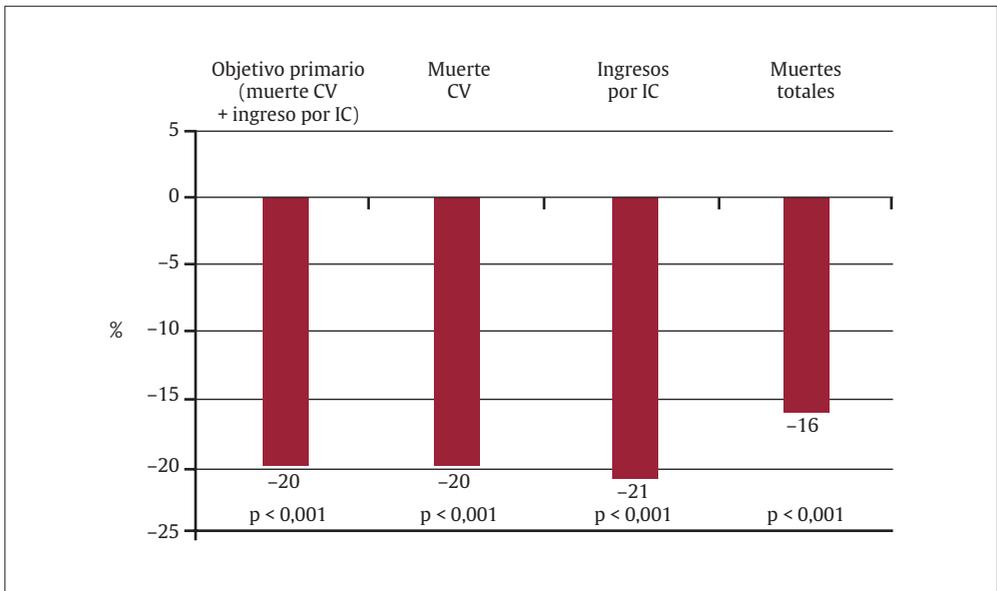


Figura 2 Resumen de los resultados del estudio PARADIGM-HF. CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca.

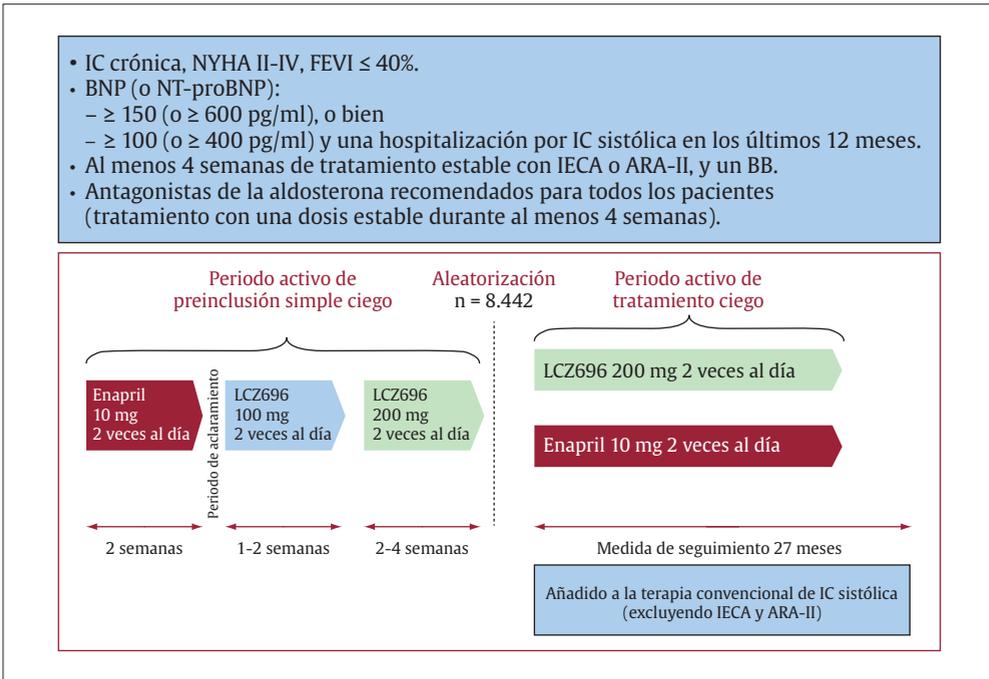


Figura 3 Criterios de inclusión y diseño del estudio PARADIGM-HF. ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BNP: péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

periodo de introducción con sacubitrilo/valsartán de 4-6 semanas, con una dosis inicial de 49/51 mg/12 h (LCZ696 100 mg/12 h), que se incrementó después a 97/103 mg/12 h. Para minimizar el riesgo de edema angioneurótico, se suspendió durante 36 h el enalapril antes de empezar la introducción del sacubitrilo/valsartán, que también se suspendió durante las 36 h previas a la aleatorización a doble ciego. Uno de los objetivos de este diseño era asegurar que los pacientes que entraran en la fase de doble ciego toleraran ambos fármacos a las dosis preestablecidas. De hecho, la mayoría de los pacientes sometidos al cribado inicial entraron en la fase de doble ciego. De los 10.513 pacientes inicialmente valorados que tomaron enalapril 10 mg/12 h durante 2 semanas, 9.149 pasaron a la fase de introducción al sacubitrilo/valsartán y 591 de 1.102 (aproximadamente un 10%) no pasaron. De estos, en solo aproximadamente la mitad de los casos se debió a efectos secundarios clínicos o de laboratorio. De los 9.149 pacientes que probaron el sacubitrilo/valsartán, 8.442 pasaron a la fase de aleatorización y fueron incluidos en el estudio, y 977 lo abandonaron (otro 10% aproximadamente); por efectos adversos, solo un 50% de estos. Por lo tanto, la tolerabilidad del sacubitrilo/valsartán fue muy buena, y se puede decir que más del 90% de los pacientes que durante el periodo de preinclusión toleraron bien una dosis de IECA o ARA-II equivalente a enalapril 20 mg/día tolerarán las dosis de sacubitrilo/valsartán recomendadas. Otra conclusión recogida en las guías de práctica clínica es que actualmente, y a la espera de los resultados de estudios con otros diseños, el sacubitrilo/valsartán debe administrarse a pacientes que ya hayan recibido IECA o ARA-II.

Otro aspecto de interés son los criterios de inclusión y exclusión, es decir, las características de los pacientes a los que se puede aplicar con mayor fiabilidad estos resultados. Estos criterios, con

la excepción del requisito de haber superado esa doble fase de introducción, no difieren de los habituales en los ensayos clínicos con otros fármacos en pacientes con IC-FER. Hay que destacar que los pacientes debían haber estado tomando, durante al menos las 4 semanas previas a la evaluación inicial, una dosis estable de un BB y una dosis estable, equivalente al menos a enalapril 10 mg/día, de un IECA o un ARA-II, y altas concentraciones de BNP o NT-proBNP (BNP \geq 150 pg/ml o NT-proBNP \geq 600 pg/ml sin ingresos por IC en el último año y BNP \geq 100 pg/ml o NT-proBNP \geq 400 pg/ml con ingreso previo en el último año). Asimismo, se excluía a los pacientes que tuvieran cifras de presión arterial sistólica $<$ 100 mmHg en el cribado y $<$ 95 mmHg en el momento de la aleatorización y una tasa de filtrado glomerular estimada $<$ 30 ml/min en cualquier momento o una disminución de dicho valor $>$ 35% entre el cribado y la aleatorización. Al inicio del estudio, estaban tomando diuréticos el 80% de los pacientes; BB, el 93% y ARM, el 55% aproximadamente, sin diferencias entre ambos grupos, excepto en el tratamiento con ARM, con un mayor uso en el grupo del enalapril que en el del sacubitrilo/valsartán ($p = 0,01$). Un 14% portaba un desfibrilador automático implantable (DAI) y un 7%, dispositivos de resincronización.

Es importante resaltar que el sacubitrilo/valsartán es un complejo supramolecular compuesto por un inhibidor específico de la neprilisina (sacubitrilo) y un ARA-II (valsartán) y que, por cada comprimido de 200 mg de sacubitrilo/valsartán, se administran 97 mg de sacubitrilo y 103 mg de valsartán, y por cada 100 mg del nuevo fármaco se administran 49 mg de sacubitrilo y 51 mg de valsartán. Estas dosis de valsartán son equivalentes a las utilizadas en el estudio Val-HEFT, que son las recomendadas por las guías para este fármaco².

En conclusión, el estudio PARADIGM-HF proporciona claras evidencias para la sustitución de los IECA o ARA-II por sacubitrilo/valsartán en los pacientes con IC-FER que presentan las características antes descritas. El sacubitrilo/valsartán fue significativamente superior al IECA en la reducción de mortalidad cardiovascular e ingresos por IC, e incluso redujo la mortalidad total por cualquier causa. Y todo ello con un perfil de seguridad similar o mejor que el de enalapril y una baja tasa de efectos secundarios graves, incluido el angioedema. Puesto que el diseño del estudio excluyó a los pacientes que demostraron no tolerar una dosis de enalapril de 20 mg/día o las dosis utilizadas de sacubitrilo/valsartán, actualmente no hay información sobre la eficacia, aunque sí sobre la tolerabilidad y la seguridad (estudio Titration) de su uso como primera opción para pacientes con IC *de novo* que no hayan tomado previamente IECA o ARA-II. La dosis media de los pacientes aleatorizados a sacubitrilo/valsartán en el último control del seguimiento fue de 375 ± 71 mg/día, muy próxima a la de 97/103 mg 2 veces al día establecida como objetivo. Estos resultados proporcionan una muy robusta evidencia sobre la superioridad del tratamiento combinado con un INRA sobre un IECA para pacientes con IC-FER crónica.

■ Otros datos derivados de subanálisis del estudio PARADIGM-HF

Durante el último año se han publicado muchos artículos que analizan diversos y particulares aspectos derivados de subanálisis del estudio PARADIGM-HF, de los que se comentan los más interesantes. En primer lugar, Claggett et al. han estimado el beneficio en años de vida ganados del tratamiento a largo plazo con sacubitrilo/valsartán respecto a enalapril en distintos subgrupos de pacientes. Por ejemplo, y en relación con la edad, el uso de este fármaco se tradujo en pacientes mayores de 55 años en un incremento de 2,1 años en el tiempo sin sufrir un ingreso por IC o morir por causa cardiovascular y produjo una ganancia de 1,4 años de vida respecto al enalapril⁸. En pacientes mayores de 65 años, esos incrementos de expectativa de vida libre de eventos fueron de 1,6 y 1,3 años respectivamente⁸. Estas cifras son superiores a las obtenidas en los ensayos de resincronizadores, como el CARE-HF⁹.

Otro análisis interesante, aunque metodológicamente complejo, es el realizado por McMurray et al., que pretenden valorar la eficacia del sacubitrilo/valsartán si, en vez de haberlo comparado con el enalapril, en el estudio PARADIGM se hubiera comparado con placebo¹⁰. Para ello, se comparó el resultado del PARADIGM-HF con el obtenido en los estudios SOLVD-T (enalapril frente a

placebo) y CHARM-Alternativo (candesartán frente a placebo). Se estimó que si se hubiera utilizado el sacubitrilo/valsartán en el estudio SOLVD-T, se habría conseguido un 43% de reducción de la mortalidad cardiovascular o los ingresos por IC y un 28% de reducción de la mortalidad total frente a placebo, y en el estudio CHARM, un 39 y un 26% respectivamente (tasas muy superiores a las obtenidas realmente en esos estudios con enalapril o candesartán)¹⁰. En la figura 4 se resume el incremento de efecto estimado con sacubitrilo/valsartán añadido a BB y ARM.

Una de las limitaciones que se achacan más habitualmente a los ensayos clínicos es que no incluyen a pacientes con determinadas características muy presentes en la vida real. Una de ellas es la edad avanzada. En el PARADIGM-HF, la media de edad era 63,8 (18-96) años. Se ha estudiado el efecto del fármaco en 4 grupos de edad (< 55, 55-64, 65-74 y > 74 años). Tenían 75 o más años 1.563 pacientes, casi un 20% del total de la población. Los resultados generales del estudio fueron similares en todos los grupos de edad, tanto en eficacia como en seguridad, por lo que puede concluirse que el sacubitrilo/valsartán es efectivo también en pacientes de edad avanzada¹¹. Igual ocurrió para los distintos grados de deterioro de la FEVI¹². El sacubitrilo/valsartán redujo los eventos de manera significativa a lo largo de todo el espectro de FEVI, lo que es muy importante, ya que, por cada 5 puntos de FEVI menos, se produjo un aumento de un 9% del riesgo de muerte cardiovascular, un 9% de incremento de los ingresos por IC y un 7% más de muertes totales¹². Otro subgrupo de gran interés es el de los pacientes diabéticos, que en el estudio PARADIGM-HF eran un tercio del total (35%) y tienen una incidencia de eventos significativamente mayor que la de los pacientes no diabéticos. El sacubitrilo/valsartán produjo el mismo beneficio en pacientes diabéticos y no diabéticos¹³. También se ha comparado el efecto del fármaco frente al enalapril en relación con la gravedad de la IC marcada por 2 índices de riesgo, el MAGGIC y el EMPHASIS-HF, y resultó ser superior en los subgrupos con mayores puntuaciones de riesgo basales¹⁴. Dado que el estudio PARADIGM-HF incluyó sobre todo a pacientes en clases funcionales no avanzadas (el 70% en NYHA II), y que la muerte

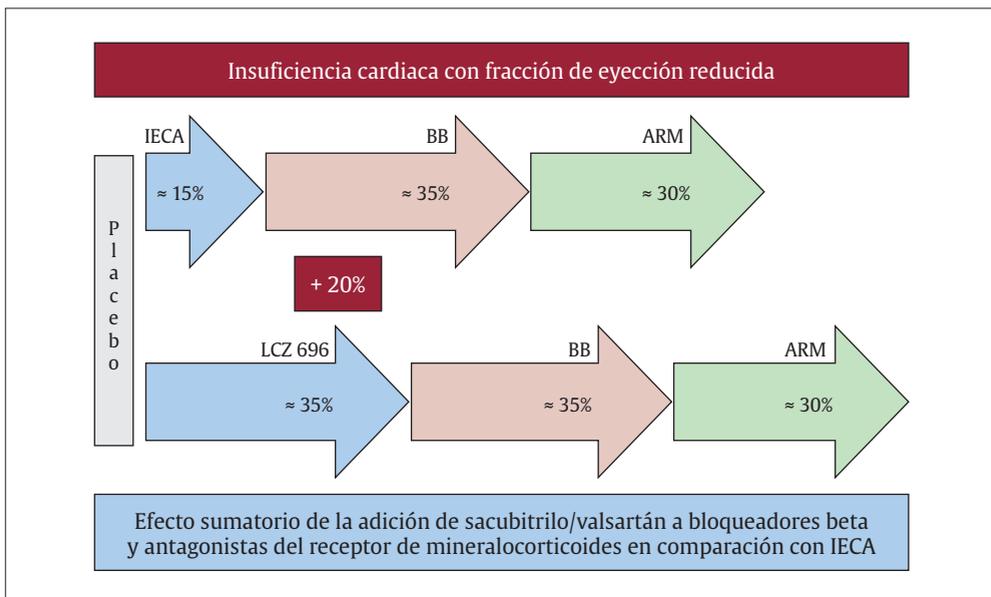


Figura 4 Efectos añadidos del sacubitrilo/valsartán en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida en comparación con los IECA. ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

súbita es la forma más frecuente de muerte en este grupo de pacientes, es muy importante conocer el efecto del sacubitrilo/valsartán en el tipo de muerte. Se han analizado los datos del ensayo, y se ha observado que la mayoría de las muertes, el 80,9%, fueron de causa cardiovascular y que, de ellas, la más frecuente fue la muerte súbita (561 muertes súbitas, 331 por IC y 359 por otras causas cardiovasculares). El sacubitrilo/valsartán redujo en la misma proporción el riesgo de muerte por IC (en un 21%) y el riesgo de muerte súbita (en un 20%), aunque esta última reducción es más estadísticamente significativa ($p = 0,008$ frente a $p = 0,034$ para las muertes por empeoramiento de la IC)¹⁵, independientemente del uso de DAI. En la figura 5 se detalla el efecto del fármaco en los distintos tipos de muerte. Aunque la mortalidad es una variable clave a la hora de evaluar el efecto de un fármaco en el pronóstico de la IC, dado que esta es una enfermedad progresiva, también es muy importante detener o retrasar su progresión y reducir la incidencia de reingresos y descompensaciones. En el estudio PARADIGM-HF, el sacubitrilo/valsartán redujo, en comparación con el enalapril, un 23% ($p < 0,001$) el número de hospitalizaciones por descompensación de la IC¹⁶, disminución que ya era evidente y estadísticamente significativa en los primeros 30 días tras la aleatorización. Además, también disminuyó un 16% la necesidad de intensificar el tratamiento farmacológico, un 34% las visitas a urgencias por empeoramiento de la IC, un 18% la necesidad de cuidados intensivos, un 31% el uso de inotrópicos endovenosos y un 22% el implante de dispositivos o trasplantes cardiacos (diferencias todas estadísticamente significativas, excepto en el caso de implante de dispositivo o trasplante). Igualmente, su uso se asoció con un mejor estado sintomático y mayor reducción de biomarcadores (NTproBNP y troponina)^{16,17}.

Por último, y aunque no tenga relación con el efecto diferencial en el pronóstico del sacubitrilo/valsartán frente al enalapril, es importante destacar que estos grandes ensayos clínicos pueden proporcionar evidencia sobre aspectos interesantes de la atención a los pacientes con IC habitualmente no evaluados. Por ejemplo, en el PARADIGM-HF se ha analizado la prevalencia de vacunación antigripal en los pacientes incluidos, los factores asociados a su administración y su relación con la evolución y el pronóstico. Solo el 21% de los pacientes de este ensayo recibieron la vacuna antigripal, y esta se asoció con una reducción de la mortalidad total de un 19% ($p = 0,015$)¹⁸.

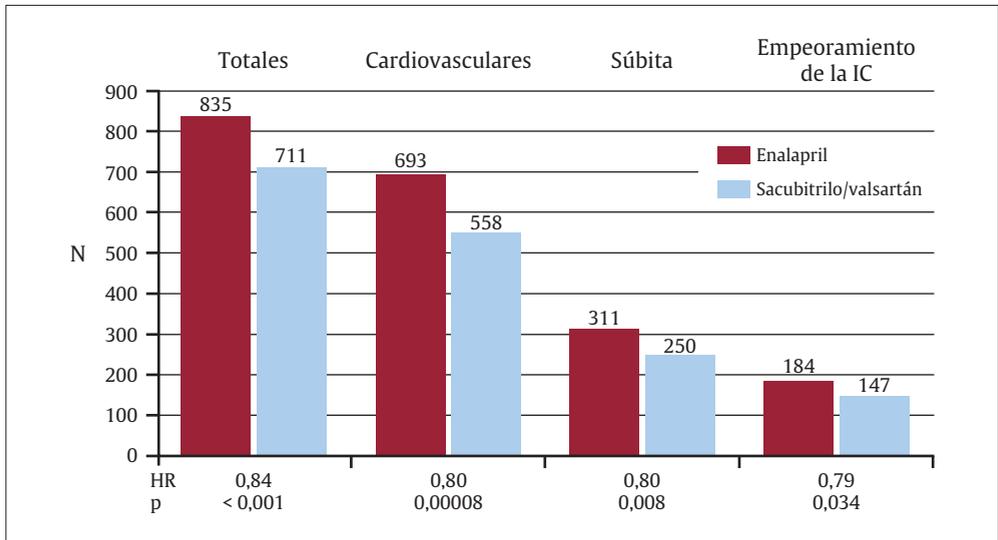


Figura 5 Efectos del sacubitrilo/valsartán comparado con el enalapril en las causas de muerte en el estudio PARADIGM-HF. IC: insuficiencia cardiaca; HR: hazard ratio.

■ Otros análisis: dosis bajas y distintos regímenes de ajuste de dosis

Otra crítica habitual a la extrapolación de los resultados de un ensayo clínico a la población de la vida real, que reúne unas características más heterogéneas que la muestra incluida en los ensayos, es que en la práctica clínica no se suele alcanzar las dosis máximas obtenidas en el ensayo clínico. En el PARADIGM-HF se ha evaluado este aspecto analizando los subgrupos de pacientes que no alcanzaron la dosis máxima de sacubitrilo/valsartán o enalapril (habitualmente por hipotensión) o que sufrieron una reducción a las dosis más bajas (enalapril 5-10 mg/día frente a sacubitrilo/valsartán 100-200 mg/día)¹⁹, lo que ocurrió en el 43 y el 42% de los pacientes respectivamente. Los que precisaron una reducción de dosis presentaban similares características en ambos grupos de tratamiento, y el efecto en el objetivo primario fue similar al alcanzado por los pacientes sin reducción de la dosis (incidencia de muerte cardiovascular o ingreso por IC un 20% menor con sacubitrilo/valsartán; $p < 0,001$)¹⁹. También se ha analizado el posible efecto de este nuevo fármaco en la población de pacientes que no superaron el periodo inicial de introducción, con el objetivo de comprender mejor la aplicabilidad de los resultados del PARADIGM-HF a una población menos seleccionada. Aunque, como ya se ha comentado, la gran mayoría de los pacientes toleraron las dosis de 20 mg/día de enalapril y 97/103 mg 2 veces al día de sacubitrilo/valsartán, se han estudiado las características de ese subgrupo y las implicaciones de su exclusión en los resultados observados. Los factores predictores de no tolerar los fármacos a las dosis usadas fueron una presión arterial más baja, una menor tasa de filtrado glomerular y una mayor gravedad de la IC. Mediante un análisis de sensibilidad, se demostró que la inclusión de los pacientes que no completaron el periodo de preinclusión no alteró el beneficio del sacubitrilo/valsartán²⁰.

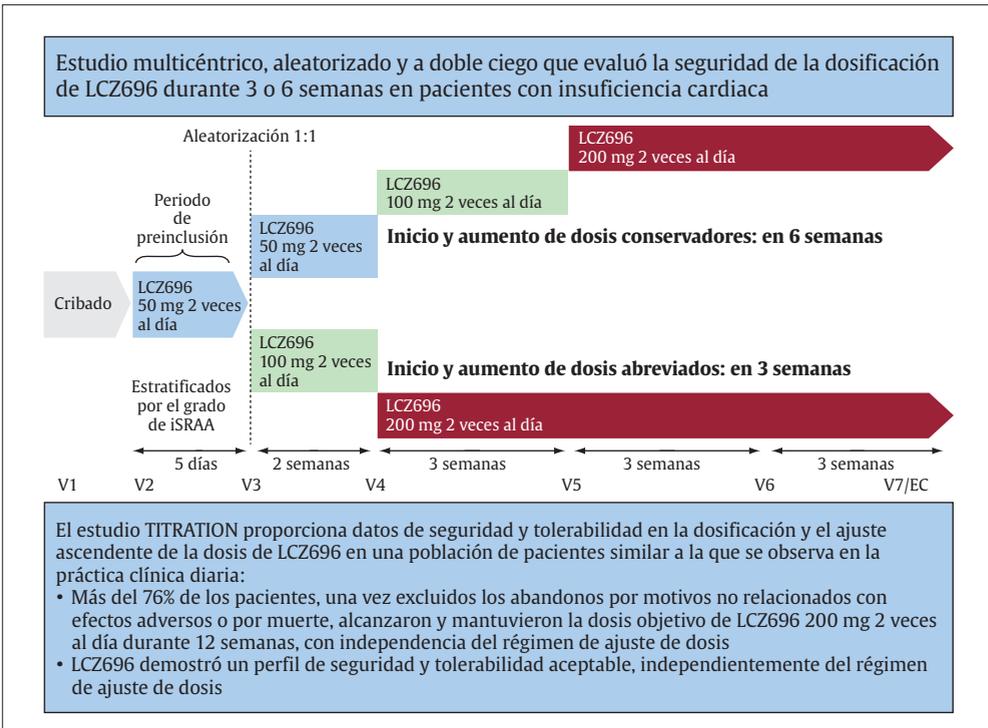


Figura 6 Diseño del estudio TITRATION. EC: estudio completado; iSRAA: inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Por último, en el estudio TITRATION²¹ se ha evaluado la tolerabilidad de un régimen de ajuste de dosis de sacubitrilo/valsartán más rápido que el usado en el PARADIGM-HF⁶, cuyo diseño se muestra en la figura 6. En este estudio se compararon 2 estrategias de ajuste de dosis, una corta y rápida (pasando de sacubitrilo/valsartán 24/26 mg/12 h a 97/103 mg/12 h en 3 semanas, incluida la fase de introducción) con otra más «conservadora», similar a la del PARADIGM-HF (de 6 semanas de duración). No hubo diferencias entre ambas estrategias en cuanto a la tolerabilidad y la dosis alcanzada con un seguimiento de 11 semanas, aunque los pacientes con una dosis previa de IECA/ARA-II más baja alcanzaron una dosis de sacubitrilo/valsartán más alta con la estrategia de dosificación de 6 semanas.

■ Conclusiones

El estudio PARADIGM-HF ha demostrado la eficacia y la seguridad de un nuevo grupo farmacológico, un inhibidor de la neprilisina combinado con un ARA-II como valsartán, en el tratamiento de la IC-FEr. El uso del sacubitrilo/valsartán mejora el pronóstico de estos pacientes más que un IECA como el enalapril, y disminuye de manera significativa la incidencia de muerte cardiovascular, ingresos por IC y muertes por cualquier causa, además de mejorar todas las variables asociadas a la progresión de la IC. Y todo ello sin diferencias en edad, grado de disfunción sistólica, independientemente del tratamiento con ARM, gravedad clínica de la IC o comorbilidades tan importantes como la diabetes mellitus y con una incidencia de efectos adversos baja y menor, para la mayoría de ellos, que la producida por el enalapril. Estos resultados se han traducido en una recomendación de clase I B en las recientes guías de práctica clínica sobre IC (figura 7) para

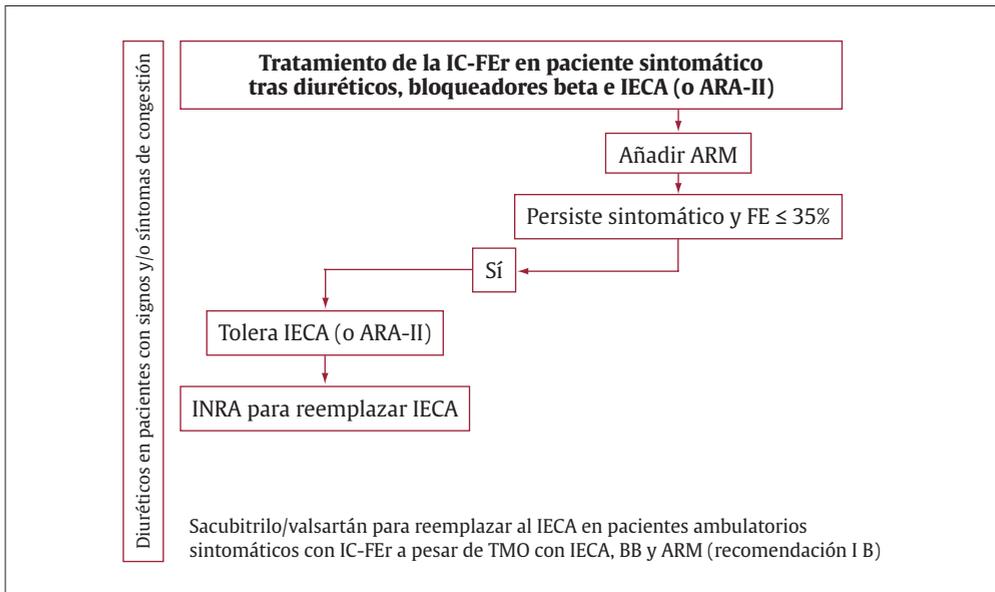


Figura 7 Algoritmo terapéutico de la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2016, con las recomendaciones sobre el uso del sacubitrilo/valsartán. Adaptado de Ponikowski².

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; FE: fracción de eyección; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; TMO: tratamiento médico óptimo.

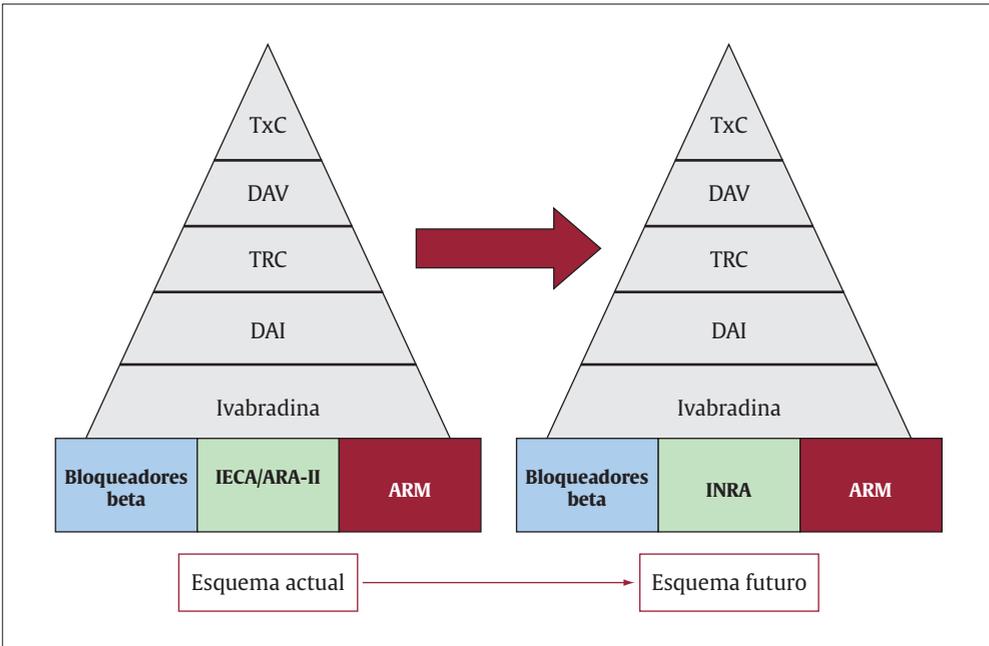


Figura 8 Cambios futuros en la pirámide de tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida tras los resultados del estudio PARADIGM-HF. ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; DAI: desfibrilador automático implantable; DAV: dispositivo de asistencia ventricular; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TxC: trasplante cardiaco.

sustituir al IECA en pacientes sintomáticos y, muy probablemente, van a cambiar en un plazo no muy largo el paradigma actual de la base de la pirámide de tratamiento de la IC-FE_r, que incluye un IECA, un BB y un ARM, a otra formada por el BB, un ARM y sacubitrilo/valsartán (figura 8).

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. McMurray JJ. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:3467-3470.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. O'Connor CM, Starling RC, Hernández AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Eng J Med*. 2011;365:32-43.
4. Bevan EG, Connell JMC, Doyle J, et al. Candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor: efficacy and tolerability in essential hypertension. *J Hypertens*. 1992;10:607-613.
5. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the OVERTURE trial. *Circulation*. 2002;106:920-926.

6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprylisin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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 Am Coll Cardiol*. 2016. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.011.
8. Clagget B, Packer M, McMurray JJV, et al. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril-valsartan. *N Engl J Med*. 2015;373:2289-2290.
9. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al; on behalf of The CARE-HF Study Investigators. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure (CARE-HF) trial extension phase. *Eur Heart J*. 2006;27:1928-1932.
10. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical course outcomes in heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36:434-439.
11. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36:2576-2584.
12. Solomon SD, Clagget B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril-valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: The PARADIGM-HF trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002744. doi:10.1161/circheartfailure.
13. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction. Insights from the PARADIGM-HF trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002560. doi:10.1161/circheartfailure.
14. Simpson J, Jhund PS, Silva J, et al. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2059-2071.
15. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, et al. Effect of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv186.
16. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131:54-61.
17. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the PARADIGM-HF. *Circulation*. 2016. doi:10.1161/circulationaha.115.020729.
18. Vardeny O, Clagget B, Udell JA, et al. Influenza vaccination in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*. 2015. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.012.
19. Vardeny O, Clagget B, Packer M, et al. 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. doi:10.1002/ejhf.580.
20. Desai AS, Solomon S, Clagget B, et al. Factors associated with noncompletion during the run-in period before randomization and influence on the estimated benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9. doi:10.1161/circheartfailure.115.002735.
21. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Initiating sacubitril-valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016. doi:10.1002/ejhf.548.

Contextos y perfiles clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: paciente de reciente diagnóstico

Domingo Marzal Martín*

Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Mérida, Mérida, Badajoz, España

■ Paciente de reciente diagnóstico

El término «insuficiencia cardiaca (IC) de reciente diagnóstico» se explica por sí mismo y se refiere a la primera presentación de IC, que puede ocurrir de manera súbita o lenta y progresiva. En pacientes con signos y síntomas típicos de IC, sin inicio agudo, la confirmación diagnóstica se basa en el aumento de los péptidos natriuréticos (fragmento aminoterminal del propéptido natriurético cerebral [NT-proBNP] ≥ 125 pg/ml o péptido natriurético cerebral [BNP] ≥ 35 pg/dl) o hallazgos ecocardiográficos. La IC con fracción de eyección reducida (IC-Fer) se define por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 40\%$ ¹.

El tratamiento recomendado para los pacientes con IC-Fer sintomáticos, tras superar la fase aguda en caso de inicio súbito, independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial, debe incluir un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), un bloqueador beta (BB) para pacientes estables y un antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM) en caso de que los síntomas persistan. El uso de diuréticos y su dosificación deben limitarse al alivio de los signos y síntomas congestivos¹.

Se recomiendan los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) como alternativa a los IECA en caso de que estos estén contraindicados o no se toleren por sus efectos adversos (tabla)¹, que pueden estar relacionados directa o indirectamente con la reducción de la formación de la angiotensina II (hipotensión arterial, insuficiencia renal aguda, hiperpotasemia y problemas durante la gestación) o el incremento de las bradicininas (tos, angioedema y reacciones anafilactoides). El uso de IECA está contraindicado en caso de antecedentes de hipersensibilidad, hipotensión arterial con presión arterial sistólica (PAS) < 90 - 100 mmHg o una caída de la PAS ≥ 30 mmHg respecto a la cifra basal, *shock*, historia de estenosis bilateral de arterias renales o empeoramiento previo de la función renal en tratamiento con IECA.

Basándose en la reducción del riesgo de muerte cardiovascular (CV) y hospitalizaciones por IC con el sacubitrilo/valsartán en el estudio PARADIGM-HF², la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda su uso para reemplazar a los IECA para pacientes ambulatorios con IC-Fer que permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo (TMO) con un IECA, un BB y un ARM. Los pacientes deben tener los péptidos natriuréticos plasmáticos elevados (BNP ≥ 150 pg/ml o NT-proBNP ≥ 600 pg/ml o BNP ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP ≥ 400 pg/ml en caso de hospitalización por IC en los últimos 12 meses) y tolerar una dosis equivalente a 10 mg de enalapril 2 veces al día¹. El paciente no debe tener ninguna contraindicación para el uso del sacubitrilo/valsartán (LCZ696), como hipersensibilidad al fármaco, uso concomitante con IECA (el sacubitrilo/valsartán no se debe administrar hasta 36 h después de la interrupción del tratamiento con IECA), uso concomitante con aliskirén en pacientes diabéticos o insuficiencia renal

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: domingo.marzal@secardiologia.es (D. Marzal Martín).

Tabla Eventos adversos de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina y sacubitrilo/valsartán en el estudio PARADIGM-HF

| Evento | Sacubitrilo/valsartán, % | Enalapril, % | p |
|---|--------------------------|--------------|---------|
| <i>Hipotensión</i> | | | |
| Sintomática | 14,0 | 9,2 | < 0,001 |
| Sintomática con PAS < 90 mmHg | 2,7 | 1,4 | < 0,001 |
| <i>Elevación de la creatinina sérica</i> | | | |
| ≥ 2,5 mg/dl | 3,3 | 4,5 | 0,007 |
| ≥ 3,0 mg/dl | 1,5 | 2,0 | 0,10 |
| <i>Elevación del potasio sérico</i> | | | |
| > 5,5 mmol/l | 16,1 | 17,3 | 0,15 |
| > 6,0 mmol/l | 4,3 | 5,6 | 0,007 |
| Tos | 11,3 | 14,3 | < 0,001 |
| <i>Angioedema</i> | | | |
| Sin tratamiento o solo antihistamínicos | 0,2 | 0,1 | 0,19 |
| Catecolaminas o corticoides sin hospitalización | 0,1 | 0,1 | 0,52 |
| Hospitalización sin afección de la vía aérea | 0,1 | < 0,1 | 0,31 |
| Deterioro de la vía aérea | 0 | 0 | — |

con tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m², historia de angioedema con IECA o ARA-II, angioedema hereditario o idiopático, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis, o segundo y tercer trimestre del embarazo.

De este modo, en el contexto del paciente sintomático con IC-FER de reciente diagnóstico, se plantean 2 escenarios clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán como alternativa a los IECA.

■ Primer escenario clínico

El paciente con diagnóstico reciente de insuficiencia cardiaca que ya ha alcanzado el TMO y no tiene contraindicaciones para el uso de IECA y los tolera en una dosis equivalente a 10 mg de enalapril 2 veces al día, pero que tras 4 semanas de tratamiento persiste sintomático con péptidos natriuréticos plasmáticos elevados (BNP ≥ 150 pg/ml o NT-proBNP ≥ 600 pg/ml o BNP ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP ≥ 400 pg/ml en caso de hospitalización por IC). El análisis de subgrupos del estudio PARADIGM-HF mostró que la reducción del evento primario y la mortalidad cardiovascular se mantienen en pacientes con hospitalización previa por IC o diagnóstico más reciente de la IC (figura 1 y figura 2).

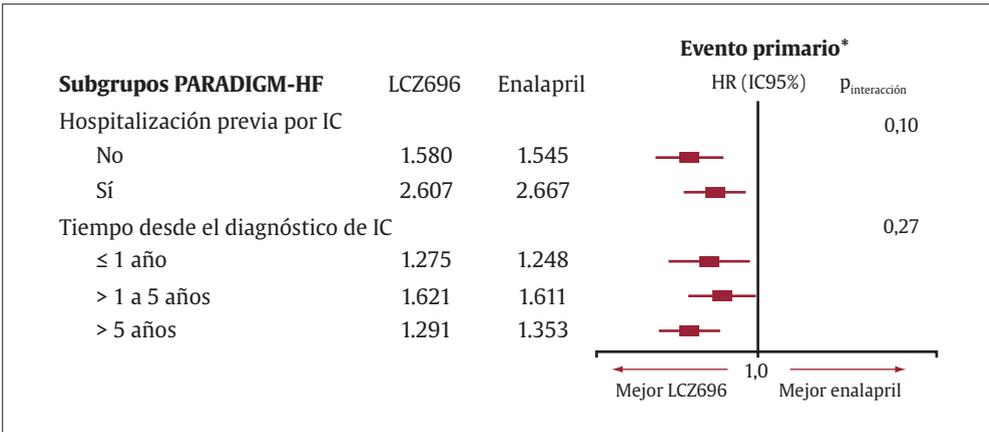


Figura 1 Análisis de subgrupos del estudio PARADIGM-HF para el evento primario. Adaptada de McMurray et al.². HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LCZ696: sacubitrilo/valsartán.
*El evento primario es un combinado de muerte por causas cardiovasculares o primera hospitalización por insuficiencia cardiaca.

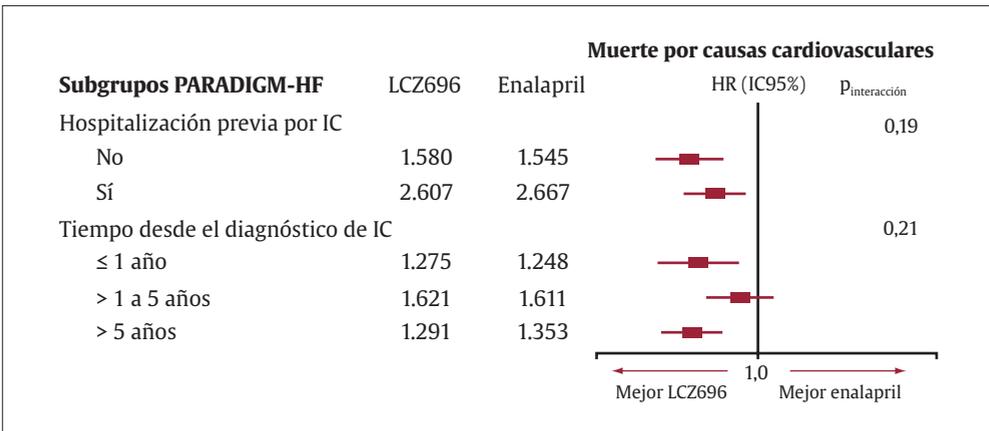


Figura 2 Análisis de subgrupos del estudio PARADIGM-HF para la muerte por causas cardiovasculares. Adaptada de McMurray et al.². HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LCZ696: sacubitrilo/valsartán.

■ Segundo escenario clínico

Se podría considerar el uso del sacubitrilo/valsartán para pacientes sin contraindicaciones que no toleren los IECA o los tengan contraindicados, con preferencia frente al tratamiento con un ARA-II como alternativa a los IECA. La recomendación se basa en el perfil de seguridad y la tolerabilidad del sacubitrilo/valsartán frente a los IECA² y especialmente en el mayor beneficio potencial estimado frente a placebo con sacubitrilo/valsartán en comparación con resultados previos

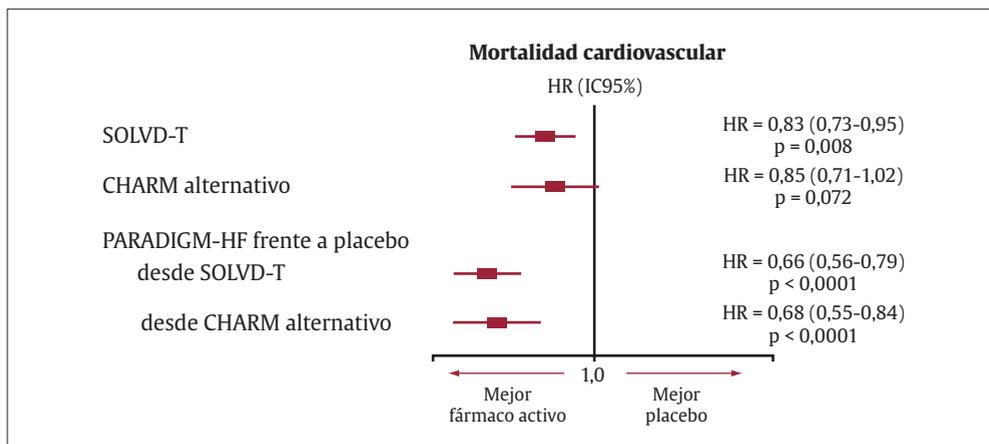


Figura 3 Estimación del beneficio en mortalidad cardiovascular con sacubitrilo/valsartán en el PARADIGM-HF frente a placebo. CHARM alternativo: estudio alternativo del *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity* (que compara candesartán con placebo); HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; SOLVD-T: grupo de tratamiento del *Studies Of Left Ventricular Dysfunction* (que compara enalapril con placebo). Adaptada de McMurray et al.³

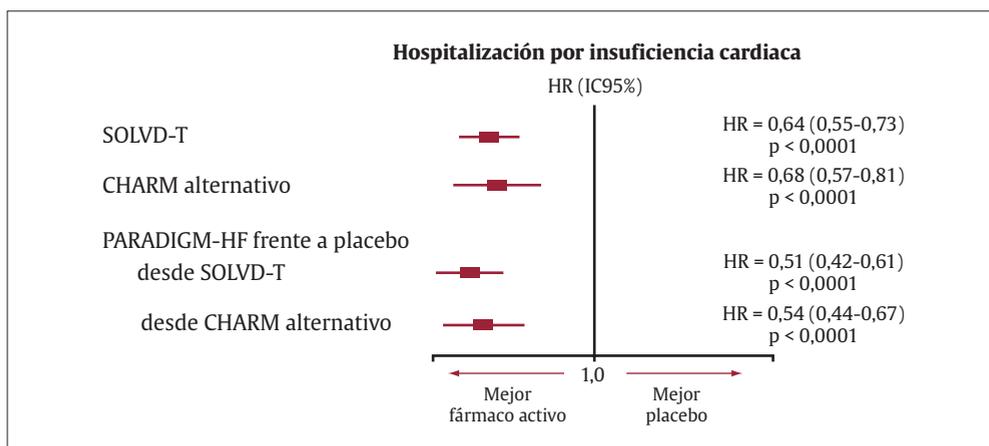


Figura 4 Estimación frente a placebo del beneficio en hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en el PARADIGM-HF. CHARM alternativo: estudio alternativo del *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity* (que compara candesartán con placebo); HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; SOLVD-T: grupo de tratamiento del *Studies Of Left Ventricular Dysfunction* (que compara enalapril con placebo).

con ARA-II³. McMurray et al., con base en los resultados del estudio PARADIGM-HF de sacubitrilo/valsartán frente a placebo, estimaron una reducción del riesgo de muerte cardiovascular del 32% para los pacientes incluidos en el estudio CHARM alternativo frente al 15% que se objetivó con el candesartán, así como una reducción del riesgo de hospitalización por IC del 46% estimado con sacubitrilo/valsartán frente al 32% que mostró candesartán (figura 3 y figura 4)³.

■ Consideraciones especiales

Se recomienda iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán 49/51 mg y en 2-4 semanas aumentarlo a la dosis objetivo de 97/103 mg, en función de la tolerancia del paciente, marcada por la presión arterial, las determinaciones de potasio sérico y la función renal. Para los pacientes con problemas de tolerancia por PAS < 95 mmHg, hipotensión arterial sintomática, hiperpotasemia o disfunción renal, se recomienda ajuste de los medicamentos concomitantes, reducción temporal de la dosis o interrupción del sacubitrilo/valsartán. Sin embargo, para los pacientes aún no tratados con IECA o ARA-II, como podría ser el segundo supuesto clínico en que el paciente no ha tolerado una dosis equivalente de enalapril de 10 mg/día 2 veces al día durante 4 semanas o pacientes sin tratamiento previo, la dosis de inicio del sacubitrilo/valsartán es 24/26 mg y se recomienda un ajuste lento, doblando la dosis cada 3-4 semanas. Se ha observado que el ajuste del sacubitrilo/valsartán durante 3 frente a 6 semanas mostró un perfil de tolerabilidad similar al de otros tratamientos para la IC, aunque un ajuste más lento para estos pacientes permitió a un mayor número de ellos alcanzar la dosis objetivo⁴. Las situaciones clínicas en que se recomienda comenzar con la dosis de sacubitrilo/valsartán de 24/26 mg son:

- Sin tratamiento previo con IECA o ARA-II.
- PAS 100-110 mmHg.
- Insuficiencia renal moderada (TFG 30-60 ml/min/1,73 m²) o grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²). No requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (TFG 60-90 ml/min/1,73 m²). Sobre los pacientes con IR grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²), la experiencia clínica es escasa y se debe utilizar con precaución. No se recomienda su uso en enfermedad renal en estadio terminal.
- Insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B o con valores AST/ALT > 2 veces el límite superior). No se requiere ajuste para pacientes con insuficiencia hepática ligera. Está contraindicado en insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 May 20 [Epub ahead of print]. pii: ehw128.
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. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36:434-439.
4. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016 May 12 [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/ehf.548.

Contextos y perfiles clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: paciente con insuficiencia cardiaca crónica y síntomas estables

Josep Comín Colet*

Programa de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

■ Caso clínico

Mujer de 71 años, sin alergias medicamentosas conocidas, ingresó en planta de cardiología por cuadro de insuficiencia cardiaca (IC). Entre sus antecedentes patológicos, destacaba que en el año 2000 se le diagnosticó neoplasia de mama izquierda, tratada con cuadrantectomía + linfadenectomía + radioterapia. En 2012 recidivó el carcinoma lobulillar infiltrante de la mama izquierda, pT2N0M0, RH+++ , HER2 negativo, ki 67, 20%. Se aplicaron mastectomía y 6 ciclos de quimioterapia adyuvante con docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida y pegfilgastrim (TAC-Neulasta). Estaba libre de enfermedad en el último control en agosto de 2015 (antes de que se presentara su IC). Una ventriculografía isotópica previa al tratamiento mostró una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) estimada del 55%. No se realizó estudio de la función ventricular tras el tratamiento.

No tenía antecedentes cardiológicos de interés, y ser fumadora era el único factor de riesgo cardiovascular.

En el momento del ingreso destacaban una semiología congestiva pulmonar y sistémica, con valor de NT-proBNP inicial de 7.803 pg/ml, y función renal normal. El ECG mostraba ritmo sinusal sin alteraciones en la repolarización; la radiografía de tórax, derrame pleural bilateral con pinzamiento de ambos senos costodiafragmáticos, redistribución vascular a vértices y líneas B de Kerley. La clínica se había iniciado en los últimos 2 meses en forma de disnea de esfuerzo que había ido progresando hasta hacerse de reposo. En urgencias ya se confirmó el diagnóstico de IC y se instauró el tratamiento diurético y vasodilatador estándar.

La evolución clínica de su cardiopatía durante el ingreso fue favorable. Durante el ingreso la enfermera del programa de IC efectuó una evaluación psicosocial integral. Esta enfermera es la responsable del proceso de planificación del alta, para lo cual se pone en contacto con la enfermera gestora de casos del centro de atención primaria del paciente para informar del ingreso hospitalario y la previsión de alta. Para su estudio, se realizó un ecocardiograma, que mostró un ventrículo izquierdo ligeramente dilatado (volumen indexado, 70 ml/m²), no hipertrófico, con disfunción sistólica general muy grave (volumen sistólico del ventrículo izquierdo 2D, 103 ml; volumen diastólico del ventrículo izquierdo 2D, 131 ml; FEVI 2D Simpson, 21,4%), más marcada anteroseptal, pero sin ninguna zona de miocardio adelgazada o hiperecogénica. El llenado era restrictivo. El ventrículo derecho no estaba dilatado, pero con dinámica ligeramente reducida (TAPSE, 16 mm; DTI onda S, 8 cm/s). La aurícula izquierda no estaba dilatada (28 ml/m²). La válvula aórtica era trivalva, con movimiento normal de sigmoideas. La válvula mitral tenía aspecto

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcomin@bellvitgehospital.cat (J. Comín Colet).

normal, con buena movilidad. Había insuficiencia mitral de grado III/IV, principalmente funcional por desplazamiento apical del plano de coaptación. Había una ligera insuficiencia tricuspídea funcional y ligera hipertensión pulmonar.

Se completó el estudio etiológico con una coronariografía, que mostró arterias coronarias sin lesiones. Una vez estabilizada, se instauró tratamiento con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de la aldosterona a bajas dosis. En la tabla se muestra la analítica previa al alta. Se orientó el caso como IC secundaria a miocardiopatía de origen tóxico. En la reunión semanal del equipo multidisciplinario del programa de IC, se decidió que se trataba de un paciente con alto riesgo de reingreso y tributario de seguimiento en la UIC por la disfunción ventricular grave. Se decidió realizar un seguimiento estructurado al alta basado en telemedicina. En el momento del alta, el peso seco era 83 kg, la creatinina normal y la NT-proBNP, 2.162 pg/ml. Se catalogó la clase funcional como NYHA II. Antes del alta, se administró 1 g de hierro carboximaltosa para la corrección del déficit funcional de hierro de la paciente.

■ Seguimiento tras el alta hospitalaria: transición de cuidados

La paciente entró en una vía clínica de seguimiento para pacientes con IC de alto riesgo, basado en enfermería con dispositivos de telemedicina. Esta trayectoria incluye telemonitorización de peso, presión arterial, frecuencia cardíaca, síntomas y signos de IC a diario durante los 6 meses de seguimiento, además de un control telefónico a demanda cuando la paciente o el cuidador lo necesiten. Todo el proceso se coordina con atención primaria a través de enfermeras gestoras de casos de base comunitaria.

La monitorización diaria se inicia tras el alta, y puede objetivar, si es el caso, aumentos de peso significativos o aparición de síntomas que indiquen congestión. La detección por parte de enfermería de una descompensación leve de IC en forma de incremento de peso no explicado se sigue de la aplicación del algoritmo de descompensación con instauración de régimen flexible de diurético, la posterior normalización del peso y la resolución de la descompensación.

Tabla Resultados analíticos

| | Previo al alta | A los 6 meses |
|---|----------------|---------------|
| NT-proBNP (pg/ml) | 2.162 | 1.720 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,99 | 0,84 |
| TFGe (CKD-EPI) (ml/kg/1,73 m ²) | 57 | 68 |
| Na (mmol/l) | 142 | 136 |
| K (mmol/l) | 5,0 | 4,5 |
| Hemoglobina (g/dl) | 13,4 | 13,8 |
| Ferritina (µg/l) | 143 | 187 |
| Saturación de transferrina (%) | 13 | 28 |
| TSH (µU/ml) | 3,7 | — |

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TSH: tirotropina.

El seguimiento mediante una trayectoria estructurada, con diversas visitas de enfermería o conjuntas mediante videoconferencia, y los datos hemodinámicos disponibles mediante la telemonitorización permiten ajustar las dosis de fármacos neurohormonales en ese proceso de seguimiento. En el tercer mes de seguimiento y con la paciente estable, se la derivó para evaluación por el equipo de rehabilitación de nuestro programa de IC, y se la incluyó en el programa de entrenamiento físico que se realiza en un centro deportivo comunitario cercano al hospital. En ese programa de 6 semanas de duración, se realizan diariamente, bajo supervisión de los fisioterapeutas, actividad física de resistencia aeróbica y entrenamiento por grupos musculares de manera grupal. En nuestra vía clínica, al cuarto mes de seguimiento se realiza un ecocardiograma de control, que en este caso mostró los siguientes datos: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, 53 mm; diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, 42 mm; grosor del TIV, 9 mm; grosor PP, 8 mm; aurícula izquierda, 37 mm; área de la aurícula izquierda, 17 cm² (índice, 9,2 cm²/m²); desplazamiento del anillo tricuspídeo del ventrículo derecho, 17 mm; volumen sistólico del ventrículo izquierdo en 2D, 58 ml; volumen diastólico del ventrículo izquierdo, 88 ml; FEVI en 2D, 34,1%; relación E/A, 0,78; grado de regurgitación mitral, I; Doppler tisular: onda Ea, 7 cm/s; relación E/Ea, 10,0; PCP estimada, 14,3 mmHg. Sin insuficiencia tricuspídea.

Se observa, pues, una mejoría de la función ventricular, con FEVI del 34%. A los 6 meses, se dio por finalizado el seguimiento estructurado intensivo. En este punto, habitualmente la transición de cuidados es al equipo de atención primaria, que incluye a su médico de familia y su cardiólogo de zona.

■ Transiciones avanzadas: gestión clínica a largo plazo

Una vez finalizado el seguimiento intensivo en el marco de una vía clínica para seguimiento estructurado y tras haber optimizado el tratamiento médico y haber comprobado que el autocuidado es óptimo con adecuado reconocimiento de signos de alarma, la UIC hospitalaria se pone en contacto con su equipo de atención primaria, que realizará una serie de intervenciones programadas según la vía clínica especificada en la ruta asistencial, basadas en refuerzos educativos, controles analíticos y asistencia en las descompensaciones.

En este momento es crucial determinar si la cesión de la gestión clínica de la paciente en sus aspectos cardiológicos debe depender del cardiólogo de atención primaria o si la fase de seguimiento a largo plazo debe recaer en el ámbito ambulatorio de la misma UIC, aunque este seguimiento pueda, en cierta manera, desintensificarse. En este momento, se reevalúan los aspectos clínicos y funcionales de la paciente.

Clínicamente, la paciente ha sufrido durante el seguimiento varios episodios de descompensación leve de IC que la propia paciente detectó correctamente y se trató de manera satisfactoria con régimen flexible de diurético con asistencia de atención primaria sin que llegaran a producirse reingresos o la necesidad de diurético endovenoso. En esta evaluación clínica, se catalogó a la paciente como en clase funcional NYHA II. Si se profundiza con ejemplos concretos de su actividad diaria, manifestaba que había actividades ligeras-moderadas que podía llevar a cabo (subir un piso sin detenerse), pero otras actividades que antes realizaba, como hacer la cama, limpiar ventanas o colgar la ropa, ya no podía cumplirlas sin tener que detenerse, hasta el punto de evitarlas. Este aspecto se refleja en 2 de las evaluaciones realizadas a los 6 meses del alta. Por una parte, la distancia recorrida en la prueba de los 6 min de marcha, en la que la paciente alcanzó 286 m, y por otra, en el cuestionario de calidad de vida *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (de 0 a 105; a mayor puntuación, peor calidad de vida) la paciente obtuvo 41 puntos, lo que indica moderada afectación de la calidad de vida. Estos 2 aspectos objetivos ilustran cómo la persistencia de síntomas en esta paciente limitaba su autonomía para llevar una vida normal y afectaba a su percepción de la calidad de vida. Clínicamente, la paciente en ese momento mostraba una presión arterial de 115/68 mmHg y en el ECG se observaba un ritmo sinusal con frecuencia cardiaca de 62 lpm en reposo y una anchura del QRS de 92 ms. Pesaba 80 kg (IMC, 31).

En la tabla se muestran los datos de laboratorio de ese momento; destaca la persistencia de un valor de NT-proBNP elevado a pesar de la estabilidad clínica de la paciente.

■ Decisiones clínicas de tratamiento

En ese momento el tratamiento de la paciente incluía: bisoprolol 10 mg/día, perindopril 8 mg/día, eplerenona 50 mg/día, furosemida 120 mg/día, repartidos en 2 comprimidos de 40 mg por la mañana y 1 al mediodía, y letrozol 2,5 mg/día.

■ Discusión

Se presenta el caso clínico de una paciente con miocardiopatía dilatada no isquémica que ingresó por IC. Lo primero que debemos destacar es que, posiblemente, si esta paciente hubiera sido incluida en una unidad de cardiooncología en el momento en que se planificó el tratamiento de la recidiva de su neoplasia, quizá se habría podido evitar la progresión a IC clínica. Lo segundo es que, tras el ingreso por IC y mediante un seguimiento estructurado multidisciplinario, se logró estabilizar a la paciente y optimizar su tratamiento.

En el momento que se planifica una nueva transición entre la fase vulnerable tras el alta y la fase de atención crónica, es preciso establecer una serie de consideraciones que pueden afectar a las decisiones para esta paciente. La pregunta clave es: ¿es preciso planificar alguna intervención terapéutica adicional en ese momento? Una visión optimista iría a favor de no hacerlo: la paciente no ha tenido nuevos ingresos, su FEVI ha mejorado, el valor de NT-proBNP ha descendido, la función renal se mantiene estable, se ha podido optimizar los tratamientos habituales a las dosis óptimas recomendadas y la paciente se mantiene en clase funcional NYHA II.

Por otra parte, algunos datos indican que quizá sea más prudente no dejarse llevar por la inercia. En primer lugar, la paciente seguía sintomática debido a la IC. Según la *Specific Activity Scale* propuesta por Goldman et al. en 1981¹, una clase funcional NYHA II implica una ligera limitación de la actividad física. En este segmento, los pacientes están cómodos en reposo, pero la actividad física ordinaria produce síntomas (el paciente puede realizar y completar actividades que requieren ≥ 5 MET, pero no puede realizar hasta completar o no realiza actividades que requieren ≥ 7 MET).

Así, esta paciente decía que podía llevar cualquier cosa escaleras arriba un tramo de 8 escalones sin parar (5-5,5 MET), pero no llevar algo de peso o empalmar 2 pisos seguidos. Esto concordaría con una NYHA II. Por otra parte, la paciente comentó que había otras actividades de menor consumo energético que no podía realizar sin tener que detenerse, como hacer y deshacer la cama (3,9-5 MET), colgar la ropa para secarla (4,4 MET) o limpiar ventanas (3,7 MET). No obstante, sí podía vestirse sin tener que parar (2-2,3 MET). Este tipo de limitaciones encaja más con una NYHA III, que se define como una marcada limitación de la actividad física, por la cual el paciente se mantiene cómodo en reposo, pero una actividad física menor que la ordinaria produce síntomas (el paciente puede realizar y completar actividades que requieren ≥ 2 MET, pero no puede realizar o no realiza actividades que requieren ≥ 5 MET). En primer lugar, ello demuestra que la limitación funcional de la paciente no es lineal, puede cambiar, y por ello hay que monitorizarla. En este caso, interrogar con detalle sobre las actividades de la vida diaria y si la paciente ha dejado de realizar tareas que antes hacía, y objetivar la limitación funcional mediante una prueba de marcha de 6 min o una evaluación de la calidad de vida pueden aportar datos para vencer la inercia.

■ ¿Por qué es fundamental?

Porque la persistencia de síntomas que limitan la vida del paciente es uno de los elementos clave que recuerdan la necesidad de dar un salto adelante con nuevas intervenciones terapéuticas en cada uno de los pasos del algoritmo terapéutico de la última guía de la Sociedad Europea de Cardiología² para la atención a la IC.

Esta paciente persiste sintomática, está en dosis optimizadas de tratamiento neurohormonal, con una dosis basal de IECA equivalente a 20 mg/día de enalapril y tiene un filtrado glomerular adecuado y una presión arterial de 115/68 mmHg, por lo que cumple todos los criterios para sustituir los IECA por el sacubitrilo/valsartán después de 36 h de haber suspendido el perindopril².

Para esta paciente, parece prudente iniciar el sacubitrilo/valsartán con dosis de 24/26 mg cada 12 h para incrementar la dosis cada 2 semanas (aunque en este escenario la dosis de inicio sería la de 49/51 mg), con seguimiento de la función renal antes de cada nuevo ajuste de dosis, buscando alcanzar si es posible la dosis de 97/103 mg cada 12 h. Se tomó la dosis de 24/26 mg como dosis de inicio como aproximación prudente del cambio de tratamiento.

Es importante, igual que cuando se inician los IECA, los ARA-II o los bloqueadores beta, instruir al paciente en la monitorización de la presión arterial y la detección de síntomas de hipotensión.

■ Qué beneficios esperar con este tratamiento

En contraposición con la imagen de «buen pronóstico» de esta paciente, hay que resaltar que diversos detalles que no deberían pasar inadvertidos indican que seguir la inercia y no plantearse nada más puede tener consecuencias negativas. En primer lugar, el riesgo de progresión clínica y acontecimientos adversos de esta paciente no es bajo: hay que recordar que la paciente ha sufrido diversos episodios de descompensación que, aunque los ha controlado ella misma, permiten sospechar que la estabilidad de la paciente puede ser efímera. De hecho, si se calcula su riesgo de mortalidad según la calculadora de riesgo *BCN Bio HF Calculator*³, su riesgo de muerte es del 28% en los próximos 3 años (expectativa de vida de 6 años). Una distancia en el test de los 6 min de marcha < 300 m y una NT-proBNP aún elevada apuntan a un riesgo de complicaciones en el medio plazo no desdeñable.

En este ámbito, en comparación con el enalapril, el estudio PARADIGM⁴ demostró en este perfil de pacientes, la mayoría de ellos aún sintomáticos y en NYHA II o III, que el tratamiento con el sacubitrilo/valsartán es capaz de reducir el riesgo de eventos clínicos adversos (muerte, rehospitalizaciones), reducir la progresión de la enfermedad y mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes^{4,5}.

■ ¿Se puede considerar otras alternativas?

Otras intervenciones encaminadas a mejorar el pronóstico y los síntomas pueden plantearse en este punto. En primer lugar, la adición de ivabradina para pacientes en ritmo sinusal y FEVI < 35% que persisten sintomáticos es una de las opciones que nos brinda la guía². Esta paciente tenía una FC de 62 lpm en reposo, por lo que posiblemente esta intervención no aportaría beneficio claro en ese momento. En cuanto a síntomas, la búsqueda de déficit de hierro es crucial, ya que corregirlo se asocia a una clara mejora de la calidad de vida^{2,6}. En esta paciente, una vez corregido el déficit inicial, no se observó deficiencia de hierro persistente en el seguimiento (tabla).

Quizá el aspecto que más llama la atención sobre las posibles intervenciones sea la valoración de la indicación de dispositivos. Para esta paciente, con un QRS de 92 ms, no se considera la opción de la resincronización. Por otra parte, la guía sí invita a considerar el DAI para pacientes con FEVI < 35% e IC de origen no isquémico, con un nivel de recomendación I y nivel de evidencia B². Este aspecto, que está claro en pacientes con disfunción sistólica grave de base isquémica, no lo está tanto en los pacientes sin sustrato isquémico. Diversos estudios han evaluado la estrategia de prevención primaria con DAI para pacientes con IC por disfunción sistólica grave de origen no isquémico. Es importante recordar que ni el estudio DEFINITE⁷ ni el SCD-HeFT⁸ o el recientemente publicado DANISH⁹ han demostrado que la estrategia de implantar DAI para la prevención primaria de muerte súbita en el subgrupo de pacientes con IC no isquémicos con disfunción grave aporte una reducción significativa del riesgo de muerte.

Concretamente, nuestra paciente, con QRS estrecho, NYHA II-III y FEVI del 30-35% y edad > 68 años, muestra datos que indican que no hay beneficio con el DAI en el análisis de subgrupos

tanto del estudio SCD-HeFT⁸ como del DANISH⁹. Por otra parte, el tratamiento con sacubitrilo/valsartán ha mostrado beneficio en la reducción del riesgo de muerte súbita¹⁰, de manera que el tratamiento combinado con este fármaco y los demás de bloqueo neurohormonal recibe en la reciente guía una recomendación de clase I y nivel de evidencia A². Es importante destacar que el beneficio clínico del sacubitrilo/valsartán se objetivó incluso en pacientes con FEVI y edad en las mismas franjas en que se hallaba nuestra paciente^{11,12}.

■ Conclusiones y recomendaciones

En este caso, una paciente con IC secundaria a miocardiopatía de origen tóxico, con disfunción sistólica grave y síntomas de limitación funcional persistentes a pesar del tratamiento con dosis óptimas de fármacos antagonistas neurohormonales, nos obliga a plantear el siguiente paso en la escalada terapéutica con la finalidad de controlar sus síntomas y reducir el riesgo de eventos adversos. Por todo ello, las acciones que se recomiendan en este momento incluirían el inicio del sacubitrilo/valsartán, su dosificación progresiva con monitorización de presión arterial, función renal e iones, posiblemente vinculando el seguimiento en esta fase al equipo de la UIC.

■ Conflicto de intereses

JCC ha recibido honorarios por ponencias para Novartis.

■ Bibliografía

1. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981;64:1227-1234.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
3. Lupón J, De Antonio M, Vila J, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One*. 2014;9:e85466.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
5. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al; PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131:54-61.
6. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J*. 2013;34:30-38.
7. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-2158.
8. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.
9. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016 Aug 27 [Epub ahead of print].
10. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36:1990-1997.
11. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36:2576-2584.
12. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002744.

Contextos y perfiles clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: paciente con insuficiencia cardiaca crónica y empeoramiento de signos y síntomas

Julio Núñez^a y Juan Ignacio Pérez Calvo^{b,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Facultad de Medicina, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Zaragoza, España

■ Presentación del caso

Mujer de 68 años con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia que tuvo un primer ingreso por insuficiencia cardiaca (IC) aguda descompensada en 2012. En ese momento, el ECG al ingreso mostró ritmo sinusal a 55 lpm, con QRS ancho (130 ms) y morfología de bloqueo de rama derecha. La radiografía de tórax mostró índice cardiotorácico aumentado y signos de edema intersticial bilateral, con pinzamiento de ambos senos costofrénicos. El ecocardiograma mostró dilatación ventricular izquierda con función sistólica muy deprimida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 28%) por hipocinesia general, con dilatación biauricular, sin valvulopatía significativa (figura 1). Se realizó resonancia magnética cardiaca, que confirmó los datos obtenidos mediante ecocardiografía y descartó la etiología isquémica, por lo que se diagnosticó miocardiopatía dilatada idiopática. La paciente presentó buena respuesta diurética, con resolución de los signos congestivos, y se la pudo dar de alta sin complicaciones.

Posteriormente siguió controles en la unidad de insuficiencia cardiaca, donde se incrementó el tratamiento médico hasta las máximas dosis toleradas. Inicialmente permaneció clínicamente estable, en clase funcional II de la *New York Heart Association* (NYHA). Recibía tratamiento con bisoprolol 2,5 mg/24 h, enalapril 20 mg/24 h, eplerenona 25 mg/24 h y torasemida 10 mg/24 h.

Tras un periodo de estabilidad clínica de 2 años, sufrió un empeoramiento clínico, con aumento de su disnea basal y signos de congestión (edematización progresiva de extremidades inferiores, aumento del perímetro abdominal y aumento de hasta 6 kg de peso), que requirió la combinación de diuréticos de asa y tiacídicos vía oral y la administración ambulatoria de furosemida intravenosa en varias ocasiones. Tras la estabilización de la paciente, y dada la progresión clínica a pesar de tratamiento médico óptimo, se decidió sustituir el inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) por el sacubitrilo/valsartán. En ese momento la paciente tenía una presión arterial (PA) de 112/80 mmHg, tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de 48 ml/min/1,73 m², potasio sérico de 4,5 mEq/l y NT-proBNP 12.450 pg/ml. Tras un periodo de aclaramiento de 36 h, se inició el sacubitrilo/valsartán a dosis de 24/26 mg cada 12 h. Tras 8 semanas, se aumentó hasta 97/103 mg/12 h. Tras 4 semanas, se aumentó a 97/103 mg/12 h vía oral, con buena tolerancia, sin hipotensión sintomática, deterioro de la función renal o trastornos del potasio. Después la paciente ha tenido buena evolución clínica y ha mantenido cifras de PA en torno a 100/60 mmHg y ausencia de signos congestivos, lo que ha permitido la reducción gradual de la dosis de diuréticos. La evolución de la PA, la TFGe, el potasio y la NT-proBNP durante el curso evolutivo de su enfermedad se muestran en la figura 2.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jiperez@unizar.es (J.I. Pérez Calvo).

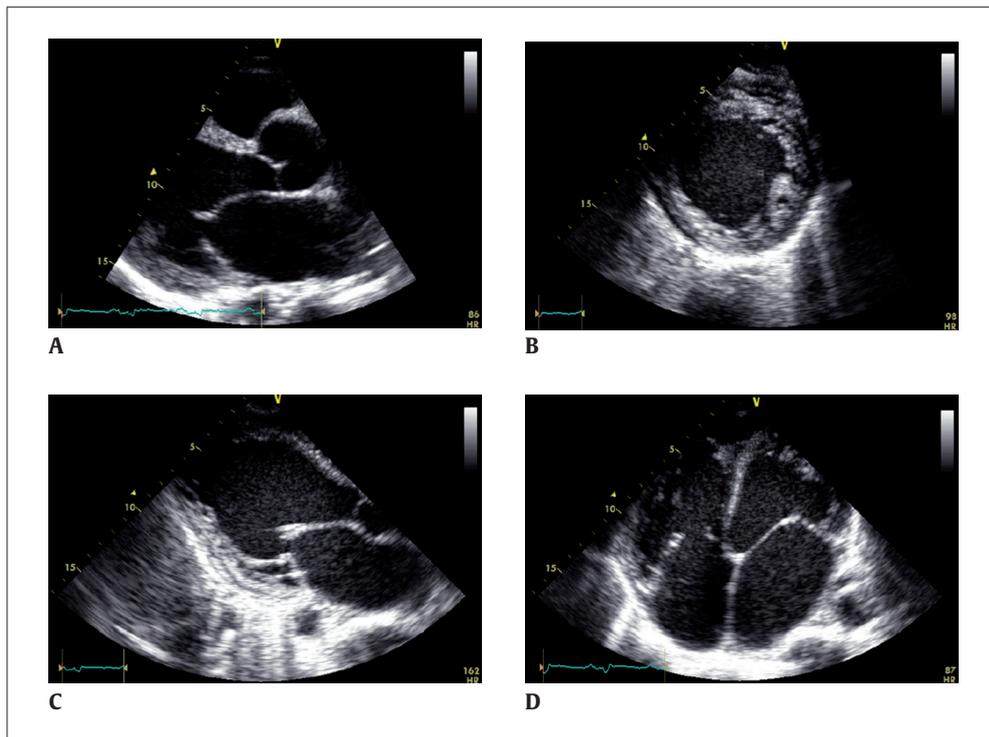


Figura 1 Ecocardiograma que muestra dilatación ventricular izquierda y biauricular. A: vista paraesternal de eje largo. B: vista paraesternal de eje corto. C: vista apical de 3 cámaras. D: vista apical de 4 cámaras.

■ Discusión

La paciente descrita presenta la semiología y la evolución típicas de una IC por miocardiopatía dilatada idiopática. Una presentación insidiosa, con un cuadro clínico más expresivo en su evolución posterior y unos hallazgos ecocardiográficos que obligan a descartar la isquemia como una de las causas potenciales. Tras la introducción y el ajuste de los fármacos basados en la evidencia, que son los que reducen la morbimortalidad¹, la paciente entró en una fase de estabilidad hasta la presentación de una nueva descompensación en la que predominaban los signos congestivos sistémicos.

La IC continúa siendo, a pesar de los indudables avances en su tratamiento, un síndrome con mal pronóstico. En el mundo, la tasa de mortalidad intrahospitalaria durante un ingreso por descompensación oscila, con diferencias entre países, entre el 2 y el 17%; al año, entre el 17 y el 45%, y pocos pacientes sobreviven hasta los 5 años². Por ello, un cambio significativo en la evolución clínica como el descrito obliga a revisar si hay factores concurrentes para la descompensación e introducir modificaciones en el tratamiento.

En primer lugar, después de excluir causas potencialmente reversibles que justifiquen la descompensación, se debería intentar la optimización de las dosis de los fármacos que la paciente ya tomaba, por ejemplo el bisoprolol y/o la eplerenona, hasta la máxima dosis tolerada. Entre las nuevas medidas que se podría considerar, estarían fármacos como la ivabradina³ y los nitratos, combinados con hidralazina o no⁴. Aunque hay evidencia que respalda su uso, el impacto benefi-

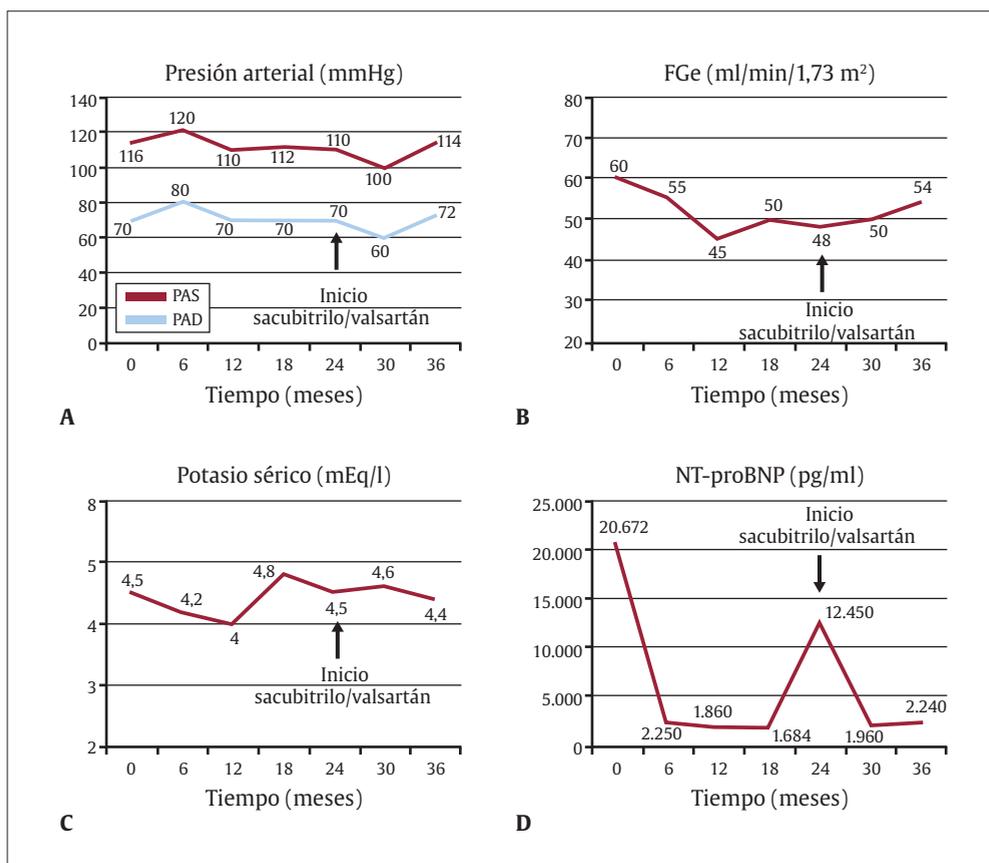


Figura 2 Evolución de la presión arterial, el filtrado glomerular estimado, el potasio y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral. FGe: filtrado glomerular estimado; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

cioso en el pronóstico, especialmente en la mortalidad, es escaso. Además la frecuencia cardiaca de la paciente (55 lpm) desaconsejaría en este caso la indicación de la primera, y el hecho de no ser de raza negra limitaría el beneficio de la combinación de nitratos e hidralazina. También sería razonable considerar algunas medidas no farmacológicas como la terapia de resincronización (TRC)⁵, con o sin desfibrilador automático implantable (DAI)⁶. No obstante, tal y como recoge la guía de práctica clínica (GPC) para la IC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁷, el implante de un marcapasos de resincronización con un QRS en el límite y una morfología de bloqueo de rama derecha o de un DAI en prevención primaria requieren la optimización del tratamiento médico con antelación.

La publicación del estudio PARADIGM⁸ en 2015 ofrece una alternativa muy atractiva para pacientes con el perfil descrito. Este ensayo clínico ha demostrado que un fármaco dual compuesto por valsartán más sacubitrilo, un inhibidor de las endopeptidasas neutras, combina un bloqueo eficaz del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) al tiempo que potencia la acción del péptido natriurético cerebral (BNP) endógeno, a cuyas acciones hemodinámicas y renales⁹

habría que sumar las más que probables acciones pleotrópicas, fundamentalmente metabólicas¹⁰, y con un perfil muy beneficioso. Sea cual sea el mecanismo, la adición de este fármaco en sustitución del enalapril para pacientes con IC, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 35% y tratamiento farmacológico óptimo supuso una reducción de la mortalidad cardiovascular y de los reingresos por IC en torno a un 20%⁸. Estos resultados, ciertamente esperanzadores, han posicionado esta nueva molécula dual en el núcleo del tratamiento farmacológico de la IC con FEVI reducida, al indicarse en sustitución de los IECA para todos los pacientes que persistan sintomáticos a pesar de un tratamiento óptimo con IECA (o antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II]), bloqueadores beta y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (MRA)⁷.

En el caso descrito, es razonable sustituir, tal y como se hizo, tras un periodo de aclaramiento de 36 h, el enalapril por el sacubitrilo/valsartán.

La dosis inicial recomendada del compuesto es un comprimido de 49/51 mg 2 veces al día. No obstante, debe considerarse una dosis inicial más baja, de 24/26 mg 2 veces al día, para pacientes con PAS en 100-110 mmHg. Esta dosis también sería la de inicio para pacientes sin tratamiento previo o con dosis bajas de IECA/ARA-II, insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²) o insuficiencia hepática moderada.

En este caso, la dosis de inicio se debe doblar a las 2-4 semanas, hasta la dosis objetivo de un comprimido de 97/103 mg 2 veces al día, en función de cómo se tolere.

Si la PA sistólica es ≤ 95 mmHg, se produce hipotensión sintomática, hiperpotasemia o disfunción renal, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes, reducción temporal de la dosis o interrupción del sacubitrilo/valsartán.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con concentraciones de potasio sérico >5,4mEq/l o PA sistólica < 100 mmHg.

En cuanto a su empleo en pacientes con disfunción renal, no se requiere ajuste de dosis si el paciente tiene una TFG > 60 ml/min/m²; se inicia a dosis más bajas, de 24/26 mg 2 veces al día, como idóneas para aquellos otros con TFG 30-60 ml/min/m². En estos casos los incrementos de dosis deben realizarse de modo individualizado y con control de la función renal y el potasio sérico, como con los demás inhibidores neurohumorales. La experiencia clínica es limitada con TFG < 30 ml/min/m², por lo que debe utilizarse con precaución¹¹.

■ Conclusiones y recomendaciones

La indicación del sacubitrilo/valsartán debe considerarse siempre para optimizar el tratamiento de cualquier paciente con IC y FEVI reducida (< 35%) que, llevando un bloqueo neurohumoral adecuado (IECA o ARA-II, más bloqueador beta y ARM), persista sintomático o se desestabilice sin una causa reversible, reconocible y tratable.

En caso de indicarse, la nueva molécula dual sustituirá al IECA o el ARA-II que el paciente ya estuviera tomando.

■ Conflicto de intereses

Los autores han participado en el ensayo clínico Relax-EU, han recibido ayudas para la asistencia a congresos y han participado en comités consultivos para Novartis.

■ Bibliografía

1. McMurray JJ. Consensus to emphasis: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:929-936.
2. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1:4-25.

3. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-885.
4. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547-1552.
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-1338.
6. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, et al; INSURE Investigators. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the INCidence free SURvival after ICD REplacement (INSURE) trial—a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2013;34:130-137.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 May 20. doi: 10.1002/ejhf.592.
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
9. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:257-260.
10. Schlueter N, De Sterke A, Willmes DM, Spranger J, Jordan J, Birkenfeld AL. Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. *Pharmacol Ther*. 2014;144:12-27.
11. Ficha del producto [citado 24 Jun 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf.

Contextos y perfiles clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: paciente con insuficiencia cardiaca crónica y descompensación reciente

Domingo A. Pascual Figal^{a,*} y Jose L. Lambert Rodríguez^b

^aServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

■ Caso clínico

Varón de 33 años que consultó en 2014 en su centro de salud por disminución inespecífica de su capacidad funcional. Ante el ECG anormal, su médico lo remitió a consulta de cardiología. En consulta de cardiología se objetivó semiología congestiva, presión arterial (PA) 115/65 mmHg, frecuencia cardiaca a 85 lpm, con soplo holosistólico en foco mitral y tercer ruido. Se iniciaron diuréticos orales y ramipril a dosis bajas. Se cursaron pruebas complementarias: radiología de tórax, que muestra edema intersticial y cardiomegalia; ECG en ritmo sinusal con criterios de hipertrofia ventricular izquierda y QRS de 110 ms por bloqueo incompleto de rama izquierda; concentración de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) de 3.400 pg/ml, con normalidad de los demás parámetros bioquímicos y hemáticos; ecocardiografía con ventrículo izquierdo dilatado (volumen telediastólico, 190 ml) por hipocinesia difusa, sin engrosamiento de paredes, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 25%, insuficiencia mitral funcional de grado II, cavidades derechas con dilatación y disfunción sistólica leve, hipertensión pulmonar moderada y signos de congestión sistémica.

En la evolución inicial se resolvió la congestión tras 1 semana de furosemida 80 mg/día, con mejoría de la disnea, que pasó de NYHA III a II. Se optimizó el tratamiento médico con ramipril 5 mg/12 h, carvedilol 12,5 mg/12 h y espironolactona 25 mg/día. La dosis de diuréticos se redujo hasta 40 mg/día de furosemida. Posteriormente se aumentó el carvedilol a 25 mg/12 h.

A los 3 meses de esa optimización, el paciente refería encontrarse bien y podía realizar sus actividades habituales y el trabajo en oficina sin disnea, aunque no podía practicar deporte. La PA era de 105/65 mmHg y la frecuencia cardiaca, 62 lpm. Se realizó nueva ecocardiografía, que mostró FEVI del 30% y volúmenes ligeramente menores, con mejoría de la insuficiencia mitral funcional y de los signos congestivos. La NT-proBNP en ese momento estaba en 1.300 pg/ml. Se completó la valoración etiológica con resonancia cardiaca, que mostró miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica biventricular y FEVI del 24%. Se solicitó estudio genético, dado que su abuela materna había tenido miocardiopatía dilatada idiopática y había fallecido súbitamente a los 50 años. El resultado genético mostró que era portador heterocigoto de una variante en *ACTC1*, cambio probablemente patogénico. Ante la FEVI \leq 35% y el antecedente familiar de muerte súbita, se decidió el implante de un desfibrilador automático, que se realizó 6 meses después del diagnóstico, sin complicaciones. Concluyó la evolución inicial con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (IC) crónica estable, NYHA II, con disfunción sistólica grave secundaria a miocardiopatía dilatada familiar.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dpascual@um.es (D.A. Pascual Figal).

■ Hospitalización por insuficiencia cardiaca descompensada

El paciente se mantuvo estable con tratamiento médico durante 1 año, asintomático para su vida normal, aunque sin volver a hacer deporte, y en varias ocasiones se le etiquetó en la historia clínica como NYHA I o II. Sin causa aparente, volvió a sufrir disnea progresiva y aumento de peso, que no respondían a aumento de diuréticos orales, motivo por el que su médico de atención primaria solicitó una valoración preferente a cardiología. En espera de la cita, sufrió aumento brusco de la disnea, que se hizo de reposo, por lo que precisó traslado con soporte ventilatorio no invasivo a urgencias del hospital de referencia, adonde llegó en situación de edema agudo de pulmón, sin signos de hipoperfusión, con PA en 100/60 mmHg, función renal conservada y en ritmo sinusal a 80 lpm. En el análisis bioquímico destacan NT-proBNP en 6.530 pg/ml y troponina T de alta sensibilidad en 85 pg/ml. Ingresó inicialmente en la unidad coronaria con soporte respiratorio no invasivo, se le administraron diuréticos intravenosos, se redujo la dosis del carvedilol durante el ingreso y se mantuvo el resto del tratamiento. Tras 3 días en cuidados agudos, presentaba mejoría progresiva, se pudo retirar el soporte ventilatorio y no precisó inotrópicos. Pasó a planta, donde se mantuvo estable y sin alteraciones de la función renal o hepática ni anemia. Se realizó una coronariografía, que no mostró enfermedad coronaria. La ecocardiografía mostró persistencia de la disfunción ventricular grave, FEVI del 30%, con insuficiencia mitral funcional moderada y signos de aumento de presiones de llenado. A los 9 días se le dio el alta hospitalaria con el mismo tratamiento que antes del ingreso.

■ Evaluación en consulta tras el alta hospitalaria

Tras el alta, se dio seguimiento al paciente en una consulta especializada de IC. La primera visita se produjo 1 mes tras el alta. El paciente refería que se encontraba mejor y en la misma situación funcional que antes del ingreso. Entre los hallazgos clínicos de la visita, destacaban: PA de 108/72 mmHg; ritmo sinusal, 66 lpm; TFG, 77 ml/min/1,73 m²; potasio, 4,8 mEq/l; hemoglobina, 14,2 g/dl; Na, 139 mEq/l; NT-proBNP, 3.200 pg/ml, y troponina T de alta sensibilidad, 54 pg/ml. A la exploración no había signos congestivos, solo destacaba el tercer ruido. En ese momento, con el paciente en la consulta, nos planteamos la discusión del caso.

■ Discusión

■ ¿Estaba el paciente correctamente tratado antes de la hospitalización por insuficiencia cardiaca descompensada?

Según las guías científicas contemporáneas¹, el paciente estaba correctamente tratado dado que, en presencia de FEVI < 35% sintomática, recibía los fármacos con evidencia para la mejora de su pronóstico. Tanto los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como el bloqueador beta (BB) y el antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM) produjeron una mejora demostrada de la supervivencia de este paciente. Se estima que la adición consecutiva de cada uno de ellos hasta la triple terapia aumenta un mínimo de 3 años su esperanza de vida². La mejora de la mortalidad de cada uno de ellos difiere en alguna medida, por cuanto el BB previene fundamentalmente la muerte súbita y los IECA y los ARM previenen la muerte por IC³⁻⁶. Lo que sí hacen los 3 fármacos de manera evidente es prevenir la necesidad de hospitalización por IC, es decir, facilitan la estabilidad de la enfermedad, evitan las descompensaciones y reducen la mortalidad total. El implante del desfibrilador en prevención primaria estaba justificado, dada la disfunción ventricular grave y persistente tras optimizar el tratamiento, junto con el antecedente familiar de muerte súbita⁷. En cuanto a otros posibles fármacos, dado que la frecuencia cardiaca en situación ambulatoria era < 70 lpm, la ivabradina no era necesaria. Tampoco había un QRS prolongado que justificara la terapia de resincronización. La

administración de un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina no se encontraba disponible en la evolución previa a la hospitalización de este paciente, por lo que no se pudo considerar.

■ **¿Cuál era el riesgo inicial de hospitalización?**

Tras un diagnóstico inicial, el riesgo de hospitalización es alto, especialmente en el primer mes⁸. La mayoría de los pacientes acabarán ingresando; así, a los 5 años el 85% habrá ingresado al menos 1 vez⁹. Estos datos proceden de estudios poblacionales, en los que al menos la mitad de los ingresos no se deben a IC debido a la elevada comorbilidad. En el paciente que se presenta, dada su baja comorbilidad, el principal riesgo es el de ingreso por IC y se concentra en la fase inicial de estabilización. Durante estos años se han desarrollado múltiples escalas y marcadores de riesgo en diferentes poblaciones. Una revisión sistemática de 64 modelos y otro meta-análisis de 117 modelos han mostrado que la precisión de estos modelos es moderada y que la capacidad de predicción de hospitalizaciones por IC es baja^{10,11}. En esta fase inicial, el paciente tuvo una evolución clínica favorable y recibió un tratamiento médico optimizado. En cualquier caso, tras optimizar el tratamiento médico, la valoración del riesgo de este paciente es obligada y debe realizarla el clínico responsable de él, tomando en consideración toda la información disponible.

■ **¿Qué parámetros ayudan a establecer la respuesta al tratamiento de este paciente?**

Tras la optimización del tratamiento, que el paciente tolerase y recibiera las dosis recomendadas de la triple terapia condiciona un mejor pronóstico. Además, el paciente tuvo una evolución clínica favorable por cuanto se resolvió la clínica congestiva, y mostró una mejoría subjetiva de sus síntomas iniciales, sin aparente limitación funcional en su actividad diaria excepto para el ejercicio deportivo, lo que también le da un buen pronóstico. Sin embargo, fue clasificado intermitentemente en NYHA I y II por diferentes especialistas, lo que refleja la dificultad de discernir la repercusión funcional de la enfermedad y la variabilidad de la valoración subjetiva entre profesionales y pacientes¹². Ambos grados de la NYHA pueden reflejar la realización de tareas habituales sin disnea, dependiendo en gran medida de la edad y la comorbilidad. En este paciente joven, sin comorbilidad, y que previamente practicaba deporte, probablemente la clase I subestimaba la repercusión funcional de su enfermedad, máxime teniendo en cuenta la necesidad crónica de diuréticos y los valores de otros indicadores de gravedad.

Otro dato de interés es que no hubo una mejoría de la FEVI y del remodelado adverso. La FEVI persistió < 30%, muy reducida, y el ventrículo izquierdo, dilatado. La mejoría de la FEVI tras instaurar el tratamiento identifica a un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico^{13,14}. Los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica son los que en mayor porcentaje presentan una mejoría de la FEVI con remodelado inverso, hasta un 15% recupera una FEVI > 50% y reducen los volúmenes¹³. Estos pacientes «respondedores» y con FEVI recuperada presentan mejor pronóstico, si bien a un 40% volverán a deteriorarse la FEVI y el pronóstico^{13,14}.

El otro aspecto de interés es el valor persistentemente elevado de NT-proBNP. En un paciente joven, sin enfermedad renal ni otra comorbilidad, el valor de los péptidos natriuréticos no está influido por variables extracardiacas, como ocurre en pacientes ancianos con comorbilidad¹⁵. Este aspecto debe tenerse en cuenta en su interpretación. En este paciente, joven y sin comorbilidad, un valor > 1.000 pg/ml está identificando un mayor riesgo de complicaciones. De hecho, su reducción por debajo de esta cifra en pacientes menores de 75 años se asocia con una mejora del pronóstico¹⁵.

Sin embargo, a pesar de estos datos, poco se podía hacer, dado que la triple terapia estaba optimizada; solo se podía modificar el ARM o el diurético, y otros tratamientos no estaban disponibles o indicados.

■ **¿Qué supone el ingreso hospitalario para este paciente?**

El ingreso por un episodio de IC aguda supone un empeoramiento de su pronóstico y de la evolución de su enfermedad. Tras un primer ingreso, un 50% de los pacientes con IC y FEVI reducida habrán fallecido a los 2 años y el 100%, a los 10 años¹⁶. Este riesgo aumenta si el paciente tiene enfermedad coronaria y sufre hospitalizaciones repetidamente. Es muy importante entender que la descompensación de la enfermedad, su ingreso hospitalario, de por sí es un factor que deteriora la enfermedad y conlleva un agravamiento. En un análisis con ajuste de propensión, el ingreso hospitalario por IC descompensada aumentó el riesgo de muerte cardiovascular unas 3 veces y el de muerte por IC, unas 5 veces¹⁷. Por lo tanto, prevenir la descompensación por IC y la consiguiente hospitalización debe ser el objetivo desde el inicio del tratamiento del paciente.

■ **¿Qué supone el ingreso hospitalario para el sistema sanitario?**

Además del impacto en el pronóstico del paciente, los ingresos hospitalarios suponen 2 tercios del gasto sanitario por IC¹⁸. Este gasto se da no solo por la prevalencia de la enfermedad, sino también porque tras una hospitalización el riesgo de nuevas hospitalizaciones aumenta significativamente; de hecho, el 50% de los pacientes volverán a ser hospitalizados en los siguientes 180 días¹⁹.

■ **¿Se podía evitar el «empeoramiento de la insuficiencia cardiaca»?**

En los días previos el paciente sufrió un empeoramiento de sus síntomas; es posible que en ese momento un incremento de los diuréticos o su administración intravenosa pudieran evitar la hospitalización. Sin embargo, datos recientes indican que la descompensación agrava el pronóstico en igual medida si el paciente es hospitalizado, se atiende solo en urgencias o en un área ambulatoria²⁰. Es el concepto de «empeoramiento de la IC»: independientemente de dónde ocurra y cómo se trate, su aparición identifica una evolución desfavorable y un peor pronóstico. Por lo tanto, de nuevo el objetivo del tratamiento debe ser prevenir o evitar el «empeoramiento de la IC» desde el inicio y durante todo el curso clínico.

■ **¿Qué datos relevantes de la hospitalización hay que destacar?**

En la descompensación no había datos de bajo gasto o empeoramiento de la función renal; se puede decir que el patrón era de «congestión con perfusión conservada», lo que facilitó un tratamiento basado en el uso de diuréticos para la estabilización. Durante el ingreso tampoco sufrió un empeoramiento de los síntomas, que también habría sido un dato de peor pronóstico. Sin embargo, aparecieron datos preocupantes, entre ellos el aumento de las troponinas persistente durante el ingreso y la elevación de los péptidos natriuréticos. La elevación de las troponinas de alta sensibilidad es muy prevalente en estos pacientes (80%), pero la magnitud de dicho aumento y su persistencia deben alertar sobre un proceso de daño miocárdico activo y, con este, un peor pronóstico²¹.

■ **Con el paciente en consulta, en la primera visita tras la hospitalización, ¿qué se puede hacer para mejorar su pronóstico?**

El paciente se encuentra de nuevo ambulatorio, pero el ingreso supone un cambio de escenario, por cuanto condiciona un peor pronóstico, como se ha comentado. La actitud actual incluye 2 aspectos principales: *a)* reevaluar el riesgo, y *b)* mejorar el tratamiento en general. En la nueva valoración del riesgo, el paciente se encuentra sintomático, en NYHA II, y persisten los biomarcadores elevados (NT-proBNP y troponina T de alta sensibilidad), además de la disfunción sistólica

grave. Como datos de buen pronóstico, el paciente presenta función renal normal, sin datos de daño hepático o anemia, y no presenta hipotensión. La primera conclusión es clara, el paciente está en riesgo de progresión de la enfermedad y nueva hospitalización.

■ **¿Cómo mejorar su tratamiento? ¿Está indicado para este paciente iniciar un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II?**

Actualmente, atendiendo a los resultados del estudio PARADIGM²² y la nueva guía de práctica clínica de la ESC 2016²³, el paciente debería recibir tratamiento con un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II (INRA), sacubitrilo/valsartán, en sustitución del IECA ramipril. La principal razón es que nuestro paciente se ajusta al perfil del que, en el estudio PARADIGM, se benefició de recibir sacubitrilo/valsartán (INRA) frente a enalapril (IECA), pues se demostró una reducción de la progresión de la enfermedad, con menor mortalidad y menos hospitalizaciones por IC y reingresos hospitalarios^{22,24}. La tabla 1 muestra los criterios que definen dicho perfil. Es de destacar que el beneficio no mostró diferencias en el análisis de subgrupos, y la edad y la FEVI no afectaron al beneficio obtenido^{25,26}.

■ **¿Cómo se debería realizar el cambio de tratamiento a un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II?**

Las recomendaciones que se debe seguir en el cambio de tratamiento son:

- Dado que el INRA sustituye al IECA, y para evitar el riesgo de angioedema, en este paciente debe suspenderse el IECA (ramipril) durante al menos las 36 h previas a la primera dosis del INRA²³.
- La dosis inicial en pacientes con presión arterial en 100-110 mmHg es la más baja, 24/26 mg/12 h, aunque la dosis habitual para pacientes que reciben dosis altas del IECA es 49/51 mg/12 h. Esta recomendación se basa en los hallazgos del estudio TITRATION²⁷.
- El aumento de dosis debe hacerse en un intervalo de 2-4 semanas.

■ **¿Cuáles son las principales barreras o problemas tras iniciar el inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II?**

La incidencia de eventos adversos fue baja en el estudio PARADIGM, y se puede afirmar que el sacubitrilo/valsartán (LCZ696) fue seguro incluso para pacientes de más edad^{22,26}. De hecho, interrumpieron el tratamiento por un efecto adverso más pacientes del grupo del enalapril (12,3%) que del grupo del sacubitrilo/valsartán (10,7%) ($p = 0,03$). La tos, la hiperpotasemia y la insuficiencia renal fueron mayores en el grupo del enalapril. La hipotensión sintomática fue mayor con el sacubitrilo/valsartán (el 14,0 frente al 9,0%), pero obligó a la retirada del fármaco en un porcentaje bajo y sin diferencias entre el sacubitrilo/valsartán y el enalapril (el 0,9 frente al 0,7%; $p = 0,38$). En este sentido, una presión arterial más baja antes del inicio del tratamiento y estar recibiendo una dosis baja de IECA antes del cambio identifican perfiles con mayor posibilidad de hipotensión que se debe tener en cuenta. Hay que tener presente que este riesgo de hipotensión es inherente a todos los fármacos con demostrado beneficio pronóstico en pacientes con IC y disfunción sistólica grave, y no debería ser una barrera a la optimización del tratamiento si se quiere mejorar el pronóstico del paciente.

■ **¿Qué beneficios esperar de la administración del inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II en este paciente?**

Los beneficios esperables son los mismos que para los pacientes que no han sido hospitalizados. En el estudio PARADIGM, el 62% de los pacientes habían tenido una hospitalización por IC en

Tabla 1 Condiciones para el cambio de un IECA (o ARA-II) por un INRA para el paciente presentado y según los criterios del estudio PARADIGM

| Condición PARADIGM | Condición paciente |
|--|-------------------------------------|
| IC crónica | 24 meses |
| NYHA II-IV | NYHA II |
| FEVI \leq 35% | FEVI 25% |
| NT-proBNP \geq 600 pg/ml (o \geq 400 pg/ml y una hospitalización por IC en los últimos 12 meses) | 3.200 pg/ml |
| IECA (o ARA-II) + BB + ARM | Ramipril + carvedilol + aldosterona |
| Al menos 4 semanas tratamiento estable | 4 semanas |
| TFG $>$ 30 ml/min/1,73 m ² | 77 ml/min/1,73 m ² |
| Potasio $<$ 5,4 mEq/l | 4,8 mEq/l |
| PAS $>$ 100 mmHg | 110 mmHg |
| Sin IC aguda actualmente | No |
| Sin evento agudo reciente (3 meses): síndrome coronario agudo, ictus, cirugía, revascularización coronaria o carotídea | No |
| Sin antecedente de angioedema | No |

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtrado glomerular.

los 12 meses previos²². El beneficio clínico para estos pacientes fue similar al de la población general. La administración de sacubitrilo/valsartán respecto a enalapril redujo el riesgo de hospitalización por IC en un 23% ($p < 0,001$) y, lo que es muy importante en este paciente, el riesgo de hospitalizaciones recurrentes; con sacubitrilo/valsartán ingresaron por IC más de 1 vez un 29% menos pacientes que con enalapril (170 y 240 respectivamente; $p = 0,001$)^{24,28}. Además, el riesgo de empeoramiento de la IC, las visitas a urgencias y, en caso de hospitalización, la necesidad de cuidados intensivos e intensificación del tratamiento también fueron menores entre los pacientes tratados con INRA²⁴.

■ ¿Hasta qué punto es relevante el cambio de tratamiento en este paciente?

Si se considera que este paciente, por haber sufrido un empeoramiento de su IC con ingreso hospitalario, tiene mayor riesgo de nuevas hospitalizaciones, muerte y progresión de la enfermedad, la posibilidad de disponer de una mejora terapéutica adquiere relevancia. El paciente antes del ingreso recibía un tratamiento optimizado y tras el alta, de no haber estado disponible el nuevo grupo farmacológico INRA, el paciente no tendría ninguna opción de mejora, por cuanto la frecuencia cardiaca era $<$ 70 lpm y no presentaba un QRS prolongado. Por lo tanto, en este paciente, reemplazar el IECA (ramipril en este caso) por el INRA permite mejorar su pronóstico significativamente.

■ ¿En qué momento debería iniciarse el inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II tras la hospitalización?

Además, este cambio debería realizarse precozmente, una vez se considere estabilizado y 4 semanas después del alta según los criterios de inclusión del PARADIGM²⁴. Es importante tener en cuenta que el mayor riesgo de reingreso tras el primero se produce en los primeros meses y que, por otro lado, en el estudio PARADIGM la disminución del riesgo de hospitalización por IC se produjo precozmente, con una reducción del riesgo relativo del 40% en los primeros 30 días ($p < 0,001$) (figura)²⁴. Por lo tanto, el cambio al sacubitrilo/valsartán en sustitución del ramipril debería realizarse en la visita descrita al final del caso clínico, al mes del alta y en situación clínica estable. Además, en respaldo de ese inicio precoz, un subanálisis mostró que, en caso de hospitalización, el riesgo de reingreso también se reduce precozmente²⁸.

■ ¿Debió iniciarse el inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II antes del ingreso del paciente?

En la valoración y evolución inicial de este paciente no se disponía de INRA, pero si hubiera estado disponible debería haberse valorado esta opción. En el estudio PARADIGM, se demostró que el sacubitrilo/valsartán reduce tanto la mortalidad por diferentes causas como el primer ingreso por IC²⁴. Tras la optimización inicial del tratamiento, el paciente presentaba todos los criterios de inclusión reflejados en la tabla 2, por lo que, considerando la evidencia actual, su administración podría haber reducido el riesgo de una primera hospitalización en un 21% en los 4 años siguientes y, lo que es más importante, el riesgo de progresión de la enfermedad en cuanto

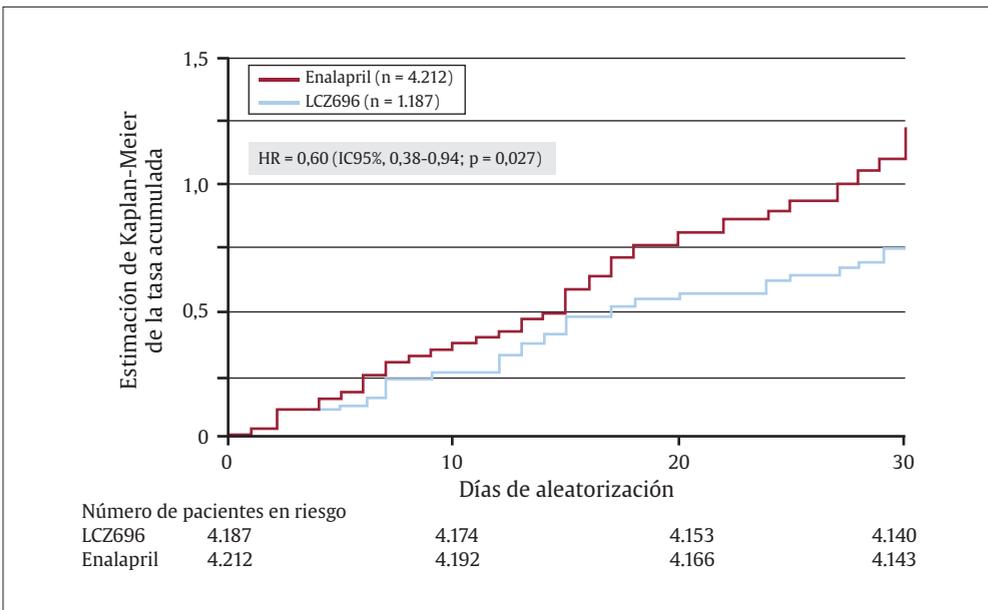


Figura Estudio PARADIGM: el tratamiento con sacubitrilo/valsartán frente a enalapril se asoció a una reducción de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca que fue significativa desde los primeros 30 días tras la aleatorización²⁴.

Tabla 2 Terapias con recomendación I y su potencial impacto pronóstico en el paciente presentado en términos de reducción del riesgo

| Terapia | Recomendación y evidencia | Muertes totales | Muerte por IC | Muerte súbita | Hospitalización por IC |
|-------------------|---------------------------|-----------------|---------------|---------------|------------------------|
| BB | I A | 34% | NS | 44% | 36% |
| IECA | I A | 23% | 31% | NS | 35% |
| ARM ^a | I A | 24% | 32% | NS | 42% |
| INRA ^b | I B | 16% | 21% | 20% | 23% |
| DAI ^c | I B | 32% | NS | 80% | NS |

ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; DAI: desfibrilador automático implantable; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: antagonista de la neprililina y del receptor de la angiotensina II; NS: no significativo.

^aAñadido a BB e IECA.

^bAñadido a BB, IECA y ARM.

^cTras tratamiento farmacológico optimizado.

a hospitalizaciones totales y, sobre todo, de mortalidad²⁴. La tabla 2 muestra las recomendaciones de clase I de la guía actual²³ y el potencial impacto de cada tratamiento en este paciente en cuanto a reducción del riesgo relativo respecto al tratamiento previo (%). El sacubitrilo/valsartán es el único con el que se ha demostrado una mejora en todos los eventos adversos.

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. Authors/Task Force Members, McMurray JJ V, Adamopoulos S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-1847.
2. Cole GD, Patel SJ, Zaman N, et al. "Triple therapy" of heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitor, beta-blocker, and aldosterone antagonist may triple survival time: shouldn't we tell patients? *JACC Heart Fail*. 2014;2:545-548.
3. Garg R, Yusuf S, Bussmann WD, et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995;273:1450-1456.
4. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998;98:1184-1191.
5. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:52.
6. Zannad F, McMurray JJ V, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
7. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-2158.
8. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J*. 2002;23:877-885.
9. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1695-1702.
10. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2:429-436.

11. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2:440-446.
12. Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart.* 2007;93:476-482.
13. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, et al. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *J Am Heart Assoc.* 2015;4:1-10.
14. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2016;355:251-259.
15. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2016. DOI:10.1016/j.recesp.2016.03.012.
16. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5:414-421.
17. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, et al. Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study. *J Card Fail.* 2008;14:211-218.
18. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A, et al. What are the costs of heart failure? *Europace.* 2011;13 Suppl 2:iii13-7.
19. Chen J, Ross JS, Carlson MDA, et al. Skilled nursing facility referral and hospital readmission rates after heart failure or myocardial infarction. *Am J Med.* 2012;125:100.e1-9.
20. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation.* 2016;133:2254-2262.
21. Pascual-Figal DA, Casas T, Ordonez-Llanos J, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J.* 2012;163:1002-1010.
22. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
24. Packer M, McMurray JJ V, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131:54-61.
25. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9:1-7.
26. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2015;36:2576-2584.
27. Senni M, Gogia H, Martinez-Selles M, et al. Effect of baseline ACEI/ARB use on the safety and tolerability of up-titrating LCZ696 over 3 vs. 6 weeks: results from the TITRATION study. *Eur J Heart Fail.* 2015;17 Suppl 1:1281.
28. Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. Influence of sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:241-248.

Contextos y perfiles clínicos para el uso del sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Paciente con insuficiencia cardiaca crónica que acude a consulta tras el alta hospitalaria

Ramón Bover Freire^{a,*} y Luis Manzano Espinosa^b

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

^bUnidad de Insuficiencia Cardiaca y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá (IRYCIS), Madrid, España

■ La importancia de la hospitalización recurrente en la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome, y como tal se caracteriza por la existencia de un conjunto de síntomas y signos que se presentan en la práctica diaria agrupados en diferentes perfiles de pacientes. Todos ellos tienen, sin embargo, algunas características comunes. Una de las principales son las hospitalizaciones recurrentes, especialmente frecuentes en los 30-90 días tras un ingreso previo, que conllevan un detrimento progresivo de la calidad de vida, de la capacidad funcional y del pronóstico del paciente¹. Además, suponen una gran carga económica y social para todos los sistemas de salud; tanto que en algunos países se está sancionando a los centros sanitarios si el reingreso se produce a corto plazo², ya que traduce en muchos casos una aplicación inadecuada de las medidas diagnósticas y terapéuticas durante la hospitalización o falta de continuidad asistencial después del alta. Por todo ello, la reducción de las hospitalizaciones por IC se ha convertido en uno de los objetivos principales en la atención de estos pacientes.

Durante el ingreso se llevan a cabo numerosas actuaciones diagnósticas y terapéuticas encaminadas a restablecer la estabilidad clínica del paciente. La intervención previa al alta y la primera consulta ambulatoria tras ella son de igual relevancia, dado que el riesgo de una nueva hospitalización es máximo durante los primeros 30 días después del alta. Por ello, se recomienda que la primera valoración del paciente tras un ingreso por IC se realice en un plazo no superior a 14 días³.

■ La primera consulta ambulatoria tras un ingreso

El alta del paciente se produce cuando este ha alcanzado una aceptable estabilidad clínica, intentando en todo caso que sea lo más precoz posible para minimizar los riesgos inherentes a la hospitalización. Debido a ello, es posible que cuando valoramos al paciente en la primera consulta: *a*) todavía no haya alcanzado la euvolemia; *b*) presente alteraciones residuales en los parámetros analíticos o las variables hemodinámicas (presión arterial, frecuencia cardiaca), y *c*) reciba un tratamiento farmacológico que precise monitorización y ajuste dinámico de sus dosis a corto plazo. En la tabla 1 se resumen los elementos clínicos más importantes que considerar en esta primera visita. Estos se pueden agrupar en 5 grandes apartados:

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ramonbover@secardiologia.es (R. Bover Freire).

Tabla 1 Aspectos de especial relevancia que considerar en la primera visita tras un alta por insuficiencia cardíaca crónica descompensada de pacientes con fracción de eyección reducida

Análisis de la hospitalización

- Valorar agentes etiológicos, predisponentes y precipitantes del ingreso por IC. Medidas para evitar la causa de la descompensación
- Información de pruebas diagnósticas realizadas durante el ingreso que pueden condicionar el seguimiento tras el alta (ecocardiograma, péptidos natriuréticos, coronariografía, cardiorresonancia, etc.)
- Aspectos clínicos, analíticos y hemodinámicos no completamente resueltos al alta

Valoración clínica

- Clase de la NYHA
- Síntomas: congestivos, hipotensión sintomática/hipoperfusión, bradicardia sintomática, angina, efectos secundarios farmacológicos, etc.
- Signos de congestión pulmonar o sistémica residual/persistente. Euvolemia. Peso
- Presión arterial. Frecuencia cardíaca
- Deterioro cognitivo o funcional tras el ingreso. Paciente anciano. Fragilidad
- Comorbilidades nuevas y evolución de las que ya tenía (fibrilación auricular, insuficiencia renal, diabetes, EPOC, anemia, ferropenia, depresión, alteraciones tiroideas, etc.)

Pruebas complementarias habituales

- Electrocardiograma, radiografía de tórax, pruebas de imagen cardiovascular: valorar en función del informe y de la situación clínica al alta
- Análisis de sangre: valorar necesidad precoz tras el alta. De especial relevancia si es preciso monitorizar hemograma (anemia), función renal o electrolitos (síndrome cardiorrenal, contrastes yodados, modificaciones de fármacos o dosis de diuréticos, IECA/ARA-II o ARM), respuesta a ferrotterapia, o péptidos natriuréticos (si no hay una determinación reciente o para la valoración precoz de la evolución y el tratamiento)

Valoración del tratamiento

- Refuerzo de medidas no farmacológicas y autocuidado. Valorar la rehabilitación cardíaca. Evaluar las necesidades sociosanitarias
- Conciliación de la medicación con la que tomaba previamente. Reevaluar intolerancias, efectos secundarios y adherencia
- Diuréticos: minimizar número de fármacos y dosis. Ajuste dinámico en función de síntomas, volemia y parámetros hemodinámicos y analíticos
- Tratamiento farmacológico óptimo (IECA/ARA-II, BB, ARM):
 1. Revisar el tratamiento farmacológico previo al ingreso: líneas de tratamiento, administración de dosis máximas toleradas
 2. Valorar los cambios de tratamiento durante el ingreso (disminución de dosis, suspensión) y los motivos para hacerlo
 3. Confirmar que al alta recibe todas las líneas farmacológicas recomendadas, salvo contraindicación o intolerancia. Si no, iniciarlas y ajustar dosis (hasta máxima tolerada) de forma progresiva
 4. Si el paciente persiste sintomático y presenta FEVI \leq 35%, valorar otras estrategias terapéuticas (solas o combinadas) según características clínicas del paciente:
 - Sacubitrilo/valsartán en sustitución de IECA/ARA-II, si el paciente los toleraba previamente
 - Ivabradina: ritmo sinusal, FC \geq 70 lpm
- Evaluar indicación de implante de desfibrilador automático implantable, resincronización cardíaca, otros tratamientos (digoxina, hidralazina + nitratos), terapias avanzadas (asistencia ventricular, trasplante cardíaco), cuidados paliativos

Seguimiento a corto-medio plazo

- Participación de enfermería de enlace o gestora de casos si la hay
- Asegurar coordinación asistencial con atención primaria, médico y enfermería: citas, pruebas
- Valoración por la unidad de IC o consulta específica de IC si la hay (pacientes ya en seguimiento o nuevos)
- Evaluar la necesidad de citas con otras especialidades (medicina interna, geriatría, etc.). Coordinación interdisciplinaria
- Valorar la conveniencia de soporte telefónico, asistencia a domicilio y telemedicina si está disponible
- Conciliación terapéutica

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueadores beta; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: *New York Heart Association*.

- **Análisis de la hospitalización:** la lectura pormenorizada del informe de alta puede aportar información muy valiosa sobre la causa de la descompensación y cómo intentar prevenirla en el futuro, las pruebas complementarias realizadas y los resultados derivados de ellas, así como la situación clínica, analítica y hemodinámica en el momento del alta. Todos estos datos son esenciales para conocer los aspectos todavía no resueltos que requieren la máxima atención en esta primera visita.
- **Valoración clínica:** la primera consulta del paciente debe producirse pocos días después de finalizado el ingreso. En esta visita es básico realizar una exhaustiva evaluación (síntomas, signos físicos, valoración hemodinámica, comorbilidades, deterioro funcional o cognitivo) para constatar que se mantiene la estabilidad clínica lograda al alta; en caso contrario, es preciso iniciar los ajustes necesarios en el tratamiento u otras intervenciones destinadas a recuperar y mantener dicha estabilidad a corto-medio plazo.
- **Pruebas complementarias:** en ciertos pacientes será preciso solicitar un electrocardiograma, una radiografía de tórax o un análisis de sangre, entre otros, para monitorizar su evolución en las primeras semanas tras el alta.
- **Valoración del tratamiento:** este es uno de los elementos clave de nuestra actuación en la primera consulta. Implica revisar todos los aspectos relacionados con el tratamiento farmacológico y no farmacológico del paciente, que se esquematizan en la tabla 1. Resulta obligado el ajuste dinámico de las dosis de diuréticos, asegurar que el paciente recibe un tratamiento optimizado para la IC con fracción de eyección (FE) reducida (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II], bloqueadores beta y antagonistas del receptor de mineralocorticoides, salvo contraindicación o intolerancia), y valorar nuevas opciones terapéuticas. Entre ellas, la guía de IC europea de 2016⁴ destaca el beneficio clínico que se puede obtener en determinados pacientes con el empleo de sacubitrilo/valsartán, resincronización cardiaca e ivabradina.
- **Seguimiento a corto-medio plazo:** esencial para optimizar las posibilidades de estabilidad clínica del paciente a lo largo del tiempo. En este contexto tienen un papel muy relevante la enfermería especializada, la coordinación entre niveles asistenciales e interdisciplinaria⁵, los programas y unidades de IC⁶, la telemedicina y cualquier otra herramienta válida para la gestión del paciente crónico.

Aunque puede parecer prolija, la valoración que proponemos en la primera visita tras un alta por IC crónica descompensada de pacientes con FE reducida no es en el fondo más que un esfuerzo por sistematizar los aspectos esenciales para su correcta realización en la práctica habitual actual.

■ **¿Cómo se puede evitar la rehospitalización y mejorar el pronóstico?**

El ingreso reciente por IC crónica descompensada de un paciente con FE reducida traduce en muchos casos un fracaso del tratamiento previo, porque resultó insuficiente o era inadecuado⁷. En otras ocasiones, la descompensación es consecuencia de la evolución natural progresiva del síndrome, las numerosas comorbilidades acompañantes o procesos intercurrentes de difícil prevención.

En cualquiera de estos casos, en la primera consulta tras el ingreso consideramos esencial que el clínico intente responder a estas preguntas:

- ¿Cuál ha sido la causa de la descompensación? ¿Se podía haber evitado?
- ¿Qué información nueva se obtiene del informe de alta? Evolución clínica, pruebas complementarias, modificación del tratamiento, etc.
- ¿Qué puedo hacer para evitar una nueva descompensación?

En respuesta a esta última cuestión, la reciente guía de IC europea de 2016 destaca que están disponibles alternativas terapéuticas para los pacientes con IC y FE reducida que persisten sintomáticos a pesar de la optimización del tratamiento. El sacubitrilo/valsartán se presenta en este contexto como un fármaco con beneficios clínicos y pronósticos frente al enalapril (tabla 2). Mejora la evolución clínica del síndrome⁸, ofrece una significativa y notable disminución de la necesidad de hospitalización y reingresos sucesivos (tanto por IC como por cualquier causa) en los primeros 30 días tras el inicio del tratamiento o del ingreso previo y durante el resto del seguimiento clínico⁹, y reduce la mortalidad tanto cardiovascular (súbita y por «fallo de bomba»)¹⁰ como por cualquier causa¹¹.

En el estudio PARADIGM-HF, el riesgo de sufrir una hospitalización por IC o muerte cardiovascular (objetivo primario combinado del estudio) fue mayor cuanto más reciente fuera el ingreso previo por IC respecto al momento del cribado del paciente para su posible inclusión, lo que

Tabla 2 Indicación, beneficios clínicos y principales subestudios del tratamiento con sacubitrilo/valsartán frente a enalapril en pacientes con fracción de eyección reducida tras un ingreso por insuficiencia cardíaca crónica descompensada

Indicación en ficha técnica

El sacubitrilo/valsartán está indicado para pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida

Beneficios clínicos

- Reducción de la concentración de NT-proBNP
- Menor deterioro progresivo de la clase funcional de la NYHA o síntomas de empeoramiento clínico (mejora de la calidad de vida evaluada por el KCCQ)
- Menor necesidad de intensificación ambulatoria del tratamiento e incremento de la dosis de diurético (fracaso del tratamiento)
- Reducción de la necesidad de visitas al servicio de urgencias por deterioro de la IC
- Reducción de la necesidad de hospitalización:
 - De pacientes con y sin ingresos por IC previos
 - De pacientes con ingreso por IC previo independientemente del tiempo transcurrido
 - Por IC durante los primeros 30 días tras el inicio del tratamiento o el ingreso previo
 - Por cualquier causa durante los primeros 30 días tras el inicio del tratamiento o el ingreso previo
 - Por diversas causas durante el seguimiento clínico: IC, cardiovasculares, por cualquier causa
 - Disminución de rehospitalizaciones por IC durante el seguimiento
 - Menor número total de estancias en cuidados intensivos y necesidad de fármacos inotrópicos intravenosos durante el ingreso
- Disminución de la muerte cardiovascular, tanto por muerte súbita cardíaca como por empeoramiento de la IC («fallo de bomba»)
- Reducción de la mortalidad por cualquier causa

Principales subestudios de eficacia y seguridad

- Edad: en todas las franjas de edad estudiadas, incluida la ≥ 75 años
- Diabéticos y no diabéticos: independientemente del estado glucémico
- FEVI: en todo el espectro de FEVI $\leq 35\%$ (aunque también se dispone de datos entre 35-40%)
- Con o sin ingreso por IC previo: en ambos, reducción de la hospitalización por IC, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa. En los pacientes con ingreso previo, el beneficio es independiente del tiempo transcurrido
- Pacientes que toleran dosis máximas más bajas (independientemente de la dosis alcanzada): la magnitud del beneficio para los pacientes que redujeron dosis de sacubitrilo/valsartán frente a los que redujeron dosis de enalapril fue semejante al de los pacientes que alcanzaron y mantuvieron las dosis objetivo de ambos fármacos
- Hiperpotasemia con ARM: el uso de ARM con enalapril provocó más hiperpotasemia grave que cuando se usaba ARM con sacubitrilo/valsartán. Durante todo el estudio, las concentraciones séricas de potasio fueron inferiores en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán que con enalapril

ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; NYHA: *New York Heart Association*.

refleja el incremento de morbilidad a corto y medio plazo tras una hospitalización por IC¹². Además, la reducción del número de eventos lograda por el sacubitrilo/valsartán frente al enalapril, incluida la mortalidad por cualquier causa, no difirió entre los pacientes que nunca habían sido hospitalizados y aquellos que sí, con un beneficio equivalente tanto si el ingreso había ocurrido < 3 meses, 3-6 meses, 6-12 meses o > 12 meses antes del cribado del paciente¹². Estos datos refuerzan la necesidad de valorar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en la primera visita tras una hospitalización, independientemente del tiempo que haya pasado desde esta, para mejorar el curso clínico y el pronóstico del paciente.

El sacubitrilo/valsartán ha mostrado igualmente una buena seguridad, ya que, salvo un aumento de la incidencia de hipotensión sintomática (que no conllevó mayores interrupciones de la medicación de estudio), reduce respecto al enalapril la aparición de alteraciones electrolíticas (potasio > 6,0 mmol/l), de la función renal (creatinina sérica \geq 2,5 mg/dl) o de tos¹¹. En cualquier caso, no hubo diferencias significativas en la suspensión del sacubitrilo/valsartán respecto al enalapril a consecuencia de la aparición de efectos adversos¹¹. Es importante reseñar que el beneficio y la seguridad del sacubitrilo/valsartán se mantuvieron en todas las franjas de edad, incluida la de mayores de 75 años¹³.

Además de su buen perfil de eficacia y seguridad, un estudio norteamericano ha confirmado que el tratamiento con sacubitrilo/valsartán es coste-eficaz¹⁴.

El inicio y el aumento de la dosis de sacubitrilo/valsartán (de 24/26 al objetivo de 97/103 mg 2 veces al día) se puede realizar durante un periodo de 2-4 o 3-4 semanas, y con ambos se logra un perfil de tolerabilidad (hipotensión, disfunción renal o hiperpotasemia) semejante al de otros tratamientos de la IC¹⁵; la elección de una u otra estrategia puede estar condicionada por la situación clínica y hemodinámica del paciente, así como por la dosis previa de IECA/ARA-II tolerada.

Todos los anteriores datos de eficacia y seguridad, sumados a su amplia indicación según ficha técnica (pacientes adultos para el tratamiento de la IC crónica sintomática con FE reducida)¹⁶, obligan a considerar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en la consulta tras un alta por reagudización de la IC crónica de los pacientes con FE reducida. Ya están disponibles numerosos subestudios del PARADIGM-HF que avalan los anteriores resultados de eficacia y seguridad del sacubitrilo/valsartán frente al enalapril en diferentes perfiles de pacientes y situaciones clínicas habituales en la práctica diaria: pacientes ancianos¹³, diabéticos y prediabéticos¹⁷, en los diferentes grados de gravedad de la disfunción ventricular¹⁸, con o sin ingreso previo por IC¹², y con un beneficio equivalente independientemente de la dosis alcanzada¹⁹ (tabla 2).

■ Conclusión y recomendaciones

La IC continúa siendo un síndrome con elevada morbilidad a pesar de la optimización de su tratamiento. La hospitalización recurrente característica de este síndrome puede reflejar una falta de optimización terapéutica o que el tratamiento aplicado resulta insuficiente. Para los pacientes que lo tienen indicado, el sacubitrilo/valsartán es una alternativa eficaz y segura a los IECA para mejorar la evolución clínica y reducir las hospitalizaciones recurrentes y la mortalidad (cardiovascular y por cualquier causa).

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. Carson PE, Anand IS, Win S, et al. The hospitalization burden and post-hospitalization mortality risk in heart failure with preserved ejection fraction results from the I-PRESERVE Trial. *JACC Heart Fail.* 2015;3:429-441.

2. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, et al. Contemporary evidence about hospital strategies for reducing 30-day readmissions: a national study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:607-614.
3. López-Sendón J, González-Juanatey JR, Pinto F, et al. Indicadores de calidad en Cardiología. Principales indicadores para medir la calidad de los resultados (indicadores de resultados) y parámetros de calidad relacionados con mejores resultados en la práctica clínica (indicadores de práctica asistencial). INCARDIO (Indicadores de Calidad en Unidades Asistenciales del Área del Corazón): Declaración de posicionamiento de consenso de SEC/SECTCV. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:976-1005.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
5. Albert NM, Barnason S, Deswal A, et al. Transitions of care in heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2015;8:384-409.
6. Castro-Beiras A, Anguita-Sánchez M, Comín J, Vázquez-Rodríguez JM, de Frutos T, Muñiz J. Organización de la atención a la insuficiencia cardiaca en España: unidades existentes y características. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:633-635.
7. Anguita M, Comin-Colet J, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro M, Manzano L; Investigators of the VIDA-IC Study. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida: situación actual en España. Resultados del estudio VIDA-IC. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:769-770.
8. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131:54-61.
9. Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. Influence of Sacubitril/Valsartán (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:241-248.
10. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36:1990-1997.
11. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
12. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartán relative to a prior decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2016 Jun 25 [Epub ahead of print]. pii: S2213-1779(16)30206-2. doi: 10.1016/j.jchf.2016.05.002.
13. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartán) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36:2576-2584.
14. Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, et al. Cost-effectiveness analysis of sacubitril/valsartán vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016 Jun 22 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1747.
15. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016 [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/ejhf.548.
16. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf.
17. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9. pii: e002560. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
18. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartán (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: The prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744.
19. Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. 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 [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/ejhf.580.

Manejo práctico del sacubitrilo/valsartán: indicaciones, pautas y control

Nicolás Manito Lorite*, José González Costello, Carles Díez López, Josep Roca Elias e Irene Tatjer Hernanz

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

■ Indicaciones del sacubitrilo/valsartán para pacientes con insuficiencia cardíaca

El sacubitrilo/valsartán (LCZ696) es un complejo farmacológico que contiene un inhibidor de la neprilisina (sacubitrilo) y un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II) (valsartán) que actúa aumentando los péptidos natriuréticos vasoactivos endógenos por la vía de inhibir su degradación, junto con un bloqueo del sistema renina-angiotensina¹. El uso del sacubitrilo/valsartán mostró en el estudio PARADIGM-HF que un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina II (INRA) era superior al enalapril, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), en términos de reducción significativa de la mortalidad total y cardiovascular (CV), así como de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC) de los pacientes con diagnóstico de IC crónica².

Hasta ahora, la única evidencia en las guías de práctica clínica (GPC) para el uso del sacubitrilo/valsartán se obtuvo en pacientes con IC y fracción de eyección reducida (IC-FER). En la guía de IC de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016, recientemente publicada, ya se incorpora el sacubitrilo/valsartán al algoritmo terapéutico de la IC-FER en sustitución de los IECA, con una recomendación de clase I B³.

A día de hoy, la indicación del sacubitrilo/valsartán para la IC-FER se ha de basar en los criterios de inclusión y exclusión del estudio PARADIGM-HF y en lo publicado en las GPC de la Sociedad Europea de Cardiología³ y la *American Heart Association*⁵. Por este motivo, si se quiere trasladar esta experiencia a la práctica clínica habitual, se ha de evaluar muy bien el perfil clínico de los pacientes incluidos en el PARADIGM-HF y otros estudios como el TITRATION⁶. Según estos estudios y las últimas guías, el sacubitrilo/valsartán puede administrarse a pacientes adultos con IC que presenten las siguientes características clínicas: clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II-IV, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida ($\leq 35\%$), con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 100 mmHg y tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min/1,73 m² y potasio $\leq 5,4$ mmol/l. Otros criterios de inclusión que se definieron en el ensayo clínico son las concentraciones de péptidos natriuréticos, y se considera que si el péptido natriurético cerebral (BNP) ≥ 150 pg/ml o la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) ≥ 600 pg/ml o si se ha producido previamente una hospitalización por IC, las cifras serían BNP ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP ≥ 400 pg/ml. Es importante subrayar que ni la *US Food and Drug Administration* (FDA) ni la *European Medicines Agency* (EMA) incluyeron estos datos en la información sobre la prescripción, posiblemente porque esos valores de péptidos natriuréticos son relativamente bajos para pacientes sintomáticos con IC crónica.

Antes de la indicación del sacubitrilo/valsartán, los pacientes tienen que tolerar dosis máximas de IECA, y se considera el enalapril 10 mg/12 h o su equivalente de otros fármacos de la misma clase terapéutica (tabla 1). Asimismo estos pacientes tienen que estar con dosis máximas

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nml@bellvitgehospital.cat (N. Manito Lorite).

Tabla 1 Dosis mínimas diarias y equivalentes de IECA o ARA-II previas a la conversión al sacubitrilo/valsartán

| IECA | ARA-II |
|------------------------|------------------------|
| Captopril 50 mg/8 h | Candesartán 32 mg/24 h |
| Enalapril 10 mg/12 h | Losartán 150 mg/24 h |
| Lisinopril 20 mg/24 h | Valsartán 160 mg/12 h |
| Ramipril 5 mg/12 h | |
| Trandolapril 4 mg/24 h | |

Observaciones:

- Mantener esas dosis durante al menos 4 semanas con objeto de conseguir la tolerabilidad de la dosis objetivo del sacubitrilo/valsartán 97/103 mg/12 h
- Suspender el IECA al menos 36 h antes de iniciar el sacubitrilo/valsartán
- No es necesario tiempo de suspensión en caso de tratamiento previo con ARA-II

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

toleradas de bloqueadores beta (BB) y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) siempre y cuando no esté contraindicado por disfunción renal y/o hiperpotasemia.

El apoyo a la información de prescripción de la FDA y la EMA, los análisis de coste-efectividad en sistemas de salud privados⁷ y públicos⁸, así como el subestudio del PARADIGM-HF⁹, confirman que el uso del sacubitrilo/valsartán es coste-efectivo.

■ Perfil de paciente y consideraciones clínicas en la indicación del sacubitrilo/valsartán

El 7 de julio de 2015, la FDA recomendó el uso del sacubitrilo/valsartán para reducir el riesgo de mortalidad CV u hospitalización por IC de los pacientes con IC-Fer (NYHA II-IV)¹⁰, y el 24 de septiembre la EMA también aprobaba el uso del sacubitrilo/valsartán para pacientes adultos con IC crónica sintomática y FEVI reducida¹¹.

El uso del sacubitrilo/valsartán estaría contraindicado en caso de:

- Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Antecedente de edema angioneurótico en relación con el uso de IECA o ARA-II o hereditario.
- Uso concomitante de IECA (por lo que no se ha de iniciar hasta que hayan pasado 36 h desde la última dosis de IECA).
- Uso concomitante de medicamentos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus (DM) o en pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Pacientes en el segundo o el tercer trimestre de embarazo.

Es importante destacar que hay evidencia limitada en pacientes que no hubieran tomado previamente un IECA o un ARA-II, lo cual era la norma en el 99% de los pacientes del estudio PARADIGM-HF, que habían requerido al menos 1 mes de tratamiento con estos fármacos. Para ser incluidos en el estudio PARADIGM-HF, los pacientes tenían que estar con al menos el 50% de la dosis objetivo de un IECA o un ARA-II. Los pacientes incapaces de tolerar estas dosis podrían tener dificultades para tolerar las dosis objetivo de sacubitrilo/valsartán (97/103 mg/12 h). Actualmente, son escasos los datos sobre el uso del sacubitrilo/valsartán en pacientes con diagnóstico reciente de IC-Fer o que no hayan tomado previamente IECA o ARA-II. Solo 20 pacientes del

PARADIGM-HF no recibían IECA o ARA-II. En el estudio TITRATION, solo 33 pacientes (6,6%) de 498 no habían recibido tratamiento con IECA o ARA-II⁶.

Para el uso del sacubitrilo/valsartán es conveniente alcanzar el tratamiento médico óptimo (TMO); en el estudio PARADIGM-HF, cerca del 93% de los pacientes tomaban BB y el 53%, ARM.

Otro aspecto es que el sacubitrilo/valsartán induciría un mayor grado de inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y, aun así, mantiene un buen perfil de tolerabilidad en cuanto a disfunción renal e hiperpotasemia.

Por otra parte, una de las críticas al estudio PARADIGM-HF sería el reducido número de pacientes portadores de terapia de resincronización (TRC) o desfibrilador automático implantable (DAI), especialmente respecto a su uso en países desarrollados². A pesar de ello, es importante destacar que el análisis sobre el impacto del tratamiento médico o el uso de dispositivos en el momento del estudio no influyó en los resultados del estudio PARADIGM-HF^{12,13}.

■ Situación clínica y clase funcional previa

En líneas generales, en el estudio PARADIGM-HF se ha evaluado una población de pacientes con IC-Fe estable, sintomáticos (el 70% eran pacientes en NYHA II) y bien tratados médicamente. Se excluyó a los pacientes con IC descompensada o aguda y que pudieran requerir terapia intravenosa. A favor de la estabilidad hemodinámica y de la enfermedad poco avanzada, están los datos de frecuencia cardiaca media (72 ± 12 lpm), la PAS (121 ± 15 mmHg) y la reducción discreta de la FEVI ($29,5 \pm 6,2\%$)².

En la aleatorización, la gran mayoría de los pacientes (70%) estaban en NYHA II. Un análisis de subgrupos predefinido indicó que los pacientes menos sintomáticos al inicio del estudio podrían beneficiarse del uso del sacubitrilo/valsartán más que los que estaban en NYHA III-IV. No obstante, fueron pocos los pacientes en NYHA IV ($n = 60$ [0,7%]) aleatorizados en el estudio PARADIGM-HF.

Se ha analizado en un subestudio del PARADIGM-HF el impacto de la FEVI previa a la inclusión en el estudio. La FEVI osciló entre un 5 y un 42% (media, $29,5 \pm 6,2\%$). La incidencia del objetivo primario y de los demás resultados del estudio fue mayor entre los pacientes con FEVI más reducida, de tal forma que cada 5 puntos de reducción de la FEVI desde la más elevada se asociaron con un 9% de mayor riesgo de muerte CV u hospitalización por IC y un aumento del 7% en la mortalidad por cualquier causa¹⁴.

■ Evaluación de perfiles de riesgo

La pobre correlación entre la situación funcional medida por la clase funcional de la NYHA y las diferentes variables que marcan el pronóstico de los pacientes obliga a determinar el riesgo aplicando diferentes escalas o puntuaciones validadas y que integran de modo más preciso los factores pronósticos relacionados con la morbimortalidad. En un subestudio del PARADIGM-HF, se analizó si la determinación de diferentes perfiles de riesgo podría tener impacto en el efecto del tratamiento del sacubitrilo/valsartán y conllevar cambios en las tasas del objetivo primario y todas las causas de mortalidad¹⁵. Para ello se analizaron los perfiles de riesgo aplicando 2 clasificaciones de riesgo: MAGGIC (*Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure*)¹⁶ y EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*)¹⁷. Los resultados mostraron que, aunque la mayoría de los pacientes en el estudio PARADIGM-HF tenían síntomas leves, muchos de ellos presentaban un alto riesgo de resultados adversos. Además estos pacientes obtuvieron un gran beneficio absoluto con la toma del sacubitrilo/valsartán, en comparación con el enalapril, durante un periodo de tratamiento relativamente corto. Asimismo, este beneficio del sacubitrilo/valsartán también fue constante en todas las categorías o diferentes espectros de riesgo estimados por aplicación de los scores de riesgo MAGGIC y EMPHASIS-HF¹⁵.

■ Valoración clínica según la edad del paciente

En el estudio PARADIGM-HF se incluyó a 1.563 pacientes (784 a sacubitrilo/valsartán y 779 a enalapril) con edades ≥ 75 años (media de edad, $79,1 \pm 3,5$ años). Este número tan importante respecto a otros estudios de IC-FEr se analizó en un subestudio que dividió a los pacientes en 4 categorías: < 55 , 55-64, 65-74 y ≥ 75 años¹⁸.

En el grupo ≥ 75 años, como era de esperar, había más proporción de mujeres, más comorbilidades, mayor PAS, más cardiopatía isquémica, peor clase funcional (NYHA $> III-IV$) y peor calidad de vida. Asimismo, y a pesar de tener mayor FEVI, la función renal era peor y tenían mayor tasa de fibrilación auricular (FA), lo que contribuye a mayores concentraciones de NT-proBNP¹⁸. Respecto al tratamiento, los pacientes mayores tenían menos indicación de ARM y digoxina y una mayor tasa de anticoagulación oral que los pacientes más jóvenes. Las dosis medias de enalapril y sacubitrilo/valsartán fueron muy similares en las 4 categorías de edad, y solo discretamente inferiores en el grupo ≥ 75 años. En estos pacientes la tasa de muerte CV u hospitalización por IC aumentó discretamente con la edad en ambos grupos. Aunque los análisis de eficacia, tanto en el objetivo primario como en los datos de mortalidad total, fueron peores en el grupo ≥ 75 años, los análisis de interacción mostraron que el beneficio del sacubitrilo/valsartán sobre el enalapril fue similar y se mantuvo en todos los grupos de edad examinados¹⁸.

Como era de esperar a partir de estudios previos en IC-FEr, la intolerancia al tratamiento aumentó con la edad en ambos grupos (con la excepción del angioedema), aunque esta diferencia fue muy discreta. El parámetro de seguridad preespecificado más frecuente fue la hipotensión sintomática: el 7,6% del grupo > 55 años y el 11,9% del grupo ≥ 75 años a enalapril, y el 11,5 y el 17,7%, respectivamente, de los pacientes a sacubitrilo/valsartán. Aun así, pocos de estos pacientes interrumpieron el fármaco del estudio debido a hipotensión. No hubo interacción entre la edad y cualquiera de los otros eventos adversos que dieran lugar a la interrupción del tratamiento¹⁸.

En general, estos buenos resultados que valoran el perfil de riesgo-beneficio del sacubitrilo/valsartán en comparación con el enalapril, en pacientes de edades avanzadas, contrasta con la escasa optimización de los fármacos para la IC en esta población según diferentes registros poblacionales¹⁹.

■ Tiempo de evolución de la insuficiencia cardiaca

Un aspecto de interés estaría en conocer el impacto del tiempo de evolución tras el diagnóstico de IC en los resultados del estudio PARADIGM-HF. Cerca del 30% de los pacientes del estudio habían sido diagnosticados de IC en el primer año de su inclusión; otro 38% lo fue entre 1 y 5 años y un 32% había sido diagnosticado de IC más de 5 años antes. Un análisis del PARADIGM-HF de la duración de la IC por subgrupos (IC ≤ 1 , 1-5 y > 5 años) no reveló interacción alguna entre la duración de la IC y el beneficio del sacubitrilo/valsartán (para la interacción con el objetivo primario, $p = 0,27$)².

■ Episodios de hospitalización previa por insuficiencia cardiaca

La hospitalización por IC es un reflejo de inestabilidad clínica, así como un predictor de malos resultados clínicos en pacientes con IC-FEr. En el subanálisis del PARADIGM-HF, los pacientes con hospitalizaciones recientes (menos de 3 meses antes de la selección para el estudio) se caracterizaban por ser más jóvenes, estar en clase funcional más avanzada al inicio del estudio y tener menor FEVI, más antecedentes de hipertensión o FA, menos IAM previos, mayor uso de ARM y cifras más altas de NT-proBNP²⁰.

Independientemente del tratamiento, el riesgo de sufrir el objetivo primario (muerte CV u hospitalización por IC) fue mayor en los pacientes con hospitalización más reciente que para los no hospitalizados antes (< 3 meses, *hazard ratio* [HR] = 1,46; intervalo de confianza del 95%

[IC95%], 1,29-1,66; 3-6 meses, HR = 1,46; IC95%, 1,26-1,69; 6-12 meses, HR = 1,29; IC95%, 1,10-1,51; > 12 meses, HR = 1,26; IC95%, 1,12-1,43; $p < 0,001$ para la tendencia). Aun así, de los pacientes más estables y sin hospitalización previa, el 20% tuvo un evento primario y el 17% murió durante el estudio, frente al 29 y el 19% de los pacientes más inestables. En el 51% de los pacientes más estables que murieron durante el estudio, el evento principal fue la muerte CV no precedida de hospitalización por IC, y el 60% de esas muertes fueron por muerte súbita cardíaca²⁰.

Por otra parte, la eficacia de la terapia con sacubitrilo/valsartán no fue significativamente diferente que con enalapril según la presencia o ausencia de hospitalización previa o el momento de la hospitalización previa por IC. El mensaje que aporta el estudio es que no habría que esperar a que los pacientes sufran episodios de inestabilidad clínica u hospitalización previa para indicar la conversión a sacubitrilo/valsartán²⁰.

■ Valoración de los péptidos natriuréticos

En el momento de indicar el uso del sacubitrilo/valsartán, las GPC aconsejan que los péptidos natriuréticos sean similares a los criterios de inclusión del estudio PARADIGM-HF ya comentados. No obstante, debido a la gran variabilidad individual e interindividual (p. ej., obesidad, sexo, insuficiencia renal, presencia de FA), independientemente del grado de elevación, los péptidos natriuréticos no tendrían que ser una limitación al uso de este fármaco.

En el estudio PARADIGM-HF, en comparación con el grupo de enalapril, los pacientes que recibieron sacubitrilo/valsartán tenían concentraciones de NT-proBNP más bajas, lo que refleja una reducción del estrés miocárdico y las troponinas y menor grado de lesión miocárdica².

Un hallazgo clínico importante fue que la concentración urinaria de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y los valores plasmáticos de BNP fueron mayores durante el tratamiento con sacubitrilo/valsartán que con enalapril. El aumento persistente del BNP era esperable, ya que su degradación está inhibida porque la induce la neprilisina. Por lo tanto, la determinación de BNP deja de ser válida como biomarcador en este perfil de pacientes, ya que es sustrato de la neprilisina, por lo que se recomienda su sustitución por la NT-proBNP como péptido natriurético biomarcador en pacientes con IC.

Recientemente se ha publicado otro subestudio del PARADIGM-HF que muestra que los pacientes en los que se observó una reducción de NT-proBNP a ≤ 1.000 pg/ml tuvieron menos riesgo de sufrir el objetivo primario del estudio. En un 31% de los pacientes con sacubitrilo/valsartán, se observó una reducción de NT-proBNP en el primer mes a valores ≤ 1.000 pg/ml frente al 17% de los pacientes tratados con enalapril²¹.

■ Rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca

La tasa de rehospitalizaciones de los pacientes con IC-FE es alta a pesar de un TMO, y es especialmente más alta en los pacientes con comorbilidades y edades avanzadas. Estos pacientes presentan un elevado riesgo de muerte por IC en los primeros 30 días tras el alta hospitalaria¹⁹.

En el estudio PARADIGM-HF, el sacubitrilo/valsartán redujo respecto al enalapril en un 23% ($p < 0,001$) el número de hospitalizaciones por descompensación de la IC, y esta disminución ya era evidente en los primeros 30 días tras la aleatorización².

En un reciente subestudio del PARADIGM-HF, se ha analizado a 1.450 pacientes (17,3%) que fueron dados de alta tras un episodio de hospitalización por IC, de los que 675 (16,1%) estaban con sacubitrilo/valsartán y 775 (18,4%), con enalapril²². El total de episodios de hospitalizaciones de estos pacientes fue 2.383. De estas, 1.076 (45,2%) se produjeron en los pacientes con sacubitrilo/valsartán y 1.307 (54,8%), en los de enalapril. Las tasas de rehospitalización por cualquier causa a los 30 días fueron del 17,8% de los pacientes con sacubitrilo/valsartán y el 21% de los de enalapril (*odds ratio* [OR] = 0,74; IC95%, 0,56-0,97; $p = 0,031$). Las tasas de reingreso por IC a los 30 días también se redujeron en los pacientes con sacubitrilo/valsartán (el 9,7 frente al 13,4%; OR = 0,62;

IC95%, 0,45-0,87; $p = 0,006$). La reducción de los eventos también fue significativa cuando se hizo el análisis a los 60 días del alta, tanto de las rehospitalizaciones por cualquier causa (el 27,8 frente al 30,5%; OR = 0,77; IC95%, 0,60-0,99; $p = 0,045$) como por IC (el 17,1 frente al 20,3%; OR = 0,68; IC95%, 0,50-0,92; $p = 0,01$)²².

■ Perfil glucémico y diabetes mellitus

En un subestudio del PARADIGM-HF, se analizó a 8.274 pacientes que tenían DM o que al menos tenían una medición de glucohemoglobina (HbA_{1c}) al inicio del estudio. De este número inicial, 2.907 (35%) tenían antecedentes de DM. De los 5.367 pacientes (65%) sin antecedentes de DM, 2.160 (40% [el 26% del total]) tenían $HbA_{1c} < 6,0\%$; 2.103 (39% [el 25% del total]), pre-DM por HbA_{1c} entre el 6,0 y el 6,4%, y 1.106 (21% [el 13% del total]), $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ («DM no diagnosticada»).

Finalmente, un total de 4.013 (49%) pacientes fueron diagnosticados de diabetes mellitus (DM) por la historia clínica ($n = 2.907$) o por $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ($n = 1.106$)²³.

Los pacientes con antecedentes de DM ($n = 2.907$ [35%]) tenían mayor riesgo de sufrir el objetivo primario compuesto (mortalidad CV u hospitalización por IC) que aquellos sin antecedentes de DM (HR = 1,64; IC95%, 1,44-1,88; $p < 0,001$). Los pacientes con pre-DM también están en mayor riesgo (HR = 1,28; IC95%, 1,11-1,47]; $p < 0,001$) que aquellos con $HbA_{1c} < 6\%$. El sacubitrilo/valsartán fue beneficioso, en comparación con el enalapril, independientemente de la glucemia²³.

Los puntos clave de este subestudio son:

1. Es bien conocida la alta prevalencia de DM entre los pacientes con IC-FEr pero, como demuestra este subestudio, también son altas las prevalencias de pre-DM y DM no diagnosticada.
2. La pre-DM (HbA_{1c} entre el 6,0 y el 6,4%) se asocia a mayor riesgo y peor pronóstico en pacientes con IC-FEr.
3. El sacubitrilo/valsartán es superior al enalapril, independientemente de la glucemia o la historia de DM.

■ Perfil de paciente con empeoramiento de la insuficiencia cardiaca

En muchos casos, se trata los episodios de empeoramiento de la IC con aumento del tratamiento por vía oral o incluso el uso ambulatorio de tratamiento por vía intravenosa. Algunos episodios también pueden dar lugar a un ingreso en urgencias sin que finalmente se llegue a hospitalizar. Hay pocos datos sobre la frecuencia y el pronóstico de estos episodios de empeoramiento de la IC en contexto ambulatorio. En un subestudio del PARADIGM-HF, se observó que el 13,4% de los pacientes sufrieron empeoramiento de la IC que conllevó una intensificación de la terapia médica ambulatoria. Dos tercios de estos episodios se acompañaron de un ingreso en urgencias o una hospitalización por IC en los 30 días del inicio del cuadro de empeoramiento de la IC²⁴. No obstante, lo más sorprendente fue la asociación entre el empeoramiento de la IC ambulatoria y un incremento en el riesgo de mortalidad, con una tasa muy similar a la que se puede observar después de un ingreso hospitalario. El hallazgo más importante es que estos episodios de empeoramiento clínico ambulatorio, incluso si el aumento del tratamiento no se siguió de hospitalización, se asociaron con un riesgo de muerte 4 veces mayor que el de los pacientes sin eventos²⁴. Por lo tanto, el mensaje es que no solo hay que estar alerta a los episodios de hospitalización por IC, sino también a estos frecuentes episodios de empeoramiento clínico que conllevan un mal pronóstico.

El impacto del tratamiento con sacubitrilo/valsartán fue evidente en estos episodios de empeoramiento, ya que estos pacientes presentaron menor necesidad de cambios de dosis diuréticas, menos tratamiento intravenoso, menos visitas al servicio de urgencias por IC y menos hospitalizaciones por IC que los pacientes tratados con enalapril²².

■ Posología y forma de administración del sacubitrilo/valsartán

Existen 3 presentaciones de sacubitrilo/valsartán en forma de comprimidos recubiertos con película: 24/26 mg, 49/51 mg y 97/103 mg²⁵.

La dosis inicial recomendada de sacubitrilo/valsartán es un comprimido de 49/51 mg 2 veces al día, y esta dosis se debe doblar a las 2-4 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo de un comprimido de 97/103 mg 2 veces al día, en función de la tolerancia del paciente (figura 1).

Una dosis inicial reducida de sacubitrilo/valsartán (24/26 mg 2 veces al día) se debe indicar a los pacientes que presenten las siguientes características: haber estado con IECA o ARA-II a dosis

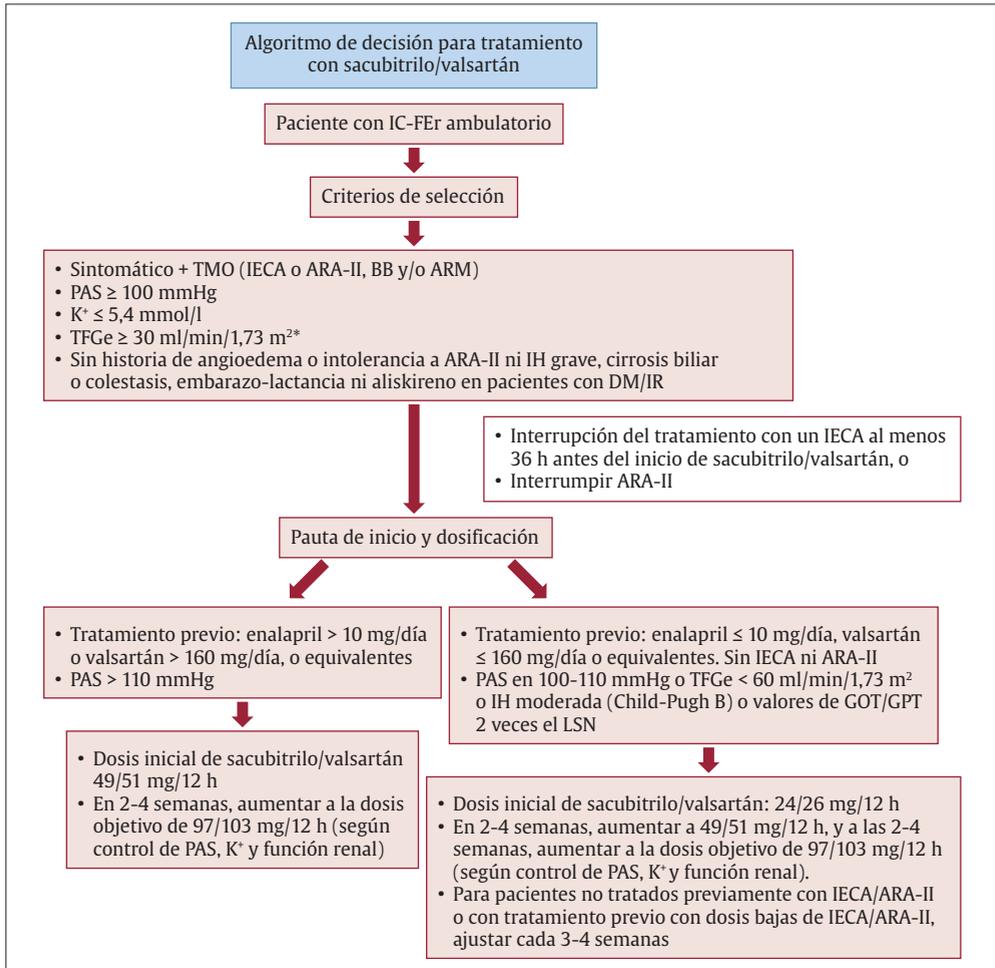


Figura 1 Esquema para la selección y el tratamiento de pacientes candidatos a sacubitrilo/valsartán. ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; FGe: filtrado glomerular estimado; IC-FEr: insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TMO: tratamiento médico óptimo.

*La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con IR grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²). No se recomienda en pacientes con enfermedad renal en estadio final.

bajas o sin tratamiento previo, tener insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B; con valores de AST/ALT > 2 veces el límite superior de la normalidad), con PAS \geq 100-110 mmHg o insuficiencia renal moderada con TFG \leq 60 ml/min/1,73 m².

Es importante tener en cuenta que en estos comprimidos los 103 mg de valsartán en dosis objetivo serían equivalentes a 160 mg de la dosis estándar de valsartán, debido a la composición del producto y porque son diferentes sales.

En caso de problemas de tolerancia, como PAS \leq 95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia o disfunción renal, se recomienda un ajuste de la medicación concomitante y/o la reducción temporal de la dosis o interrupción del sacubitrilo/valsartán. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con potasio sérico > 5,4 mmol/l o PAS < 100 mmHg. El sacubitrilo/valsartán no se debe administrar junto con un IECA o un ARA-II, debido al riesgo potencial de angioedema, y no se debe iniciar durante al menos las 36 h tras la interrupción del tratamiento con un IECA.

■ **Cómo dosificar el sacubitrilo/valsartán: estudio TITRATION**

El objetivo del estudio TITRATION fue evaluar si la tolerabilidad (proporción de pacientes con efectos adversos preespecificados en cada grupo del estudio) al iniciar el sacubitrilo/valsartán se veía afectada por la duración de la dosificación del fármaco hasta llegar a las dosis máximas toleradas. Los 4 criterios básicos preespecificados de efectos adversos fueron: hipotensión, hiperpotasemia, disfunción renal y angioedema⁶.

Entre los objetivos secundarios estaban la proporción de pacientes que alcanzaban y mantenían la dosis máxima del sacubitrilo/valsartán (97/103 mg/12 h) durante 12 semanas y, por otra parte, los pacientes que toleraban la dosis máxima durante las últimas 2 semanas del estudio.

En la fase de selección se consideró que los pacientes estaban con «dosis altas» si recibían una dosis total diaria > 160 mg de valsartán o > 10 mg de enalapril o dosis equivalentes de otros ARA-II o IECA. Se consideró con «dosis baja» a los que recibían dosis diaria \leq 160 mg de valsartán o \leq 10 mg de enalapril o dosis equivalentes de otros ARA-II o IECA. En este último grupo también estaban incluidos los pacientes que no habían recibido nunca un IECA o un ARA-II.

En el estudio TITRATION se incluyó a 538 pacientes con IC crónica (NYHA II-IV) y disfunción sistólica (FEVI \leq 35%) y se compararon 2 estrategias de ajuste de dosis, una rápida o condensada (pasando de sacubitrilo/valsartán 24/26 mg a 97/103 mg/12 h en 3 semanas, incluida la fase de preinclusión) con otra más «conservadora» de 6 semanas de duración⁶.

Entre los resultados del estudio, hay que destacar que más de un 76% de todos los pacientes lograron alcanzar y mantener el objetivo de dosis de sacubitrilo/valsartán 97/103 mg 2 veces al día.

Sin embargo, según la dosis de IECA o ARA-II previa al estudio, hubo más pacientes con dosis bajas de IECA o ARA-II o sin tratamiento previo que fueron capaces de lograr y mantener la dosis objetivo de sacubitrilo/valsartán si se les aumentaba la dosis más gradualmente, es decir, con la estrategia conservadora. Esta diferencia se debió a menos incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y disfunción renal con la dosificación de 6 semanas (conservadora) en comparación con la de 3 semanas (condensada)⁶.

■ **Dosis objetivo con sacubitrilo/valsartán**

En la práctica clínica, a menudo no se llega a alcanzar la dosis objetivo de los fármacos para la IC. Así, en un análisis de subgrupos de pacientes del PARADIGM-HF, se observó que no se llegó a alcanzar la dosis máxima de sacubitrilo/valsartán o enalapril o que hubo reducción a las dosis más bajas (enalapril 5-10 mg/día frente a sacubitrilo/valsartán 100-200 mg/día) en el 43 y el 42% de los pacientes respectivamente²⁶. Los pacientes que precisaron una reducción de dosis eran mayores y con peores clase funcional y función renal y concentraciones de péptidos natriuréticos más altas, y los motivos para la reducción fueron mayormente la hipotensión en el grupo del sacubitrilo/valsartán y la tos en el del enalapril. Destaca que el efecto en el objetivo primario fue similar al alcanzado en los pacientes a los que no se redujo la dosis²⁶.

■ Seguridad, tolerabilidad y efectos secundarios del sacubitrilo/valsartán

Los datos de seguridad y tolerabilidad clínicas del sacubitrilo/valsartán en pacientes con IC-Fer provienen mayormente del estudio PARADIGM-HF, es decir, pacientes que antes de ser incluidos ya estaban en tratamiento crónico y estable con IECA o ARA-II. Por otra parte, no hay que olvidar que todos los pacientes aleatorizados en el estudio habían realizado un periodo de preinclusión en el que se excluyó a los pacientes que no toleraban las dosis objetivo del estudio por efectos adversos².

Durante el periodo del estudio, el 10,7% de los pacientes con sacubitrilo/valsartán frente al 12,2% con enalapril ($p = 0,002$) interrumpieron el tratamiento como resultado de un efecto adverso. La tasa de eventos adversos registrada durante el estudio se muestra en la tabla 2. Se observó significativamente más hipotensión sintomática con sacubitrilo/valsartán que con enalapril, aunque no causó mayor número de interrupciones del tratamiento, mientras que la incidencia de tos, hiperpotasemia y disfunción renal fue significativamente superior con enalapril que con sacubitrilo/valsartán.

Tabla 2 Eventos clínicos de seguridad y eventos adversos definidos prospectivamente en el estudio PARADIGM-HF²

| Evento | LCZ696, n (%) | Enalapril, n (%) | p |
|---|---------------|------------------|---------|
| Pacientes | 4.187 | 4.212 | |
| <i>Hipotensión</i> | | | |
| Sintomática | 588 (14,0) | 388 (9,2) | < 0,001 |
| Sintomática con presión arterial sistólica < 90 mmHg | 112 (2,7) | 59 (1,4) | < 0,001 |
| <i>Creatinina sérica elevada</i> | | | |
| ≥ 2,5 mg/dl | 139 (3,3) | 188 (4,5) | 0,007 |
| ≥ 3,0 mg/dl | 63 (1,5) | 83 (2,0) | 0,10 |
| <i>Potasio sérico elevado</i> | | | |
| > 5,5 mmol/l | 674 (16,1) | 727 (17,3) | 0,15 |
| > 6,0 mmol/l | 181 (4,3) | 236 (5,6) | 0,007 |
| Tos | 474 (11,3) | 601 (14,3) | < 0,001 |
| <i>Angioedema (adjudicado a ciegas por un comité de expertos)</i> | | | |
| Sin tratamiento o solo tratamiento con antihistamínicos | 10 (0,2) | 5 (0,1) | 0,19 |
| Catecolaminas o glucocorticoides sin hospitalización | 6 (0,1) | 4 (0,1) | 0,52 |
| Hospitalización sin afeción de la vía aérea | 3 (0,1) | 1 (< 0,1) | 0,31 |
| Con afeción de la vía aérea | 0 | 0 | — |

La diferencia en la incidencia de angioedema, aunque numéricamente superior con sacubitrilo/valsartán que con enalapril (el 0,45 frente al 0,24%), no fue significativa. Los efectos adversos que se presentaron con una incidencia > 5,0% durante el periodo de tratamiento en los grupos de sacubitrilo/valsartán y enalapril fueron hipotensión (el 18 frente al 12%), IC (el 17 frente al 20%), hiperpotasemia (el 12 frente al 14%), disfunción renal (el 10 frente al 12%), tos (el 9 frente al 13%), mareo (el 6 frente al 5%), FA (el 6 frente al 6%), neumonía (el 5 frente al 6%), edema periférico (el 5 frente al 5%) y disnea (el 5 frente al 7%)².

El tratamiento con sacubitrilo/valsartán, en comparación con enalapril, se asoció con una mayor incidencia de hipotensión e hipotensión ortostática en particular. En general, la hipotensión se pudo tratar clínicamente. La hipotensión se considera clínicamente significativa en caso de que afecte a órganos diana, básicamente cerebral o renal, y en este segundo caso podría detectarse por el deterioro de la función renal. En general, es probable que los pacientes puedan detectar la hipotensión postural y establecer medidas que eviten los problemas asociados a ella. No obstante, su presencia tiene que ser valorada por el facultativo y se debe ajustar la pauta terapéutica e instaurar medidas higiénico-dietéticas.

Otro efecto adverso relacionado con el uso del sacubitrilo/valsartán es el potencial de que aparezca enfermedad de Alzheimer. Este riesgo estaría relacionado con la acumulación del sustrato de la neprilisina en el cerebro, que es el β -amiloide²⁸. No obstante, ni en el estudio PARADIGM-HF ni en estudios previos se observó un aumento de demencias o trastornos cognitivos²⁷. Con objeto de tener más datos sobre este potencial riesgo del fármaco, durante el estudio PARADIGM-HF se realizará una serie de test cognitivos a los pacientes aleatorizados.

■ Precauciones y controles

Se debe controlar la función renal y el potasio, como con cualquier otro antagonista del SRAA. También la presión arterial, y se propone que el fármaco no se inicie en los pacientes con PAS < 100 mmHg, de acuerdo con los criterios de exclusión del estudio. En caso de que aparezca hipotensión, insuficiencia renal o hiperpotasemia, se debe buscar y evaluar las posibles causas y hacer los cambios apropiados en el régimen terapéutico.

■ Abordaje clínico de los efectos adversos

■ Hipotensión

Se debería considerar la presencia de hipotensión tras la administración de las primeras dosis del sacubitrilo/valsartán en los pacientes con alguna característica como edad \geq 65 años, historia de hipotensión y especialmente insuficiencia renal. Hay que destacar que el uso del sacubitrilo/valsartán en los estudios redujo la PAS una media de $3,2 \pm 0,4$ mmHg respecto al enalapril, por lo que todo profesional que use el fármaco ha de esperar una respuesta de reducción de la presión arterial mayor que con el uso de un IECA o un ARA-II solos en pacientes con IC-FER².

Un reciente subanálisis del estudio PARADIGM-HF mostró que la PAS aumentó en pacientes con PAS más bajas al inicio y disminuyó en aquellos pacientes con PAS más altas. En el grupo del sacubitrilo/valsartán, el aumento fue menor y la reducción fue mayor frente al enalapril. Aunque una PAS basal más baja se asoció con peores resultados en todos los pacientes del estudio, el beneficio de sacubitrilo/valsartán frente a enalapril fue consistente entre todos los subgrupos de PAS, incluso en aquellos pacientes que tras el tratamiento presentan una PAS persistentemente baja (valor de p para la interacción > 0,35 en todos los resultados).

Por estos motivos, antes de iniciar el sacubitrilo/valsartán, para determinados pacientes con mayor riesgo de hipotensión, se podría considerar nuestra recomendación de planificar una serie de medidas para la prevención de episodios de hipotensión, entre ellas: suspender los diuréticos

puntualmente durante 1-3 días, liberalizar el consumo de líquidos y sal, siempre y cuando la situación clínica lo permita, ajustar temporalmente los fármacos que pueden reducir la presión arterial, como los vasodilatadores, o suspender otros fármacos que puedan afectar a la función renal, como los antiinflamatorios no esteroideos.

Por supuesto, si después de aplicar todas estas medidas durante el inicio o el seguimiento y tras una correcta evaluación del paciente persiste la hipotensión, habrá que reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con el sacubitrilo/valsartán.

■ Angioedema

La aparición de angioedema obligaría a la suspensión inmediata del fármaco y aplicar el tratamiento adecuado hasta que se haya resuelto.

■ Hiperpotasemia

Se debe controlar periódicamente la concentración sérica de potasio, especialmente en los pacientes con factores de riesgo de hiperpotasemia, como insuficiencia renal grave, DM, hipoaldosteronismo, dieta con alto contenido de potasio o uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio. En caso de hiperpotasemia, se ha de dar el tratamiento adecuado y valorar una reducción de la dosis o la interrupción del sacubitrilo/valsartán. No obstante, se han publicado datos del estudio PARADIGM-HF que muestran menor riesgo de hiperpotasemia cuando se combina el sacubitrilo/valsartán con un ARM que con enalapril²⁹.

■ Controles y monitorización

Una vez ajustado el fármaco, entre 2 y 4 semanas, y dependiendo del perfil clínico, el seguimiento podría ser el aplicado en el estudio PARADIGM-HF: visita basal, 2, 4 y 8 semanas, cuatro meses y posteriormente cada 4 meses (figura 2).

La monitorización del tratamiento de la IC mediante la determinación de péptidos natriuréticos es un área de gran interés, pero hay que tener en cuenta que el sacubitrilo/valsartán aumenta el BNP circulante y por ello no es útil para monitorizar a estos pacientes. Por este motivo se monitoriza a estos pacientes con NT-proBNP.

■ Uso del sacubitrilo/valsartán en poblaciones especiales

■ Sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia renal

Tras la administración oral de sacubitrilo/valsartán, la molécula se disocia en valsartán y el profármaco sacubitrilo, que posteriormente se metaboliza al metabolito activo: LBQ657. Tras su metabolización, un 37-48% del sacubitrilo (principalmente como LBQ657) se elimina por la orina¹. Se ha observado una correlación entre la función renal y la exposición sistémica de LBQ657 en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La exposición del valsartán fue similar en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave que en los pacientes con insuficiencia renal leve. El hecho de que tanto el LBQ657 como el valsartán se unan de modo importante a proteínas plasmáticas hace que sea difícil su eliminación efectiva mediante diálisis.

Es importante recordar que los pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² fueron excluidos del estudio PARADIGM-HF. Además el deterioro de la función renal fue el evento adverso más común (el 1,7% con enalapril y el 1,8% con sacubitrilo/valsartán) que llevó a la retirada del tratamiento durante el periodo de preinclusión del estudio.

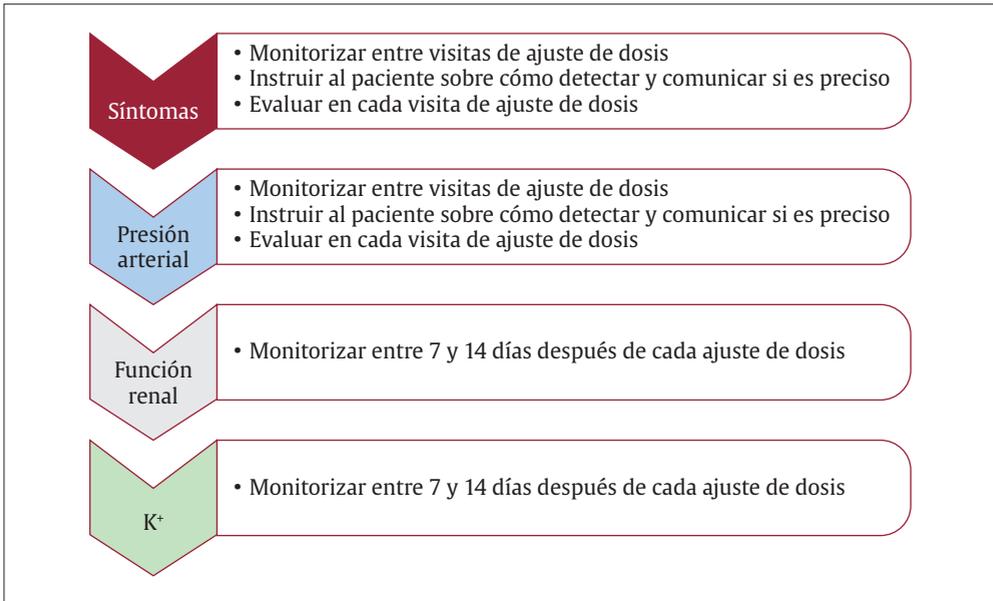


Figura 2 Propuesta de seguimiento clínico y controles al usar sacubitrilo/valsartán.

■ Sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, la exposición a los diversos componentes del fármaco (sacubitrilo, LBQ657 y valsartán) aumentó ligeramente en comparación con voluntarios sanos. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada, las exposiciones del sacubitrilo, el LBQ657 y el valsartán aumentaron en aproximadamente un 245, un 90 y un 109% respecto a sujetos sanos, por lo que la dosis inicial recomendada para este perfil de pacientes se ha de reducir al 50%. No se han realizado estudios con este fármaco en pacientes con insuficiencia hepática grave.

■ Sacubitrilo/valsartán y gestación

En el caso de que se documente embarazo, se debe suspender el sacubitrilo/valsartán tan pronto como sea posible, ya que los fármacos que actúan directamente sobre el SRAA pueden causar lesiones y muerte fetal. La lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con sacubitrilo/valsartán debido a la posibilidad de reacciones adversas graves a causa de la exposición a esta medicación.

La seguridad y la eficacia del sacubitrilo/valsartán para los pacientes en edad pediátrica no se han establecido aún.

■ Interacciones farmacológicas

Las potenciales interacciones farmacológicas del sacubitrilo/valsartán se exponen en la tabla 3. Es importante insistir en que está contraindicado el uso concomitante del sacubitrilo/valsartán con un IECA, debido al aumento del riesgo de angioedema. El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Tabla 3 Interacciones farmacológicas del sacubitrilo/valsartán

| Fármaco | Uso combinado con sacubitrilo/valsartán | Acciones | Observaciones |
|---|---|--|--|
| Aliskireno | Contraindicado para pacientes con diabetes mellitus e IR | | Combinación no recomendada por riesgo de hipotensión, hiperpotasemia e IR |
| AINE | Usar con precaución | Control de función renal/ ionograma | Riesgo de IR |
| IECA | Contraindicado | Suspensión 36 h antes del inicio del sacubitrilo/valsartán | Puede aumentar el riesgo de angiodema |
| ARA-II | No recomendado | | No precisa periodo de aclaramiento antes de iniciar el sacubitrilo/valsartán |
| Litio | No recomendado | Estrecha monitorización de la concentración de litio en caso de ser necesaria la combinación | Riesgo de toxicidad por litio inducida por los ARA-II. Puede aumentar el riesgo si se asocia un diurético |
| Potasio: Diuréticos ahorradores de potasio, ARM, suplementos de potasio o fármacos como heparina | Usar con precaución No iniciar tratamiento si $K^+ > 5,4$ mmol/l | Control de ionograma y función renal Considerar interrupción si $K^+ > 5,4$ mmol/l | Riesgo de hiperpotasemia y/o IR Mayor riesgo con edad avanzada, depleción de volumen e IR previa |
| Furosemida | Usar con precaución | No hay indicación de ajuste de dosis | Reducción del 50% de la $C_{\text{máx}}$ y un 28% del AUC de la furosemida |
| Carvedilol | Interacción no significativa | No hay indicación de ajuste de dosis | |
| Nitratos | Usar con precaución | No hay indicación de ajuste de dosis | Sin cambios en cuanto a reducción de la presión sanguínea. Puede producir cambios en la FC de unos 5 lpm |
| Digoxina | Interacción no significativa | No hay indicación de ajuste de dosis | Valorar según función renal |
| Estatinas | Usar con precaución Riesgo de toxicidad por estatinas | No hay indicación de ajuste de dosis. Valorar una reducción de las dosis de estatinas | Inhibición de transportadores OATP1B1/1B3 (metabolismo de estatinas) por el sacubitrilo. Aumento de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de la atorvastatina. Sin interacciones clínicamente relevantes con simvastatina |

(continúa)

Tabla 3 Interacciones farmacológicas del sacubitrilo/valsartán (Cont.)

| Fármaco | Uso combinado con sacubitrilo/valsartán | Acciones | Observaciones |
|---|---|--|---|
| Hidroclorotiazida | Interacción no significativa | No hay indicación de ajuste de dosis | |
| Sildenafil/iPDE5 | Usar con precaución | Considerar ajuste de dosis cuando se inicie el tratamiento con sildenafil/iPDE5 | Riesgo de hipotensión |
| Metformina | Usar con precaución | No hay indicación de ajuste de dosis. Evaluar situación clínica del paciente cuando se inicie el uso combinado | Reducción del 23% de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC. No se conoce relevancia clínica de estos hallazgos |
| Omeprazol | No significativa | No hay indicación de ajuste de dosis | |
| Warfarina | No significativa | No hay indicación de ajuste de dosis | |
| Inhibidores de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT, MRP2 (p. ej., ciclosporina, rifampicina, cidofovir) | Usar con precaución | Precaución al iniciar o finalizar estos tratamientos | Puede aumentar las concentraciones de LBQ657 o del valsartán |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; AUC: área bajo la curva plasmática de concentración-tiempo; $C_{\text{máx}}$: concentración máxima del fármaco; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5; IR: insuficiencia renal; LBQ657: metabolito activo del sacubitrilo.

puede conducir a aumentos del potasio plasmático, por lo que se recomienda controlarlo especialmente en las fases de dosificación del sacubitrilo/valsartán.

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

- Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* 2010;50:401-414.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1387-1395.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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 Am Coll Cardiol.* 2016;68:1476-1488.

6. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Initiating sacubitril-valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1193-1202.
7. King JB, Shah RU, Bress AP, Nelson RE, Bellows BK. Cost-effectiveness of Sacubitril-Valsartan combination therapy compared with enalapril for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4:392-402.
8. Appraisal consultation document – Sacubitril-valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG516/documents/appraisal-consultation-document>.
9. Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, Chan WW, Deschaseaux-Voinet C, Turner SJ. Cost-effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2016;1:666-672.
10. U.S. Food and Drug Administration. ENTRESTO (sacubitril and valsartan). Highlights of prescribing information [citado 30 Sep 2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf.
11. European Medicines Agency. Assessment report. Entresto. Procedure No. EMEA/H/C/004062/0000 [citado 24 Sep 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf.
12. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) according to background therapy. *Circ Heart Fail.* 2016;9. pii: e003212.
13. Kristensen SL, Martinez F, Jhund PS, et al. Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial. *Eur Heart J.* 2016;37:3167-3174.
14. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril-valsartan (LCZ696) in heart failure with reduce ejection fraction: The PARADIGM-HF trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002744.
15. Simpson J, Jhund PS, Silva J, et al. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2059-2071.
16. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1404-1413.
17. Collier TJ, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J.* 2013;34:2823-2829.
18. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2015;36:2576-2584.
19. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:613-625.
20. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartan Relative to a Prior Decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2016;4:816-822.
21. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic implications of changes in N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2425-2436.
22. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131:54-61.
23. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002560.
24. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the PARADIGM-HF. *Circulation.* 2016;133:2254-2262.
25. Ficha técnica Novartis. Disponible en: <https://www.profesionalesnovartis.es/globalassets/enps2/productos-assets/entresto-ft.pdf>.
26. Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril-valsartan vs enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIFM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1228-1234.
27. Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016 Nov 20. doi: 10.1002/ehf.687.
28. Hersh LB, Rodgers DW. Neprilysin and amyloid beta peptide degradation. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5:225-231.
29. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol.* 2016 Nov 14. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4733.

Guía práctica del uso de Entresto® (sacubitrilo/valsartán) en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida

José Manuel García Pinilla^{a,*}, Cristina Enjuanes Grau^b y Josep Comín Colet^b

^aUnidad de Gestión Clínica del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^bPrograma de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

■ ¿Por qué?

Reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

■ ¿Para quién y cuándo?

■ Indicaciones

- Persistencia de síntomas: NYHA II-IV.
- Fracción de eyección reducida (FEVI \leq 35-40%) y
- Tratamiento optimizado con IECA/ARA-II, bloqueador beta y antagonista del receptor de mineralocorticoides (si no está contraindicado o es mal tolerado).

■ Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al fármaco.
- Antecedentes de angioedema.
- Insuficiencia renal terminal que requiera diálisis (FGe $<$ 15 ml/min/1,73 m²).
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Cirrosis biliar. Colestasis.
- Uso concomitante de Entresto® con IECA o medicamentos que contienen aliskireno (en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal).
- Embarazo.

■ Advertencias y precauciones especiales

- IRC con FGe $<$ 30 ml/min/1,73 m² o creatinina $>$ 221 μ mol/l ($>$ 2,5 mg/dl).
- No se recomienda:
 - Presión arterial $<$ 100 mmHg.
 - Hiperpotasemia significativa (K⁺ $>$ 5,4 mmol/l).
- Interacciones que tener en cuenta:
 - Suplementos de K⁺/diuréticos ahorradores de potasio (amiloride y otros antagonistas de aldosterona) o cualquier sustancia que aumente la concentración de K⁺ (incluidos sustitutos de sal que aumenten K).
 - AINE.
 - ARA-II.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pinilla@secardiologia.es (J.M. García Pinilla).

■ Posología y dosificación

Comprimidos: 24/26 mg, 49/51 mg, 97/103 mg.

Dosis inicial: 24/26 mg o 49/51 mg. Dosis objetivo: 97/103 mg.

Posología: 1 comprimido cada 12 h.

■ ¿Dónde?

- Para pacientes ambulatorios con IC sintomática.
- Para pacientes con hospitalización reciente por empeoramiento de la IC (después de estabilizar la descongestión y con tratamiento crónico estable).
- Para otras situaciones, véase «Advertencias y precauciones especiales».

■ ¿Cómo se usa?

- Iniciar medicación según tabla de inicio (según fármaco previo y comorbilidades).
- Ajustar medicación según tabla de dosificación.
- Repetir ciclo hasta llegar a dosis óptimas.
- Controlar la función renal y el potasio en las visitas de ajuste de dosis y seguimiento.

■ Tratamiento de complicaciones clínicas

■ Hipotensión

- Considerar un ajuste de dosis de diuréticos, antihipertensivos concomitantes y el tratamiento de otras causas de la hipotensión.
- Reducción temporal de la dosis o interrupción.

■ Función renal

- Los pacientes con IR leve o moderada tienen mayor riesgo de hipotensión.
- Considerar la reducción gradual si se produce disminución significativa de la función renal.

■ Hiperpotasemia

- Determinar la concentración sérica de K⁺, especialmente en pacientes con IR, diabetes mellitus o hipoadosteronismo, o que toman dietas altas en K⁺ o están en tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides.
- Con hiperpotasemia, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis o la interrupción. En caso de valores > 5,4 mmol/l, se debe considerar la interrupción.

■ Información y recomendaciones para el paciente

- Este nuevo tratamiento se administra para:
 - Prevenir ingresos por insuficiencia cardiaca
 - Mejorar su supervivencia y
 - Mejorar su calidad de vida
- Si toma Entresto®, el paciente no debe tomar de forma concomitante su tratamiento previo con IECA/ARA-II.

- En caso de cambio o asociación de medicación por parte del médico de atención primaria u otros especialistas, es importante que se asegure de que no corresponde a IECA/ARA-II (por ejemplo, enalapril, captopril, ramipril...; valsartán, candesartán, losartán...).
- Este fármaco puede ocasionar descenso de la presión arterial (se notaría mareo, fatiga o sudoración) o angioedema (notaría hinchazón de cara y labios).

| Inicio de medicación | | | |
|--|--|---|---|
| IECA | Dosis total de enalapril > 10 mg o equivalentes Lisinopril > 10 mg Ramipril > 5 mg Captopril > 100 mg Perindopril > 4 mg | Interrumpir IECA 36 h antes de iniciar Entresto® | Iniciar Entresto® 49/51 mg 2 veces al día |
| | Dosis total enalapril ≤ 10 mg o equivalentes Lisinopril ≤ 10 mg Ramipril ≤ 5 mg Captopril ≤ 100 mg Perindopril ≤ 4 mg | Interrumpir IECA 36 h antes de iniciar Entresto® | Iniciar Entresto® 24/26 mg 2 veces al día |
| ARA-II | Dosis total de valsartán > 160 mg o equivalentes Losartán > 50 mg Candesartán > 16 mg | Suspender ARA-II | Iniciar Entresto® 49/51 mg 2 veces al día |
| | Dosis total de valsartán ≤ 160 mg o equivalentes Losartán ≤ 50 mg Candesartán ≤ 16 mg | Suspender ARA-II | Iniciar Entresto® 24/26 mg 2 veces al día |
| Sin IECA/ARA-II | Iniciar Entresto® 24/26 mg 2 veces al día | | |
| Si IR FG < 60 IH mod K⁺ 5-5,4 mEq/l PA 100-110 mmHg | Iniciar Entresto® 24/26 mg 2 veces al día | Si lleva IECA | Interrumpir IECA 36 h antes de iniciar Entresto® |

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FGe: filtrado glomerular estimado; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IH mod: insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B); IR: insuficiencia renal moderada (FGe 30-60 ml/min) o grave (FGe < 30 ml/min); PA: presión arterial.

| Dosificación | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| Entresto® 24/26 mg | Control función renal e iones 2-4 semanas* | Visita de ajuste de dosis al mes ¿K ≤ 5,4 mmol/l? FG ≥ 30, sin ↓ FG de un 35% respecto a basal PAS ≥ 100 mmHg Buena tolerancia al fármaco Ausencia de hipotensión sintomática | Aumentar a Entresto® 49/51 mg 2 veces al día |
| Entresto® 49/51 mg | Control función renal e iones 2-4 semanas | Visita de ajuste de dosis al mes ¿K ≤ 5,4 mmol/l? FG ≥ 30, sin ↓ FG de un 35% respecto a basal PAS ≥ 100 mmHg Buena tolerancia al fármaco Ausencia de hipotensión sintomática | Aumentar a Entresto® 97/103 mg 2 veces al día |

Debe cumplir todos los criterios para aumentar la dosis del fármaco.

*Para los pacientes no tratados previamente con IECA/ARA-II o con tratamiento previo con dosis bajas de IECA/ARA-II, ajustar cada 3-4 semanas.

