



Lugar de sacubitril/valsartán en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca crónica con FEVI reducida y análisis del ensayo clínico pivotal

Dres. Maite Inthamoussu, Federico Garafoni, Stephanie Viroga

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico de creciente incidencia y prevalencia internacional con una importante morbimortalidad, por lo que el abordaje terapéutico individualizado resulta primordial para contribuir a la disminución de la morbimortalidad y mejoría de la calidad de vida del paciente ^(1, 2).

Clásicamente, el tratamiento farmacológico tanto IC-FE conservada y reducida incluye inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como piedra angular para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), administrados en combinación con beta-bloqueantes y/o antagonistas de la aldosterona (AA) dependiendo de la tolerancia del paciente. Los IECA han demostrado disminuir la mortalidad entre 10-20% comparado con placebo en varios ensayos clínicos. Sin embargo, el rol de los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) es inconsistente y la evidencia se considera menos robusta. Por su parte los antagonistas de la aldosterona han mostrado reducir la mortalidad total en 25-30% en pacientes con FEVI menor o igual a 35%, sintomáticos (NYHA clase II-IV), bajo tratamiento farmacológico recomendado. Sin embargo, a pesar de estos tratamientos, la mortalidad por IC persiste elevada ⁽¹⁻³⁾.

En los últimos años, han surgido otras posibles dianas terapéuticas como ser la potenciación del sistema de péptidos natriuréticos (PN). La inhibición de la neprilisina aumenta la actividad de los PN y otros péptidos vasoactivos que potencialmente ejercen efectos compensatorios favorables a largo plazo, pero por otra parte también conduce a un aumento de la angiotensina II, que es un mediador importante de desarrollo y progresión de la IC. Particularmente, sacubitril/valsartán se ha posicionado en el tratamiento de esta patología, encontrando su nicho terapéutico en pacientes con FEVIr. *Por lo tanto, en este boletín nos centraremos en este grupo.*

Sacubitril/valsartán (SAC/VAL) es una combinación a dosis fijas de dos fármacos que actúan a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Valsartán es un antagonista de los receptores de angiotensina II tipo-1 (AT1), mientras que sacubitril actúa inhibiendo la neprilisina a través de su metabolito activo LBQ657 ^(4, 5).

SAC/VAL recibió la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en noviembre de 2015 y por la FDA en julio de 2015. Según la AEMPS y Food and Drug Administration (FDA) se encuentra indicada para el tratamiento



de la insuficiencia cardíaca (IC) crónica sintomática, destacándose que el beneficio más demostrado es en pacientes con FEVr^(4, 5).

En nuestro medio se encuentra en forma de comprimidos recubiertos con tres dosificaciones diferentes de SAC/VAL: 24 mg/26 mg, 47 mg/51 mg y 97 mg/103 mg respectivamente. (11) Valsartán en combinación posee mayor biodisponibilidad, por lo que dosis de 26 mg, 51 mg, y 103 mg son equivalentes a 40 mg, 80 mg y 160 mg de valsartán respectivamente. (9, 10)

Este medicamento rápidamente escaló en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca. Es así, que las guías lo han posicionado al mismo nivel que los IECA. Como se puede observar en la tabla 1, inclusive las recomendaciones de las guías han cambiado desde momentos inmediatos posteriores a su lanzamiento al mercado.

Tabla 3. Lugar en la terapéutica de la IC-FEVr de SAC/VAL según guías de práctica clínica internacionales.

GPC	Año	Recomendación	Especificación
NICE ^[6]	2018	Sin dato	IC sintomática con FEVI reducida (menor igual 35%) con: síntomas y clase II a IV de la NYHA y dosis estable de IECA o ARA-II.
ESC ^[1]	2021	IB	Tratamiento sustituto de IECA en pacientes con IC-FEVr sintomáticos
AHA ^[7]	2022	IA	IC-FEVr con síntomas clase funcional II-IV NYHA
		IB-R	Reemplazo de IECA o ARA-II en IC-FEVr en pacientes con síntomas crónicos clase funcional II-III NYHA
CANADIAN ^[8]	2021	Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad	Reemplazo de IECA o ARA-II en pacientes con IC-FEVr sintomáticos a pesar de dosis óptimas
		Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad	Reemplazo a un IECA o ARA-II en pacientes hospitalizados por descompensación de IC-FEVr, una vez estabilizados y antes del alta
		Recomendación débil, evidencia de moderada calidad	Primera línea en pacientes con hospitalizados con debut de IC-FEVr, como alternativa IECA o ARA-II
AUSTRALIANA ^[9]	2018	Recomendación fuerte alto nivel de evidencia	Reemplazo de IECA (con al menos una ventana de lavado de 36 horas) o ARA-II en pacientes con IC-FEVr a pesar de recibir dosis máximas o un objetivo tolerado con IECA o AA y un beta-bloqueante (a menos que esté contraindicado), con o sin un AA, para disminuir la mortalidad y la hospitalización.

GPC: guía de práctica clínica / IC-FEVr: insuficiencia cardíaca con FEVI reducida / NYHA: New York Heart Association / IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II / ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II / AA: antagonistas de la aldosterona

La evidencia que sustenta el uso de SAC/VAL en esta patología principalmente como reemplazo de un IECA o ARA-II en pacientes sintomáticos surge principalmente del



ensayo **PARADIGM-HF**. Asimismo, constituye el ensayo clínico por el cual las agencias reguladoras le otorgaron la aprobación para comercialización.

Este ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado 1:1, fase III, comparó SAC/VAL (97/103 mg día) versus enalapril (20 mg por día) en 8399 participantes adultos (4187 versus 4212) con IC crónica, clasificación II-IV de NYHA y FEVI menor a 40% (modificada posteriormente a menor a 35%), que previamente estaban en tratamiento con IECA o ARA II (equivalentes al menos a 10 mg diarios de enalapril) y con betabloqueantes (excepto contraindicación). La variable primaria compuesta fue muerte cardiovascular (CV) o primera hospitalización por IC. El 20% no superó la fase de pre-aleatorización. La media de edad de la población fue de 64 años, presentando la mayoría (70%) CF II de la NYHA, tratamiento concomitante con betabloqueantes (94%) y ácido acetilsalicílico (58%). El ensayo fue interrumpido precozmente (media de seguimiento de 27 meses, media estimada 34 meses para detectar reducción relativa de 15% del riesgo de muerte cardiovascular en el grupo de SAC/VAL, alfa 0,05) por una diferencia notoria a favor de SAC/VAL. (12) Se observó una reducción absoluta de riesgo de muerte CV u hospitalización por falla cardíaca de 4,7% a favor del grupo de SAC/VAL (21,8% versus 26,5%; HR 0,8; IC 95% [0,73-0,87]). Al analizar las variables por separado, se observó una reducción absoluta de riesgo de 3,2% de muerte CV y un 2,8% de hospitalización por falla cardíaca (HR 0,8, IC 95% [0,71-0,89]; HR 0,79, IC 95 % [0,71-0,89], respectivamente).

En relación a los aspectos de seguridad, el grupo SAC/VAL presentó más episodios de hipotensión sintomática versus enalapril (14% vs. 9,2%, $p < 0,001$), que no requirieron discontinuar al tratamiento, menos tos ($p = 0,001$), menos incidencia de hipercreatininemia ($p = 0,007$) e hiperpotasemia (K^+ sérico 6 mmol/L) ($p = 0,007$). Con una frecuencia menor se observó en la evolución posible asociación con el desarrollo de deterioro cognitivo; el riesgo potencial del mismo es debido a que sacubitril inhibe la neprilisina en el líquido cefalorraquídeo en estudios en animales, aumentando potencialmente la cantidad del subtipo 1-38 y 1-40 de sustancia beta-amiloide cerebral. (12)

Dentro de las **limitantes** de este estudio se destaca que la dosis de enalapril utilizada fue la de 20 mg/día, menor a la dosis que en el ensayo clínico aleatorizado CONSENSUS demostró mayor reducción de la mortalidad a los 6 meses (enalapril 40 mg versus placebo) (32) De este modo no puede descartarse que los resultados observados en PARADIGM-HF subestimen la eficacia de enalapril, ya que no es la dosis que demostró disminuir la mortalidad. En segundo lugar, se observó 12% y 23% de discontinuación por intolerancia a SAC/VAL en la etapa de pre-aleatorización y randomización respectivamente. (12) En tercer lugar, los resultados están limitados por la escasa representatividad de pacientes con CF IV (menos de 1%), además de que la CF es relativamente subjetiva y los pacientes pueden moverse entre las CF en periodos cortos



de tiempo (dado que la sintomatología fluctúa). Por lo tanto se observa mayor representatividad de individuos con CF II. En esta línea, el subanálisis por CF no demostró diferencias significativas entre las CF III-IV. En tanto los pacientes con CF IV, suelen ser pacientes en fase terminal de la IC, en los que prima otro tipo de actitudes terapéuticas como la mejoría de la calidad de vida y no tanto el aumento de la supervivencia, salvo aquellos pocos candidatos a trasplante cardiaco o implante de una asistencia ventricular. En cuarto lugar, en el estudio no queda claro la dosis de IECA (o ARA-II) que previamente utilizaban los pacientes. Este aspecto es fundamental sobre todo a la luz de que las recomendaciones internacionales realizadas por las GPC lo ubican como una alternativa terapéutica ante la falta de respuesta o intolerancia al IECA con dosis óptima. Del mismo modo, no quedan claras las terapias no farmacológicas durante el estudio.

Por último, la efectividad de SAC/VAL podría ser menor a los resultados del estudio, debido a que en el periodo de pre-aleatorización 20% de los pacientes no se randomizaron por intolerancia y durante el seguimiento se perdieron aproximadamente 19% en cada grupo, sumado a esto la dosis utilizada de enalapril como se mencionó previamente. La suspensión precoz del estudio y la falta de seguimiento del mismo no permiten conocer el impacto del efecto (efectividad).

Finalizando, es necesario investigar la relación coste-efectividad en nuestros escenarios de práctica clínica adaptados al sistema de asistencia sanitaria nacional.

Conclusiones

SAC/VAL constituye una estrategia terapéutica atractiva en pacientes con IC-FEVI-r sintomáticos a pesar de tratamiento con IECA o ARA-II a dosis óptimas. Las guías de práctica clínica lo han posicionado inclusive al mismo nivel de los IECA, planteándose que podría constituir una una estrategia de primera línea.

Sin embargo, a la hora de tomar decisiones terapéuticas, es preciso considerar la evidencia disponible y el beneficio terapéutico esperado, el cual puede diferir al observado en el ensayo clínico pivotal por las múltiples limitaciones analizadas. Sería oportuno conocer mediante estudios de la vida real cuál es el verdadero impacto de esta terapéutica, así como continuar caracterizando su perfil de riesgo.

Se debe tener en órbita el costo elevado de este medicamento y principalmente en comparación con IECA, el cual puede ser una limitante para muchos usuarios de prestadores que no cubren esta opción terapéutica.



Bibliografía

1. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2016;69 (12):1167.e1-e85. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893221005236>
2. Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca. Departamento Clínico de Medicina. Manual Práctico para el Manejo del Paciente con Insuficiencia Cardíaca Crónica por Disfunción Sistólica.
3. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. Volumen 1/27102016
4. Ficha técnica sacubitril/valsartán AEMPS. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_es.pdf
5. Approval Letter sacubitril/valsartán FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000Appr_ov.pdf
6. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. NICE. 2018.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e876-e894. doi:10.1161/CIR.0000000000001062
8. 2021. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Canadian Journal of Cardiology. Disponible en: <https://www.onlinecjc.ca/action/showPdf?pii=S0828-282X%2821%2900055-6>
9. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. Heart, Lung and Circulation (2018) 27, 1123–1208
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371: 993-1004.