



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE

Cardiología

MONOGRAFÍAS

Volumen 5, Número 1, Enero 2017

Sacubitrilo/valsartán: una nueva referencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

MONOGRAFÍAS

© Copyright 2017 Sociedad Española de Cardiología

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

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

Zurbano, 76, planta 4ª, 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 1, Enero 2017

Sacubitrilo/valsartán: una nueva referencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Madrid, 7-8 de octubre de 2016

Sumario

Introducción	1
<i>Nicolás Manito</i>	
Actualización del tratamiento de la insuficiencia cardiaca según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología	3
<i>José Ramón González-Juanatey</i>	
Sacubitrilo/valsartán: innovación en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida	11
<i>Nicolás Manito, Akshay S. Desai, Julio Núñez, Marisa Crespo, Manuel Martínez-Sellés, Carlos Calvo, Antoni Bayés-Genís</i>	
El valor del síntoma y la calidad de vida del paciente con insuficiencia cardiaca: optimización del abordaje clínico	18
<i>Josep Comín-Colet, Juan Delgado, José Manuel García Pinilla, Silvia López-Fernández, Álvaro González Franco, José María Verdú, Xavier Corbella</i>	
Consideraciones sobre la administración de sacubitrilo/valsartán en la práctica clínica	21
<i>Iñaki Lekuona, Domingo Pascual-Figal, Manuel Gómez-Bueno, Enrique Galve, Manuel Beltrán</i>	
El sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: ¿a qué pacientes?	26
<i>Eduardo de Teresa, Manuel Anguita, Ramón Bover, Antonio Reyes, Antonio García Quintana, Luis Almenar, Julio Núñez</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

Nicolás Manito

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) ha tenido una evolución progresiva en los últimos 60 años, paralela a los hallazgos fisiopatológicos y los avances farmacoterapéuticos logrados en este tiempo. El primer modelo que se propuso para la IC fue el modelo cardiorrenal en los años cuarenta, cuyo tratamiento se basaba en la administración de diuréticos y digital, sustituido décadas más tarde por el modelo congestivo, también con los diuréticos como epicentro del tratamiento. En los años ochenta se introdujo el modelo hemodinámico, que centra el tratamiento en la administración de vasodilatadores e inotrópicos positivos, pero fue realmente en los noventa, con el modelo neurohormonal, cuando el tratamiento de la IC experimentó una revolución¹. En 1970 se había descubierto que el veneno de la serpiente *Bothropoides jararaca* contenía una sustancia capaz de inhibir la enzima de conversión de la angiotensina (ECA); años más tarde, los primeros inhibidores de la ECA (IECA), el enalapril y el captopril, cambiaban sustancialmente el tratamiento de la IC.

En 1987 se publicaron los resultados del estudio CONSENSUS, en el que se demostró por primera vez una reducción significativa del riesgo de mortalidad con enalapril en comparación con placebo (el 31% a 1 año; $p = 0,001$). La dosis máxima de enalapril era de 20 mg. Ya en ese estudio se puso de manifiesto la necesidad de ajustar la dosis de los fármacos en la IC, pues se observó que el riesgo de hipotensión como efecto secundario disminuía si se administraba una dosis de inicio más baja a los pacientes con mayor probabilidad de hiperactivación del sistema renina-angiotensina y, por lo tanto, mayor riesgo de sufrir hipotensión². Años antes ya se habían publicado los primeros casos clínicos de hipotensión con enalapril³. El estudio SOLVD, por su parte, evaluó el enalapril en pacientes mayoritariamente en clase funcional II, a diferencia del CONSENSUS, en el que los pacientes estaban mucho más evolucionados. El estudio SOLVD se diseñó considerando un periodo de preinclusión (*run-in*) primero con dosis mínimas de enalapril para establecer la tolerabilidad y posteriormente con placebo para establecer la presencia o ausencia de IC congestiva (ICC) manifiesta y dirigir de ese modo al paciente al ensayo de tratamiento o al de prevención. El SOLVD de tratamiento empleó dosis máximas de 10 mg de enalapril y demostró una reducción del riesgo de mortalidad total a 2 años del 16% en comparación con placebo ($p = 0,0036$)⁴.

Los IECA han sido el patrón de referencia para el tratamiento de la IC con fracción de eyección reducida (FEr), y se mantiene la recomendación I A en la última actualización de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁵. No obstante, cabe recordar que, de los parámetros que definirían el fármaco ideal para la ICC (es decir, el efecto en la mortalidad total, la mortalidad de causa cardiovascular, la muerte súbita y la hospitalización debida a IC, el impacto en la calidad de vida y los aspectos de seguridad), no se ha demostrado que los IECA reduzcan el riesgo de muerte súbita y, por el contrario, sí incrementan el riesgo de hipotensión, insuficiencia renal e hiperpotasemia, lo que limita su uso en la práctica clínica^{2,4}.

Como alternativa a los IECA surgieron los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), con el candesartán a la cabeza. El estudio CHARM-alternative demostró una reducción del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC del 23% ($p = 0,0004$), pero no la muerte súbita. Su perfil de efectos adversos también incluye la hipotensión, la IC y la hiperpotasemia⁶. La ESC recomienda el uso de ARA-II para los pacientes con IC-FEr que no toleran los IECA (I B)⁵.

Posteriormente aparecieron los bloqueadores beta, posiblemente los que hasta el momento han tenido el impacto más importante en el tratamiento de la ICC, ya que sí se logró demostrar una reducción del riesgo de muerte súbita, que es la principal causa de muerte (64%) de los

pacientes en clase funcional II⁷. En el estudio COPERNICUS, el 6,1% del grupo tratado con placebo sufrió un evento de muerte súbita, frente al 3,9% del grupo de carvedilol⁸. En los estudios CIBIS-II (bisoprolol) y MERIT-HF (metoprolol), se obtuvieron con bloqueadores beta reducciones del riesgo de muerte súbita del 44 ($p = 0,0011$) y el 41% ($p = 0,0002$) respectivamente⁹. En cuanto al perfil de seguridad, a pesar del riesgo de bradicardia, son fármacos generalmente bien tolerados y manejables. En el apartado de calidad de vida los datos siguen siendo escasos. Los bloqueadores beta también tienen recomendación I A en la guía de la ESC⁵.

Siguiendo en la escala de tratamiento, con los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), el estudio RALES (espironolactona frente a placebo en pacientes en clase III-IV) demostró una reducción del 29% en el riesgo de muerte súbita ($p = 0,02$)¹⁰, mientras que en el estudio EMPHASIS¹¹ (eplerenona frente a placebo en pacientes en clase II) no se demostró una reducción del riesgo significativa. La limitación de estos fármacos está en el riesgo de hiperpotasemia e insuficiencia renal. En todo caso, se recomiendan para pacientes que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA y bloqueadores beta (I A)⁵.

No obstante todo lo expuesto y el hecho de que con la terapia aditiva en la IC se ha logrado reducir progresivamente la mortalidad, aún hoy, en el caso del mejor paciente tratado al que se implanta un resincronizador cardiaco, persiste una mortalidad que se aproxima al 50% a los 6 años¹², por lo que realmente queda un margen sustancial para la mejora del tratamiento de la IC. La nueva guía de la American Heart Association ha introducido cambios sustanciales en la pirámide clásica del tratamiento, y propone cambios acordes con la evidencia actual que incluyen la necesidad de tratar las comorbilidades y un nuevo fármaco, el sacubitrilo/valsartán, como opción terapéutica para pacientes en clase II-III¹³.

■ Bibliografía

- 1 Pepper GS, Lee RW. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta-blockade. *Arch Intern Med.* 1999;159:225-34.
- 2 Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.
- 3 Cleland JG, Dargie HJ, Robertson JI. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18 Suppl 2:S157-60.
- 4 Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
- 5 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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 J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
- 6 Granger CB, McMurray JVV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362:772-6.
- 7 Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-7.
- 8 Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106:2194-9.
- 9 The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
- 10 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
- 11 Zannad F, McMurray JVV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
- 12 Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:628-34.
- 13 Owens AT, Brozena SC, Jessup M. New management strategies in heart failure. *Circ Res.* 2016;118:480-95.

Actualización del tratamiento de la insuficiencia cardiaca según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología

José Ramón González-Juanatey

Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

■ Introducción

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) acaba de publicar en 2016 una actualización de la guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) aguda y crónica¹. Algunos de los cambios más relevantes respecto a la guía de 2012, sobre todo en el contexto de la IC crónica, son el objeto del presente artículo.

■ Diagnóstico

El diagnóstico de la IC es esencialmente clínico, y la realización de una exhaustiva anamnesis y una cuidadosa exploración física es lo que permite al cardiólogo establecer la probabilidad de que un cuadro de presentación no aguda sea realmente una IC. No obstante, dicha hipótesis diagnóstica se puede reforzar mediante pruebas complementarias, bien de imagen —como la ecografía para identificar las alteraciones estructurales y funcionales que motivan, al menos en parte, ese diagnóstico sindrómico—, bien analíticas para determinar las concentraciones de péptidos natriuréticos (PN). La novedad respecto a la guía de 2012 consiste en el papel de los PN. La ESC establece un punto de corte para la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y otro para el PN cerebral (BNP), de modo que se debería considerar otras hipótesis para los pacientes con cuadro clínico que indica IC, pero con concentraciones de PN por debajo de dichos puntos de corte, ya que el diagnóstico de IC es improbable. Si, por el contrario, las concentraciones están por encima, debe realizarse una ecocardiografía al paciente (figura 1).

Los PN, por lo tanto, no trazan el camino de la clínica al diagnóstico de IC, sino de la clínica a la exclusión del diagnóstico de IC, mientras que la ecocardiografía es la técnica con que se debe confirmar las posibles alteraciones estructurales y funcionales causantes de la IC. Por lo tanto, a diferencia de la guía de 2012, en la que parecía haber una vía de los péptidos y otra de la imagen que podían cruzarse o no en el proceso diagnóstico, en esta actualización queda claro que la imagen es lo que resulta fundamental en el diagnóstico de la IC.

Otro aspecto que se ha revisado es la caracterización fenotípica de los pacientes con IC a partir del parámetro comúnmente usado, que es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Hasta ahora se ha clasificado a los pacientes en 2 categorías: FEVI reducida si es < 40% o FEVI conservada si es > 50%. La guía actualizada incluye una nueva categoría intermedia (FEVI intermedia) en la que se incluiría a los pacientes con una FEVI entre el 40 y el 49% que, además del síndrome clínico, deberán presentar alteraciones adicionales, esto es, PN elevados y alteraciones estructurales de las cavidades izquierdas o, más probablemente, teniendo en cuenta la FEVI, disfunción diastólica (figura 2).

No obstante, se desconoce de momento si el paciente con IC y FEVI intermedia habría evolucionado de una FE reducida con tratamiento optimizado, si se trata por el contrario de un paciente con FEVI conservada en su progresión a FEVI reducida o si, en último término, constituiría un

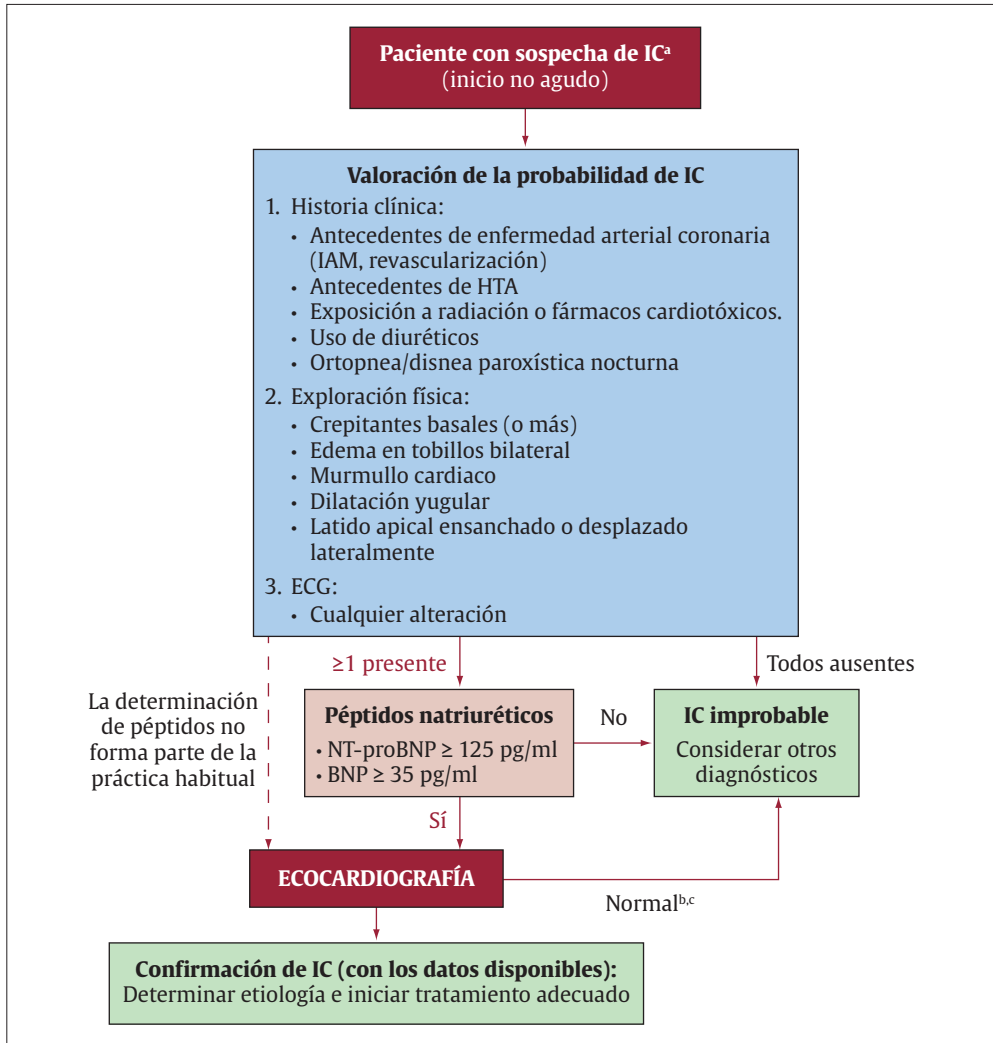


Figura 1 Algoritmo para el diagnóstico de la Insuficiencia cardíaca de inicio no agudo. BNP: péptido natriurético cerebral; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral.

^aPaciente que presenta síntomas típicos de IC.

^bVolumen y función auricular y ventricular normales.

^cConsidere otras causas de la elevación de péptidos.

subgrupo particular. Así pues, será necesario llevar a cabo nuevos estudios que permitan definir si la categoría de FEVI intermedia es estable o dinámica y cuál es el tratamiento más adecuado, pues no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico con este tipo particular de paciente. Será necesario incluso estudiar si debe mantenerse como categoría o si, como defienden otros autores a raíz de que, más allá de la FEVI en sí, los criterios electrocardiográficos estructurales y funcionales considerados para el diagnóstico de FEVI conservada y FEVI intermedia son iguales, debe integrarse en el grupo de la FEVI conservada.

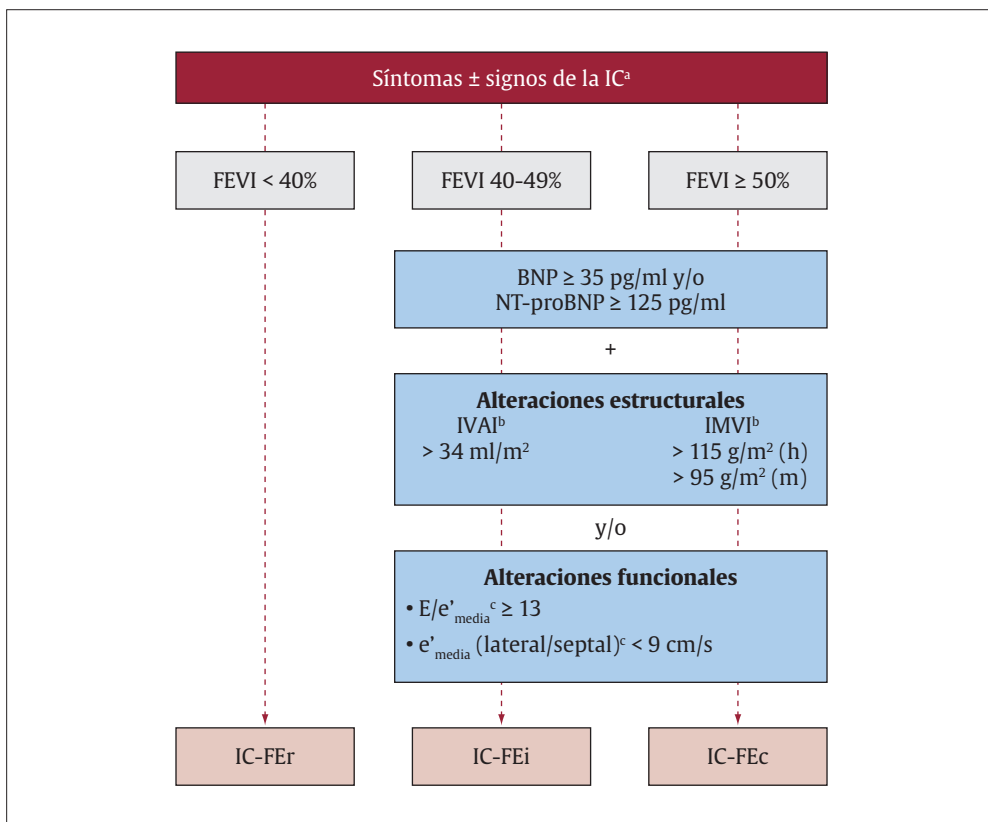


Figura 2 Definición de insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección. BNP: péptido natriurético cerebral; FEc: FEVI conservada; FEi: FEVI intermedia; FEr: FEVI reducida; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; IVAI: índice de volumen auricular izquierdo; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral.

^aLos signos pueden no estar presentes en los estadios iniciales de la IC (sobre todo con FEVI conservada) y en los pacientes tratados con diuréticos.

^bAlteraciones estructurales clave.

^cAlteraciones funcionales clave.

■ Pruebas de imagen

Respecto al diagnóstico por la imagen, cabe destacar la resonancia magnética (RM) y su papel central el diagnóstico de la IC y, en ciertos casos, también en el tratamiento. La RM se recomienda para los pacientes en los que no se logra una ventana acústica adecuada (recomendación I C) o cuando se sospeche IC secundaria a miocarditis, amiloidosis, enfermedad de Chagas, sarcoidosis, enfermedad de Fabry o hemocromatosis (recomendación I C).

Respecto a la coronariografía, cuyo papel en el síndrome coronario agudo (SCA) es incuestionable, solo debe emplearse fuera de ese contexto en casos de angina de difícil control o isquemia significativa (recomendación I C). El papel de la coronariografía en la IC fue un punto de intenso debate durante el proceso de elaboración de la nueva guía, y hay que tener presente que no se debe utilizar este procedimiento invasivo para el diagnóstico de IC de origen isquémico ni emplearlo sistemáticamente para conocer la anatomía coronaria o en presencia únicamente de isquemia leve.

Por otra parte, en esta nueva guía se recomienda también reevaluar al paciente mediante pruebas de imagen no invasivas cuando haya empeoramiento de la IC u otra enfermedad cardiovascular antes de implantar un dispositivo cardíaco, para contar con la FEVI de los días previos al implante y no más antiguos, y cuando se requiere una evaluación del daño miocárdico inducido por quimioterápicos (recomendación I C).

■ Retraso o prevención de la aparición de insuficiencia cardíaca o muerte

En este sentido, cabe destacar 2 modificaciones respecto a las guías anteriores. La primera se refiere a considerar el uso de empaglifocina en pacientes diabéticos tipo 2 para prevenir o retrasar el inicio de la IC y prolongar la supervivencia (recomendación IIa B), a raíz de los resultados publicados del estudio EMPA-REG OUTCOME², que demostró una reducción del riesgo de mortalidad y de las hospitalizaciones debidas a IC.

Por otra parte, se recomienda considerar el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) para todo paciente con enfermedad coronaria estable, para prevenir o retrasar la aparición de IC (IIa A). Hay que recordar que la revisión Cochrane publicada en 2015 respecto a los IECA y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) llegó a la conclusión de que la evidencia a favor de los IECA era muy superior a la de los ARA-II.

■ Atención multidisciplinaria

Un aspecto central del proceso de recuperación es la rehabilitación cardíaca y el ejercicio físico, no solo en los casos de SCA, sino también en otras afecciones como la IC, para mejorar la capacidad funcional y los síntomas (recomendación I A) y, en pacientes estables con IC y FEVI reducida, para reducir el riesgo de hospitalización por IC (recomendación I A). Es imprescindible también incluir a los pacientes en programas de atención multidisciplinaria, en los que la enfermería desempeña un papel fundamental (recomendación I A). En cuanto al seguimiento por atención primaria, se considera que el seguimiento de los pacientes crónicos estables con optimización del tratamiento podría hacerse desde estos centros, asegurando siempre una vía de comunicación directa con el especialista en caso de inestabilización del paciente (recomendación IIb B).

■ Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

La aparición de nuevos fármacos para la IC y la evolución de las estrategias de tratamiento han permitido mejorar sustancialmente el pronóstico de esta enfermedad disminuyendo la tasa de mortalidad anual del 40% en los años ochenta a menos del 10% actual.

El control de los síntomas y signos de congestión se basa en el uso de diuréticos, cuya administración debe optimizarse para evitar la sobrediuresis y los riesgos derivados de la hipovolemia en la IC con FEVI reducida, y más aún en la IC con FEVI conservada, sobre todo en los ancianos. El tratamiento farmacológico se basa en la administración de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia) y bloqueadores beta hasta lograr una dosificación óptima, tras lo cual, si persistieran los síntomas, se añadiría un antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM). En este punto, no obstante, hay cierta controversia, pues en la práctica hay quienes abogan por agregar los ARM a los IECA y los bloqueadores beta en todo caso una vez aparece el síndrome clínico, sin necesidad de escalonarlos (figura 3).

Por su parte, el inhibidor de la corriente I_f ivabradina ya estaba incluido en la guía de 2012 para reducir las hospitalizaciones por IC, pero en esta actualización se añade también el objetivo de reducir la mortalidad de causa cardiovascular (recomendación IIa B), ya que en los ensayos clínicos realizados, particularmente el SHIFT³, el objetivo primario era realmente un objetivo combinado de hospitalización y mortalidad. También se modifica la recomendación de uso de la

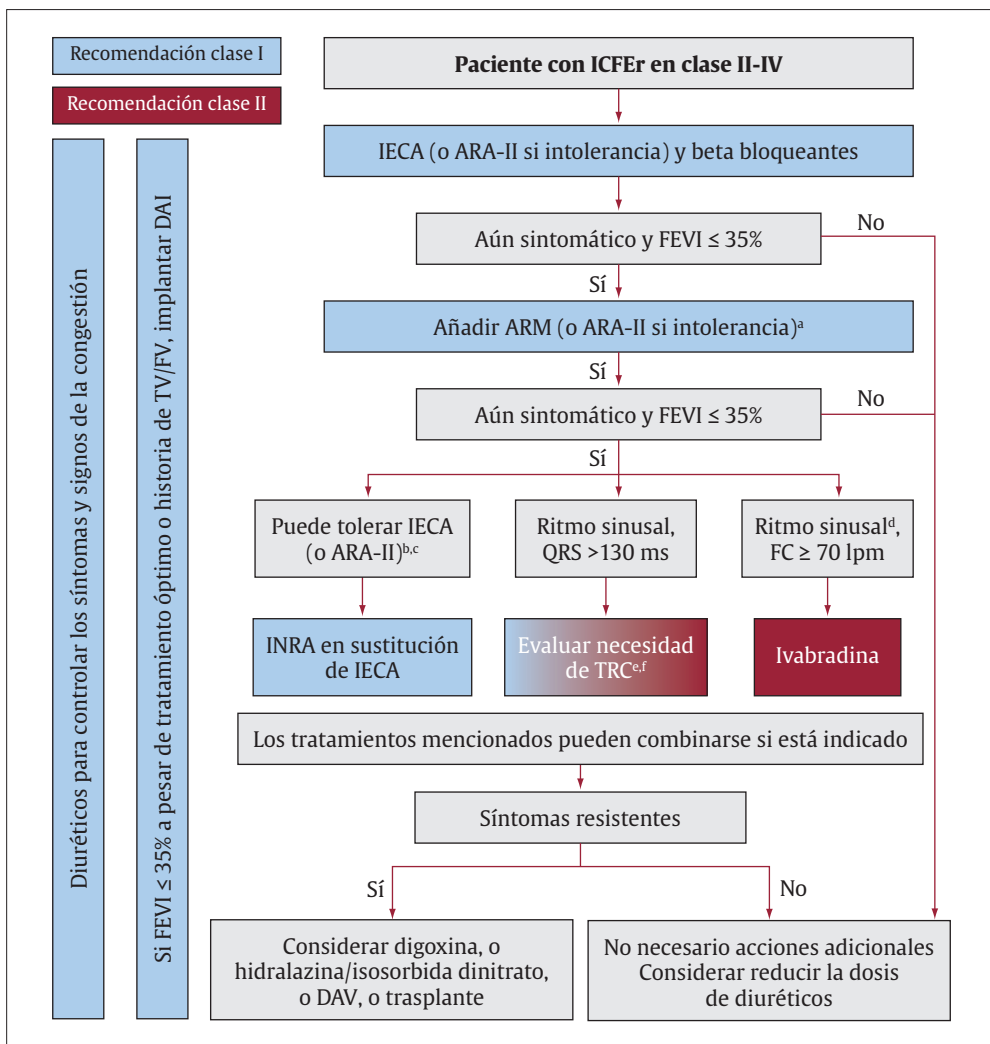


Figura 3 Algoritmo terapéutico para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; DAI: desfibrilador automático implantable; DAV: dispositivo de asistencia ventricular; FC: frecuencia cardiaca; FER: FEVI reducida; FV: fibrilación ventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (sacubitrilo/valsartán); TRC: terapia de resincronización cardiaca; TV: taquicardia ventricular.

^aCon una hospitalización debida a IC en los 6 meses previos o péptidos natriuréticos elevados (BNP > 250 pg/ml o NT-proBNP > 500 pg/ml en varones y > 750 pg/ml en mujeres).

^bCon péptidos natriuréticos elevados (BNP ≥ 150 pg/ml o NT-proBNP en plasma ≥ 600 pg/ml; si ha habido hospitalización por IC en los 12 meses previos, BNP ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP en plasma ≥ 400 pg/ml).

^cEn dosis equivalentes a enalapril 10 mg/12 h.

^dCon una hospitalización por IC en el año previo.

^eSe recomienda una TRC si hay bloqueo de rama izquierda y QRS ≥ 130 ms (ritmo sinusal).

^fSe puede considerar la TRC si hay QRS ≥ 130 ms sin bloqueo de rama izquierda (ritmo sinusal) o para pacientes en fibrilación auricular a los que se proporciona una estrategia para asegurar la captura biventricular *in situ* (decisión individualizada).

ivabradina para pacientes que no tomen bloqueadores beta por cualquier razón (recomendación IIa C) (figura 3).

Una novedad importante de esta actualización es que se incluye por primera vez un fármaco de una nueva familia, el sacubitrilo/valsartán, un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina. El sacubitrilo/valsartán se recomienda en sustitución de los IECA para pacientes con IC y FEVI reducida sintomáticos a pesar de tratamiento óptimo (entendido como el que incluye IECA + bloqueadores beta + ARM) con el fin de reducir el riesgo de muerte y hospitalización (recomendación I B) (figura 3). Desde la perspectiva de la incorporación del sacubitrilo/valsartán a la práctica clínica, merece la pena destacar la importancia de, por una parte, tener en cuenta el tipo de paciente incluido en los ensayos clínicos para decidir a quién se prescribe (pues ese perfil será el que más se va a beneficiar del fármaco a la vez que se minimiza el riesgo de efectos adversos, especialmente la hipotensión) y, por otra, el abordaje de la medicación previa, con particular atención a la retirada del IECA al menos 36 h antes de introducir el sacubitrilo/valsartán.

■ Dispositivos implantables en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

Se recomienda el implante de un desfibrilador automático en pacientes con IC y FEVI reducida sintomáticos, a pesar de terapia farmacológica óptima, en caso de enfermedad coronaria isquémica para reducir el riesgo de mortalidad, siempre que hayan transcurrido al menos 40 días desde un infarto de miocardio previo (I A) o en caso de miocardiopatía dilatada (I B). Realmente, el uso del desfibrilador automático implantable actualmente está cada vez más limitado, y en este sentido los resultados del estudio DANISH⁴ han mostrado que su uso en IC de causa no isquémica no repercute en una disminución de la mortalidad en comparación con el tratamiento habitual.

En cuanto a la terapia de resincronización cardiaca (TRC), se establece una recomendación I A para pacientes sintomáticos con morfología de bloqueo de rama izquierda y QRS > 150 ms, mientras que si el QRS es de 130-149 ms, la recomendación es I B. No hay datos firmes cuando el QRS es > 150 ms pero sin bloqueo de rama izquierda, por lo que la recomendación de TRC en este caso es IIa B. Si se trata de pacientes con bloqueo auriculoventricular con indicación de marcapasos ventricular, la guía recomienda optar en su lugar por TRC para reducir la morbilidad (recomendación I A), si bien no se ha observado un efecto claro en la mortalidad. Por lo tanto, son necesarios marcadores de respuesta, y en este sentido un estudio reciente⁵ acerca del papel que podrían desempeñar las pruebas de imagen ha demostrado que los pacientes que reducen aurícula y ventrículo presentan un pronóstico muy favorable, con una mortalidad a 5 años < 10%, mientras que los pacientes que no logran disminuir el volumen de ninguna cámara tras la TRC tienen un pronóstico pésimo y elevado riesgo de mortalidad y quedan en una situación intermedia aquellos en los que solo se reduce la aurícula o el ventrículo. Será necesario investigar si estos patrones de imagen tienen correlación con algún tipo de trazado del electrocardiograma (ECG) o con algún hallazgo previo que pueda ser útil para predecir la respuesta a la TRC.

■ Soporte circulatorio mecánico y trasplante cardiaco

Se puede considerar el implante de dispositivos de asistencia ventricular en pacientes con IC y FEVI reducida refractaria que sean elegibles para trasplante como puente hasta la indicación de trasplante.

Respecto al trasplante, se han actualizado los criterios de modo que se ha dejado de considerar la edad como una contraindicación, se ha eliminado el tiempo que debe transcurrir en caso de cáncer previo para estratificar el riesgo de recurrencia de cada paciente en colaboración con los oncólogos y se ha introducido el índice de masa corporal (IMC) como criterio: un IMC > 35 es una contraindicación.

■ Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada e intermedia

En esta actualización no ha habido modificaciones sustanciales en lo que respecta al tratamiento de la IC con FEVI conservada. Las recomendaciones en esta guía en cuanto al tratamiento de la IC con FEVI conservada son aplicables a la IC con FEVI intermedia, dado que estos generalmente estarían incluidos en los ensayos clínicos de IC con FEVI conservada.

Es importante la individualización y la caracterización fenotípica de los pacientes, incluyendo comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares, para determinar la causa del síndrome clínico de IC y su abordaje. En este mismo sentido, estudios recientes⁶ insisten en la teoría metabólica y el papel de las alteraciones del metabolismo, la resistencia a la insulina, el ejercicio físico y el peso en el desarrollo de la IC con FEVI conservada.

■ Comorbilidades

La importancia de las comorbilidades en la IC es capital debido al impacto que pueden tener en el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico. Además conviene recordar que diversos fármacos empleados habitualmente en el tratamiento de dichas comorbilidades pueden empeorar la IC.

Como novedad respecto a la guía previa, se establece que se debe corregir la deficiencia de hierro en los pacientes con IC con FEVI reducida sintomática (recomendación IIaA).

■ Insuficiencia cardiaca aguda

Por último, respecto a la IC aguda, lo esencial es que debe crearse un canal similar al que existe para SCA, de modo que haya una integración diagnóstica y terapéutica en los primeros 120 min desde que el paciente acude a urgencias. El motivo es que, una vez que el paciente se desestabiliza, la congestión y la hipoperfusión características condicionan la aparición de daño multiorgánico, que a su vez repercute en la progresión de la enfermedad, de modo que es fundamental estabilizar al paciente en el menor tiempo posible. De hecho, la mortalidad de la IC aguda es equiparable a la del IAM. Según datos del PARADIGM publicados recientemente⁷, el pronóstico de los pacientes que acuden a urgencias o ingresan empeora, y la necesidad de ingreso supone el elemento central de progresión de la enfermedad y el principal determinante de la mortalidad total y cardiovascular.

Respecto al *shock* cardiogénico, es necesario hacer inmediatamente ECG y ecocardiografía a todos los pacientes que se presenten con cuadro de *shock* o *pre-shock* (recomendación I C), y deben ser tratados en centros que tengan permanentemente cardiología crítica (recomendación I C).

Por último, la guía ha reflejado también una serie notable de puntos para los que la evidencia es aún insuficiente. Con respecto a la IC aguda, estas lagunas se refieren a la necesidad de evaluar prospectivamente el concepto de «*time-to-treatment*» (momento de tratar), de averiguar si la inadecuada caracterización fenotípica puede ser causa del fracaso de los tratamientos en mejorar los resultados en la IC aguda, también de mejorar la definición de la resistencia a diuréticos y su tratamiento, establecer cuál es el papel de los nitratos en el abordaje de la IC aguda, disponer de tratamientos que mejoren la morbilidad y la mortalidad y conseguir estrategias y terapias para prevenir la rehospitalización precoz tras el alta debida a la IC aguda.

■ Bibliografía

- 1 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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 J Heart Fail. 2016;18:891-975.

- 2 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
- 3 Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-85.
- 4 Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221-30.
- 5 Waring AA, Litwin SE. Redefining reverse remodeling: can echocardiography refine our ability to assess response to heart failure treatments? *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1277-80.
- 6 Dalos D, Mascherbauer J, Zotter-Tufaro C, Duca F, Kammerlander AA, Aschauer S, et al. Functional status, pulmonary artery pressure, and clinical outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:189-99.
- 7 Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, 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;133:2254-62.

Sacubitrilo/valsartán: innovación en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Nicolás Manito^a, Akshay S. Desai^b, Julio Núñez^c, Marisa Crespo^d, Manuel Martínez-Sellés^e, Carlos Calvo^f y Antoni Bayés-Genís^g

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardíaco, Hospital de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat; Barcelona

^bDivision of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts, Estados Unidos

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

^dComplejo Hospitalario Universitario A Coruña, España. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

^eServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea y Universidad Complutense, Madrid, España

^fServicio Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, España

^gHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

■ La neprilisina como diana terapéutica

Hace tiempo que quedó establecido que el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares debe centrarse en la modificación de la activación neurohormonal deletérea que tiene lugar en la insuficiencia cardiaca (IC), lo que ha resultado en el desarrollo de los fármacos esencialmente inhibidores en los que se ha basado el tratamiento hasta ahora (p. ej., inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA], de los mecanismos vasoconstrictores, de la retención del sodio). Sin embargo, la otra cara del modelo neurohormonal, es decir, la de sustancias que induzcan péptidos beneficiosos para la IC, no se ha desarrollado de la misma manera.

La neprilisina (NEP) es una diana terapéutica importante porque es la enzima encargada de la degradación de diversos péptidos vasoactivos endógenos, como los péptidos natriuréticos (los más importantes en la IC) o la adrenomedulina, la bradisinina, la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el péptido betaamiloide, lo que da lugar a metabolitos inactivos. Teniendo en cuenta la actividad fisiológica de estos péptidos vasoactivos, se propuso que, si se inhibiera la neprilisina bloqueando la inactivación de dichos péptidos, se podría lograr un beneficio para los pacientes con IC en reducciones de la activación neurohormonal, el tono vascular, la hipertrofia y la fibrosis cardiaca y la retención de sodio. Sin embargo, existía una limitación debida a que la angiotensina II también es un sustrato de la neprilisina, y al inhibir únicamente la neprilisina se induce una activación del eje SRAA, lo que resultó en que los ensayos realizados inicialmente en hipertensión e IC inhibiendo únicamente la neprilisina fueran negativos. Se pensó entonces que el modo de salvar esta limitación era inhibir conjuntamente otras vías, y así, en 2002 se publicaba el estudio OVERTURE con los resultados del omapatrilato, un inhibidor dual de la neprilisina y la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), frente al enalapril. No obstante, el estudio no logró el objetivo primario (muerte u hospitalización por IC que requiriera tratamiento intravenoso). En un análisis secundario se halló una reducción del 11% del riesgo de muerte o cualquier hospitalización por IC ($p = 0,012$) y una disminución del 6% del riesgo de muerte que no fue significativa. En términos de seguridad se identificaron más casos de angioedema. Los resultados de ambos estudios llevaron a que la autoridad reguladora estadounidense rechazara la autorización de omapatrilato.

Al investigar los posibles mecanismos de la aparición del angioedema, se vio que el omapatrilato inhibía 3 de las 4 enzimas involucradas en la metabolización de la bradisinina activa a inac-

tiva; es decir, la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), NEP y APP, de modo que las concentraciones de bradicinina activa circulante se elevaban sustancialmente^{3,4}. Algún tiempo después se demostró que una nueva molécula, denominada en ese momento LCZ696, tiene efecto inhibitorio únicamente de la NEP que resulta en cifras de bradicinina activa circulante mucho menores, pues tanto la vía de DPP-4 como la de ECA y, sobre todo, la vía de APP siguen funcionales, lo que se traduce en un riesgo de angioedema mucho menor⁵.

■ Sacubitrilo/valsartán: primer inhibidor dual de la neprilisina y el receptor de la angiotensina

LCZ696 es la denominación inicial de una nueva molécula compuesta por sacubitrilo (profármaco que se metaboliza a LBQ657 con actividad inhibitoria de NEP) y valsartán (actividad ARA-II) en proporción equimolar.

El desarrollo de este nuevo fármaco para su uso en IC culminó en un primer momento con el ensayo clínico de fase III PARADIGM-HF (actualmente hay otros ensayos clínicos en marcha). Se diseñó como un estudio central con un periodo de preinclusión (*run-in*) durante el que se descartó en primer lugar a los pacientes elegibles pero que no toleraban dosis de 20 mg/día de enalapril y en segundo lugar a quienes no toleraban la dosis objetivo de sacubitrilo/valsartán. Los pacientes que completaron satisfactoriamente la preinclusión fueron aleatorizados a recibir sacubitrilo/valsartán 200 mg/12 h o enalapril 10 mg/12 h⁶. El comparador elegido fue el enalapril porque es el comparador de referencia desde el punto de vista regulatorio y es el primero aprobado para su uso en la IC-FER. La dosis objetivo de 10 mg/12 h elegida para el PARADIGM fue también coherente con la dosis empleada en estudios como el SOLVD⁷ el V-HeFT-II⁸ o el OVERTURE¹. El objetivo primario del estudio fue la muerte de causa cardiovascular (CV) o la hospitalización por IC, pero realmente se diseñó con potencia suficiente para demostrar efecto en la mortalidad CV si lo había, y de hecho se preespecificó que el Comité de Monitorización pudiera detener anticipadamente el estudio si se detectaba un efecto contundente en la mortalidad CV o el objetivo primario. El perfil de los pacientes incluidos en el estudio se muestra en la tabla 1.

Se incluyeron unos 8.300 pacientes con una media de edad de 64 años, aproximadamente 2 tercios en clase funcional II/III y mayoritariamente con un tratamiento optimizado: más del 90% reci-

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión principales del estudio PARADIGM-HF

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
IC crónica con FEVI \leq 40%	Antecedentes de angioedema
NYHA II-IV	TFG $<$ 30 ml/min/1,73 m ² (o reducción $>$ 35% desde la selección)
Elevación de péptidos natriuréticos <ul style="list-style-type: none"> • 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 12 meses previos. 	K ⁺ sérico $>$ 5,2 mmol/l en la selección o $>$ 5,4 mmol/l en la aleatorización
Tratamiento según las recomendaciones de la guía durante al menos 4 semanas, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • IECA o ARA-II (enalapril 10 mg diarios o equivalente) • bloqueadores beta (salvo intolerancia) • ARM (recomendado, salvo intolerancia) 	PAS $<$ 100 mmHg (en selección) o $<$ 95 mmHg (en aleatorización) o hipertensión sintomática IC aguda con descompensación en curso

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

bía bloqueadores beta; más de la mitad, ARM y más del 15% tenía un dispositivo implantable (DAI o TRC). El estudio, efectivamente, se detuvo en 2014 de manera anticipada debido a la superioridad mostrada por el sacubitrilo/valsartán, que redujo un 20% el riesgo del objetivo principal compuesto con un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) de 21⁶. Esta superioridad del sacubitrilo/valsartán respecto al enalapril también se observó en otros objetivos del estudio^{6,9}:

- Reducción del 20% en el riesgo de muerte de causa CV (*hazard ratio* [HR] = 0,80; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,72-0,89; $p < 0,001$).
- Reducción del 21% en el riesgo de primera hospitalización por IC (HR = 0,79; IC95%, 0,71-0,89; $p < 0,001$).
- Reducción del 16% en el riesgo de mortalidad total (HR = 0,84; IC95%, 0,76-0,93; $p < 0,001$).
- Reducción del 21% en el riesgo de mortalidad por IC (HR = 0,79; IC95%, 0,64-0,98; $p = 0,034$).
- Reducción del 20% en el riesgo de muerte súbita (HR = 0,80; IC95%, 0,68-0,94; $p = 0,008$).

Un 36,3% de las muertes durante el estudio se debieron a muerte súbita (lo que representa al menos la mitad de las muertes de causa CV) y un 21,4% se debió a empeoramiento de la IC. La reducción del riesgo de ambos tipos de mortalidad obtenido con sacubitrilo/valsartán se observó ya desde las primeras etapas del tratamiento⁹. Muchas muertes súbitas en pacientes en clase II son muertes arrítmicas y eso indica que el sacubitrilo/valsartán podría tener un efecto modificador del sustrato ventricular, aunque el hecho de que la reducción del riesgo de muerte súbita se observara desde fases tempranas iría en contra de un efecto en el remodelado cardiaco y más a favor de un efecto neurohormonal.

El efecto reductor de la mortalidad del sacubitrilo/valsartán significa que la supervivencia lograda dobla (31%) la lograda con IECA (15%), lo que se traduce en un aumento de 1-2 años en la esperanza de vida de quienes reciben sacubitrilo/valsartán comparado con quienes reciben enalapril¹⁰.

La calidad de vida también se evaluó específicamente en el estudio PARADIGM-HF, y se observó que un porcentaje significativamente superior de pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán mejoraba las puntuaciones de la escala de calidad de vida (KCCQ).

Respecto a la seguridad, los pacientes con sacubitrilo/valsartán tuvieron más episodios de hipotensión sintomática (el 14 frente al 9,2%; $p < 0,001$), que no se tradujeron en interrupciones del tratamiento significativamente superiores. Sin embargo, las incidencias de empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia fueron mayores con enalapril que con sacubitrilo/valsartán ($p = 0,007$ para ambos parámetros). En el grupo del sacubitrilo/valsartán se observó un porcentaje ligeramente superior de angioedema no significativo, sin que se produjera ningún caso de compromiso de la vía aérea⁶.

■ Interrogantes que plantea el estudio PARADIGM-HF

El estudio PARADIGM-HF ha suscitado algunos interrogantes respecto al impacto del sacubitrilo/valsartán en la IC. En primer lugar cabe preguntarse por el impacto del sacubitrilo/valsartán en la progresión de la IC en comparación con el enalapril. Los resultados han mostrado que el sacubitrilo/valsartán reduce un 40% la probabilidad de hospitalización por IC en los primeros 30 días ($p = 0,027$) y un 23% el porcentaje acumulado de hospitalización ($p < 0,001$)¹¹. Respecto a los reingresos, el sacubitrilo/valsartán fue superior en la reducción de la probabilidad de reingreso por IC o por cualquier causa a los 30 y los 60 días del alta previa¹². En cuanto a los biomarcadores, hay que tener en cuenta en el seguimiento de los pacientes que el BNP es un sustrato de la NEP y que, por lo tanto, cuando se administra el sacubitrilo/valsartán la concentración sérica de BNP aumentará, mientras que la de NT-proBNP disminuirá desde el inicio por no ser sustrato de NEP¹¹.

Otra cuestión surgida del estudio PARADIGM-HF es si el sacubitrilo/valsartán es eficaz a lo largo de todo el espectro de la IC, lo que haría más generalizables los resultados. Cuando se anali-

zaron los resultados teniendo en cuenta los ítems del MAGGIC score (edad, presión arterial sistólica, índice de masa corporal, creatinina, clase funcional de la New York Heart Association, sexo, hábito tabáquico, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), se observó que el efecto respecto a la variable principal era favorable al sacubitrilo/valsartán en todos los estratos. Cuando los datos se analizaron estratificando por quintiles en la puntuación total de la escala, igualmente los resultados fueron favorables al sacubitrilo/valsartán¹³. En otro análisis estratificado por franjas de edad respecto a mortalidad CV y hospitalización por IC (como variable compuesta y por componentes individuales) y mortalidad por cualquier causa, la superioridad del sacubitrilo/valsartán se mantuvo en todos los casos¹⁴. La conclusión que puede extraerse es que el sacubitrilo/valsartán parece ser eficaz a lo largo de todo el espectro de la IC.

Otro aspecto sobre el que cabe preguntarse es si el periodo de preinclusión del estudio limita la posibilidad de que el tratamiento sea generalizable. Hay que recordar que el motivo del diseño elegido era en primer lugar que en ese momento los datos respecto a seguridad y tolerabilidad procedentes de la fase II eran escasos; en segundo lugar, que se quería asegurar la comparabilidad con una dosis equivalente de IECA y, por último, que un diseño similar ya se había empleado en otros estudios pivotaes realizados previamente en IC. Las causas de abandono durante el periodo de preinclusión fueron sobre todo debidas a los efectos adversos en ambos fármacos. La probabilidad de no completar la preinclusión fue mayor para los pacientes con menores cifras de tasa de filtrado glomerular, valores de NT-proBNP mayores y menor presión sistólica y aquellos con IC de causa isquémica. Además, los que abandonaron prematuramente la preinclusión compartían muchas características con los que finalmente fueron aleatorizados¹⁵. Sobreponderar con pacientes similares a los que abandonaron anticipadamente no altera los resultados finales obtenidos en el estudio. Desde un punto de vista pragmático, el periodo de preinclusión no hace sino reproducir el modelo que se sigue en la práctica clínica habitual, es decir, se empieza con dosis bajas de un fármaco, que se van ajustando en función de la tolerancia, y se reduce la dosis o se suspende el fármaco si es necesario.

Por último, ¿el sacubitrilo/valsartán es eficaz en un paciente que ya está con terapia médica óptima? Cuando los datos del estudio se han analizado estratificando a los pacientes en función de si recibían o no ARM, la reducción obtenida en el riesgo de muerte CV fue similar en ambos grupos. Tampoco se han hallado diferencias en el beneficio del sacubitrilo/valsartán entre portadores y no portadores de DAI ni entre los tratados con bloqueadores beta en dosis $\geq 50\%$ de la dosis objetivo, los tratados con dosis $< 50\%$ y los no tratados con bloqueadores beta. En conjunto, estos resultados indican que sí hay beneficio con el sacubitrilo/valsartán en los pacientes que reciben terapia médica óptima.

En definitiva, los resultados obtenidos con el sacubitrilo/valsartán demuestran una clara superioridad frente al enalapril y ello ha sido motivo de actualización de las recomendaciones de las guías americana y europea, que han incorporado la sustitución del IECA por el sacubitrilo/valsartán. El perfil del paciente más adecuado para dicho cambio es aquel que se corresponde con los criterios de inclusión y exclusión usados en el PARADIGM-HF; no hay evidencia suficiente de beneficio en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, pacientes con IC descompensada aguda o pacientes con nefropatía avanzada. Además, la demostrada reducción en la muerte súbita sería una de las razones más importantes para decidir el cambio de tratamiento, ya que se trata de una muerte no anticipada por la evolución de la enfermedad y en muchos pacientes el primer y único evento CV.

■ El sacubitrilo/valsartán frente a los retos actuales en insuficiencia cardiaca

La atención a la IC se enfrenta a una serie de retos relacionados con aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos, tanto desde la perspectiva del clínico como desde la del paciente y la del propio sistema sanitario. En la siguiente tabla se muestra cuáles son estos retos y qué papel puede desempeñar el sacubitrilo/valsartán en cada uno de ellos a raíz de la evidencia obtenida de los ensayos clínicos disponibles (tabla 2).

Tabla 2 Retos en la atención a la insuficiencia cardiaca

RETO 1: la epidemia de IC en el mundo

La IC tiene carácter de pandemia, con una prevalencia global que ha pasado de 25 millones en 2011 a 45 millones según las estimaciones para 2018. Es necesaria más investigación tanto en la propia patología como en nuevos tratamientos

RETO 2: nuevo mecanismo de acción

El sacubitrilo/valsartán aporta un nuevo mecanismo de acción basado en potenciar el efecto cardioprotector de los péptidos natriuréticos, a diferencia de los tratamientos existentes hasta ahora, que se basan en bloquear el efecto cardiolésivo de la hiperactivación del SRAA y el SNS¹⁶⁻²². En este nuevo mecanismo de acción intervienen 3 actores:

- Péptidos natriuréticos. Actúan como hormonas, tienen función cardioprotectora y se convierten en dianas terapéuticas a partir de ahora^{16,23}
- Neprililina. Enzima transmembrana con gran número de sustratos, entre los cuales se encuentran los péptidos vasoactivos, tanto los vasodilatadores (péptidos natriuréticos, bradicinina, adrenomedulina) como los vasoconstrictores (angiotensina I, angiotensina II y endotelina I). Por lo tanto, si se bloquea neprililina, se debe bloquear también el SRAA²⁴
- Sacubitrilo/valsartán. El valsartán actúa inhibiendo el receptor AT-1 de la angiotensina II, con lo que bloquea los efectos nocivos (vasoconstricción) de la angiotensina. El sacubitrilo inhibe la neprililina y permite que los PN (ANP, CNP y en menor medida BNP) interactúen con sus receptores NPR-A y NPR-B aumentando la cantidad intracitoplásmica de GMPc, lo que induce vasodilatación, disminución de la fibrosis/hipertrofia cardiaca y aumento de la natriuresis/diuresis^{5,16,25-31}

RETO 3: reducir la mortalidad

La tasa de mortalidad se ha reducido con la triple terapia (IECA + bloqueadores beta + ARM) hasta el 6,09% anual actual en la IC leve-moderada y hasta el 12,8% en el caso de la IC moderada-grave³², cifras que pueden seguir mejorando

El sacubitrilo/valsartán reduce el riesgo de muerte cardiovascular un 20% (HR = 0,80; IC95%, 0,71-0,89; p < 0,001)⁶

RETO 4: muerte súbita

La principal causa de muerte por IC en pacientes en la escala NYHA II y III es la muerte súbita (el 64 y el 59% respectivamente)³³

El sacubitrilo/valsartán reduce el riesgo de muerte súbita un 20% (HR = 0,80; IC95%, 0,68-0,94; p = 0,008)⁹

RETO 5: demasiados ingresos por IC

La IC genera demasiados ingresos. Según datos del sistema de salud estadounidense, la IC supuso en 2013 450.000 ingresos, por delante de las neumonías, el EPOC, las arritmias y el infarto de miocardio, lo que se traduce en un impacto muy importante en el sistema, tanto asistencial como económico, y en la calidad de vida del paciente

El sacubitrilo/valsartán reduce la probabilidad de ingreso por IC un 21% (HR = 0,79; IC95%, 0,71-0,89; p < 0,001)⁹

RETO 6: ¿y los reingresos a los 30 días?

Evitar los reingresos en los 30 días posteriores al alta es un aspecto de importancia creciente desde la perspectiva de la organización asistencial. Los pacientes que ingresan por IC tienen una probabilidad de reingreso en los siguientes 30 días de hasta el 20%

El sacubitrilo/valsartán reduce la probabilidad de reingreso por IC o por cualquier causa a los 30 y los 60 días del alta previa³⁴

RETO 7: ¿tiene algún efecto en la calidad de vida?

Entre los pacientes con enfermedades crónicas, el enfermo de IC es el que reporta peor situación respecto a su calidad de vida, por delante de la EPOC o la diabetes³⁵

El sacubitrilo/valsartán mejora la calidad de vida de los pacientes objetivada mediante la escala KCCQ de manera constante a los 4, 8 y 12 meses¹¹

Tabla 2 Retos en la atención a la insuficiencia cardiaca (cont.)

RETO 8: ¿es seguro?

El sacubitrilo/valsartán es un fármaco seguro en cuanto al riesgo de aparición de angioedema debido a que solo bloquea una de las 4 enzimas involucradas en la inactivación de bradicinina

El porcentaje de pacientes que debieron interrumpir el tratamiento por hipotensión fue realmente bajo (0,9%), sin diferencias con enalapril (0,7%), mientras que el porcentaje que abandonó debido a insuficiencia renal fue superior con enalapril ($p = 0,002$)⁶

RETO 9: ¿y los biomarcadores?

El proBNP se sintetiza en el cardiomiocito y se divide en dos fragmentos mediante la corina: un fragmento con actividad hormonal que es degradado por NEP (BNP) y otro fragmento aminoterminal sin actividad independiente de NEP (NT-proBNP)^{24,36}

Lo que se observa al administrar sacubitrilo/valsartán es que la concentración de NT-proBNP disminuye, lo que indica que el miocardio está sometido a menor presión, mientras que la de BNP aumenta¹¹

RETO 10: ¿es coste-efectivo?

El sacubitrilo/valsartán es coste-efectivo. El coste estimado con este tratamiento por cada año de vida ajustado por calidad (AVAC) incremental es de aproximadamente 17.000 euros (umbral de coste-efectividad 30.000 euros)

ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BNP: péptido natriurético cerebral; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina II; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PN: péptido natriurético; SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

■ Bibliografía

- 1 Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106:920-6.
- 2 Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004;17:103-11.
- 3 Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci*. 2005;99:6-38.
- 4 Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, Widomski DL, Backes BJ, Lin CW, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *Br J Pharmacol*. 2008;153:947-55.
- 5 Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010;50:401-14.
- 6 McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- 7 Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
- 8 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
- 9 Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36:1990-7.
- 10 Claggett B, Packer M, McMurray JJV, Swedberg K, Rouleau J, Zile MR, et al. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril-valsartan. *N Engl J Med*. 2015;373:2289-90.
- 11 Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, 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.

- 12 Desai AS, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, et al. Influence of sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:241-8.
- 13 Simpson J, Jhund PS, Silva Cardoso J, Martinez F, Mosterd A, Ramires F, et al. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2059-71.
- 14 Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen C-H, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015;36:2576-84.
- 15 Desai AS, Solomon S, Claggett B, McMurray JJV, Rouleau J, Swedberg K, 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:e002735. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002735
- 16 Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-8.
- 17 Nathisuwan S, Talbert RL. A review of vasoconstrictor inhibitors: a new modality in the treatment of hypertension and chronic heart failure. *Pharmacotherapy*. 2002;22:27-42.
- 18 Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21:365-71.
- 19 Schrier RW, Abdallah JG, Weinberger HH, Abraham WT. Therapy of heart failure. *Kidney Int*. 2000;57:1418-25.
- 20 Boerrigter G, Burnett JC. Recent advances in natriuretic peptides in congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13:643-52.
- 21 Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo. *Circulation*. 1998;97:2323-30.
- 22 Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci*. 2003;326:15-24.
- 23 Von Lueder TG, Atar D, Krum H. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure. *Pharmacol Ther*. 2014;144:41-9.
- 24 Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context: neprilysin: function, inhibition, and biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:639-53.
- 25 Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertension*. 2007;49:419-26.
- 26 Molkenin JD. A friend within the heart: natriuretic peptide receptor signaling. *J Clin Invest*. 2003;111:1275-7.
- 27 Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2006;69:318-28.
- 28 Guo DF, Sun YL, Hamet P, Inagami T. The angiotensin II type 1 receptor and receptor-associated proteins. *Cell Res*. 2001;11:165-80.
- 29 Von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:594-605.
- 30 Yin G, Yan C, Berk BC. Angiotensin II signaling pathways mediated by tyrosine kinases. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:780-3.
- 31 Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292:C82-97.
- 32 McMurray JJV. 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;13:929-36.
- 33 Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
- 34 Desai AS, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, et al. Influence of sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:241-8.
- 35 McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl P:P9-16.
- 36 Ichiki T, Burnett JC. A new signal from B-type natriuretic peptide in ST-elevation myocardial infarction: what does it mean for B-type natriuretic peptide and innovative diagnostics? *Circulation*. 2010;122:229-32.

El valor del síntoma y la calidad de vida del paciente con insuficiencia cardiaca: optimización del abordaje clínico

Josep Comín-Colet^a, Juan Delgado^b, José Manuel García Pinilla^c,
Silvia López-Fernández^d, Álvaro González Franco^e, José María Verdú^f
y Xavier Corbella^g

^aPrograma de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar (Parc de Salut Mar), Barcelona, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^dUnidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^eUnidad de Insuficiencia Cardiaca de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, España

^fCentro de Atención Primaria Sant Martí de Provençals, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^gServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

■ El síntoma: clave para el paciente y para el médico

El cardiólogo en su práctica clínica está habituado a tratar con el paciente de insuficiencia cardiaca (IC) sintomático y tratarlo según la mejor evidencia disponible, pero ¿qué significa realmente «estar sintomático»?

Para explicar el alcance que realmente tiene, se puede tomar como ejemplo el caso real de una paciente de 78 años con FEVI del 32%, en clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) II y con tratamiento óptimo que incluye bloqueadores beta, enalapril y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), sin ingresos recientes y seguida ambulatoriamente. Cuando se la interrogó para averiguar qué cosas eran las que realmente podía hacer y cuáles no usando un cuestionario de actividad física, se vio que podía pasear, caminar una manzana o bajar un tramo de escaleras, pero no podía llevar la compra, subir 8 escalones sin parar, vestirse o ducharse sin tener que parar, o realizar actividades domésticas como hacer la cama o tender la ropa. Esta escena ilustra el significado que realmente tiene para un paciente estable estar sintomático y lo que subyace a las respuestas habitualmente vagas («como siempre», «más o menos igual») que los pacientes tienden a dar cuando se les pregunta por cómo están sin profundizar en la información. Además, las limitaciones funcionales en las actividades cotidianas tienen también un impacto emocional que, en la paciente del ejemplo, implicaba no sentirse feliz ni satisfecha con su vida, temer que le pasara algo malo y haber renunciado a muchas de sus actividades e intereses. De hecho, al pedirle cuantificar su calidad de vida según la escala visual analógica del EQ-5D, marcó 30 sobre 100, siendo 100 la mejor calidad de vida posible y 0 la peor. Es decir, aun para pacientes estables y en tratamiento óptimo, el significado de estar sintomático tiene una dimensión diferente desde el punto de vista del enfermo, y su impacto personal es notablemente alto. La relevancia de los síntomas ha quedado reflejada en la nueva guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)¹, que basa la decisión de pasar al siguiente escalón de tratamiento en la presencia de síntomas, que deben actuar como un signo de alarma terapéutica para el cardiólogo. El proceso de optimización del tratamiento farmacológico se basa de este modo en un aspecto crucial para el paciente.

Volviendo al ejemplo anterior, al intentar establecer la limitación funcional objetiva de la paciente, se observa que algunas de las actividades que no puede realizar son de escasa exigencia metabólica, como ducharse (3 MET) o vestirse (2 MET). Hay que recordar que la definición de NYHA II pasa por una ligera limitación a la actividad física objetivada porque no se pueda com-

pletar actividades que requieren ≤ 7 MET, es decir, que la paciente presentaba una limitación funcional real más allá de lo que cabría esperar en un enfermo con buena evolución, estable, en tratamiento optimizado, probablemente más cerca de NYHA III. Esta discordancia pone de manifiesto las dificultades que hay a veces para clasificar a los pacientes con IC según la NYHA. En un estudio anterior se evaluaron² las limitaciones de la clasificación de la NYHA a la hora de relacionarse con los síntomas del paciente y con las limitaciones de la actividad física medidas objetivamente. La primera conclusión a la que se llegó es que no hay una sistematización en el modo en que cada cardiólogo evalúa la clase funcional, y la distancia caminada es el parámetro más usado. Otro aspecto interesante es que el consumo pico de oxígeno por cada una de las clases funcionales era altamente variable entre pacientes, y da lugar a una elevada dispersión en la correlación intraclase. De hecho, la comparación entre las cifras de consumo de O_2 de los pacientes clasificados como NYHA II y como NYHA III no fue significativa y la discriminación entre ambas sigue siendo un reto. Más aún, no se halló correlación alguna entre la distancia caminada reportada por el paciente y el consumo de O_2 . La concordancia entre los cardiólogos que evaluaban las clases funcionales para clasificarlo como II o III fue del 53%, es decir, cercana a la probabilidad de acertar al azar.

El seguimiento posterior de la paciente del ejemplo incluyó visitas a otro cardiólogo, un médico de atención primaria y una enfermera de atención primaria dedicada a pacientes crónicos, sin que a lo largo de todas ellas hubiera un adecuado registro y valoración de los síntomas y su repercusión funcional, que es el indicador clave recomendado para la toma de decisiones terapéuticas en IC. Esta situación desemboca en el problema de la inercia clínica, con implicaciones en diferentes aspectos:

- Calidad. El impacto que tiene la inercia en que no se implementen las recomendaciones de las guías se evaluó en un estudio con más de 2 millones de pacientes con IC sintomática, y por ejemplo se observó que, tratándose de pacientes con indicación para el fármaco y sin contraindicaciones, un 20% no recibía IECA/ARA-II o un 64% no recibía ARM³.
- Resultados. Las consecuencias de la inercia terapéutica tienen que ver con los resultados en salud. Ese mismo estudio evaluó las vidas potencialmente salvadas si las recomendaciones de las guías se hubieran aplicado a todos los pacientes correctamente, y se estimó que en total, considerando el conjunto de terapias en este tipo de pacientes, se podrían haber evitado alrededor de 70.000 muertes³.
- Oportunidades de mejora. También hay una repercusión desde la perspectiva del paciente. No identificar y evaluar el síntoma adecuadamente, teniendo en cuenta que es clave para el abordaje terapéutico, supone perder oportunidades de mejora para el paciente.

En definitiva, si se incorpora una evaluación sistematizada y estructurada de los síntomas y la calidad de vida en el acto clínico, la calidad de las intervenciones del especialista mejorará (indicadores de proceso) y se logrará transformar las acciones en unos buenos resultados de salud para el paciente y para el sistema, que no se refieren únicamente a mortalidad e ingresos, sino también a calidad de vida y costes.

■ Discusión

Mejorar la calidad de la intervención médica para realizar un seguimiento más exhaustivo de los síntomas y adecuar a estos las decisiones terapéuticas requiere, al menos en parte, una estructura del sistema adecuada, para lo cual un panel de expertos a continuación trata los aspectos esenciales de la organización asistencial multidisciplinaria en el ámbito de la IC.

Casi la mitad de los asistentes manifestó que en sus centros carecían de unidades de insuficiencia cardiaca (UIC), mientras que algo más de un tercio disponía de UIC multidisciplinaria y casi el 20%, de una UIC monográfica (sin enfermería especializada). En relación con esto, más del

60% manifestó estar trabajando para conseguir una UIC o mejorar la que ya tenía, mientras que un 32% expresó su deseo de tenerla. El seguimiento de un paciente por una UIC requiere de ciertos profesionales esenciales, que al menos deben ser un cardiólogo y una enfermera con dedicación casi exclusiva. Idealmente, el modelo territorial de organización asistencial incluiría, además, a un internista o un geriatra, al médico de atención primaria y en último término al médico de los centros de larga estancia. En cualquier caso, el papel del especialista será esencial en el proceso diagnóstico y terapéutico, mientras que el de la enfermera será fundamental en cuanto a la educación sanitaria, aspectos psicosociales, familiares y de autocuidado, y de encauzamiento del paciente en el seguimiento posterior. En la fase del alta se incorpora un nuevo elemento, que es el centro de atención primaria, con el cual se debería establecer unos canales de comunicación adecuados. De nuevo en el seguimiento del paciente el papel de la enfermería es fundamental y en general se piensa que debe tener una implicación mayor en la titulación de los fármacos, y en ello adquiere una relevancia particular la elaboración de protocolos. Tras el alta y respecto a cuándo el paciente podría abandonar el seguimiento en la UIC, se haría en el momento en que el paciente esté estable, con tratamiento optimizado, que no haya precisado terapia intravenosa en al menos 6 meses y sin ingresos hospitalarios. En el sentido contrario, entre los criterios para remitir al paciente a la UIC desde atención primaria se incluiría a los pacientes con diagnóstico *de novo* de IC (sobre todo en aquellos con fracción de eyección reducida).

■ Bibliografía

- 1 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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 J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
- 2 Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart Br Card Soc.* 2007;93:476-82.
- 3 Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J.* 2011;161:1024-30.e3.

Consideraciones sobre la administración de sacubitrilo/valsartán en la práctica clínica

Iñaki Lekuona^a, Domingo Pascual-Figal^b, Manuel Gómez-Bueno^c, Enrique Galve^d y Manuel Beltrán^e

^aServicio de Cardiología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^dDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^eHospital Virgen del Camino. Sanlúcar de Barrameda, Cádiz, España

■ Aspectos prácticos del fármaco

El sacubitrilo/valsartán, bajo el nombre comercial Entresto[®], está disponible en las siguientes presentaciones:

- Sacubitrilo 24 mg/valsartán 26 mg (dosis bajas).
- Sacubitrilo 49 mg/valsartán 51 mg (dosis medias).
- Sacubitrilo 97 mg/valsartán 103 mg (dosis óptimas).

El correcto traslado del uso del sacubitrilo/valsartán a la práctica clínica debe tener como objetivo terapéutico alcanzar en los pacientes la dosificación de 97 mg/103 mg/12 h, esto es, la dosis óptima. Los ensayos clínicos fundamentales del sacubitrilo/valsartán se diseñaron considerando esta dosis objetivo, por lo que sobre ella se asientan los datos de eficacia y seguridad. Así pues, la dosis óptima de sacubitrilo/valsartán ha demostrado el máximo beneficio en comparación con la dosis óptima de enalapril respecto a la variable principal (muerte de causa cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca [IC]) en el estudio PARADIGM-HF (*hazard ratio* [HR] 0,79; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,71-0,88). No obstante, hay que mencionar que en los pacientes a los que hubo que reducir las dosis durante el estudio por cualquier motivo a una franja entre el 50% y < 100% de la dosis objetivo, también se observó una mejora significativa respecto a la variable principal con sacubitrilo/valsartán en comparación con enalapril (HR = 0,79; IC95%, 0,67-0,92). Únicamente cuando las dosis de sacubitrilo/valsartán se redujeron por debajo del 50% de la dosis objetivo, la diferencia con la reducción equivalente de enalapril no fue significativa, posiblemente debido al escaso número de pacientes¹.

La eficacia del sacubitrilo/valsartán ha quedado claramente demostrada con respecto al enalapril en cuanto a la reducción del riesgo de todos los tipos de mortalidad²:

- Por cualquier causa (HR = 0,84; IC95%, 0,76-0,93; p = 0,001).
- De causa cardiovascular (HR = 0,80; IC95%, 0,72-0,89; p < 0,001).
- Muerte súbita (HR = 0,80; IC95%, 0,68-0,94; p = 0,008).
- Por empeoramiento de la IC (HR = 0,79; IC95%, 0,64-0,98; p = 0,034).

También se ha demostrado significativamente superior al enalapril en los aspectos relacionados con la progresión de la enfermedad³:

- Intensificación del tratamiento de la IC (HR = 0,84; IC95%, 0,74-0,94; p = 0,003).
- Número de visitas a urgencias por IC (riesgo relativo [RR] = 0,70; IC95%, 0,52-0,94; p = 0,017).
- Estancias en UCI (RR = 0,82; IC95%, 0,72-0,94; p = 0,005).

- Hospitalizaciones totales por IC (RR = 0,77; IC95%, 0,67-0,89; $p < 0,001$).
- Hospitalizaciones totales por causa CV (RR = 0,84; IC95%, 0,76-0,92; $p < 0,001$).
- Hospitalizaciones totales por cualquier causa (RR = 0,84; IC95%, 0,78-0,91; $p < 0,001$).

Respecto al perfil de seguridad, probablemente lo que más condiciona el uso de un fármaco al inicio, cabe mencionar que tanto la incidencia de insuficiencia renal (creatinina $\geq 2,5$ mg/dl) como la de hiperpotasemia (potasio ≥ 6 mmol/l) fueron superiores con enalapril ($p = 0,007$ en ambos casos). Sin embargo, las incidencias de hipotensión sintomática e hipotensión sintomática con presión sistólica < 90 mmHg fueron mayores con sacubitrilo/valsartán (el 14,0 frente al 9,2%; $p < 0,001$; y el 2,7 frente al 1,4%; $p < 0,001$). En todo caso se trata de porcentajes no elevados que se tradujeron en que la hipotensión no repercutiera en el abandono del fármaco (el 0,9% con sacubitrilo/valsartán frente al 0,7% con enalapril; $p = 0,38$). De hecho, en general hubo un mayor porcentaje de abandono debido a efectos adversos con enalapril que con sacubitrilo/valsartán (el 12,3 frente al 10,7%; $p = 0,03$)⁴. La hipotensión que requirió hospitalización también fue más frecuente con enalapril que con sacubitrilo/valsartán (el 12,3 frente al 7,5%; $p < 0,001$)⁵, probablemente porque esas hipotensiones ya no eran secundarias al fármaco, sino a la progresión de la enfermedad, y esta fue mayor con enalapril. En definitiva, la incidencia de hipotensión es mayor con sacubitrilo/valsartán, pero en general no se puede considerar una hipotensión grave.

La influencia de la edad en el perfil de seguridad también se ha evaluado y, si bien es cierto que el riesgo de sufrir insuficiencia renal, hiperpotasemia e hipotensión se incrementa con la edad, no hay diferencias atribuibles al fármaco en las diferentes franjas de edad estudiadas (< 55 , 55-64, 65-75 y ≥ 75 años)⁶.

En cuanto a la farmacocinética, el sacubitrilo/valsartán no se ve afectado por los alimentos, lo que significa que resulta indistinto que su administración se realice antes, durante o después de la ingesta de alimentos. Tampoco sufre metabolismo hepático relevante por la vía del citocromo P450, de modo que no interacciona con inhibidores ni inductores de estas isoenzimas⁷. El aclaramiento y la eliminación se producen a través del riñón y el hígado, por lo que las insuficiencias renal y hepática pueden incrementar la exposición sistémica al fármaco, por lo cual hay que tener en cuenta estas condiciones en la prescripción⁸.

Por otra parte, el sacubitrilo/valsartán puede interactuar con otros fármacos; la relación fundamental es la que tiene lugar con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) debido al aumento del riesgo de angioedema, motivo por el cual se debe retirarlos al menos 36 h antes del inicio del sacubitrilo/valsartán. Esta medida se tradujo en que la incidencia de angioedema en el estudio PARADIGM-HF fuera insignificante (el 0,2% con sacubitrilo/valsartán y el 0,1% con enalapril; $p = 0,19$). También está contraindicado el uso concomitante con aliskireno, y no es aconsejable combinarlo con los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), dado que ya incluye un ARA-II como componente del sacubitrilo/valsartán⁷.

Algunas otras interacciones medicamentosas descritas son⁷:

- Litio. Sus concentraciones y toxicidad pueden aumentar en presencia del sacubitrilo/valsartán. No obstante, no se suele dar litio a pacientes con IC, ya que la agrava.
- Furosemida y metformina. Ambos fármacos sufren una reducción del área bajo la curva cuando se administran conjuntamente con sacubitrilo/valsartán. La administración concomitante del sacubitrilo/valsartán y la furosemida no tuvo efecto en la farmacocinética del sacubitrilo/valsartán. Respecto a la metformina, no se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes que estén tomando metformina, se debe evaluar el estado clínico del paciente.
- Nitratos (nitroglicerina). En los estudios clínicos la administración concomitante con el sacubitrilo/valsartán se asoció con una reducción de la frecuencia cardiaca de 5 lpm, pero no se asoció con hipotensión.

- Inhibidores de los transportadores OATP y MRP2 (rifampicina, ciclosporina, tenofovir, cidofovir y ritonavir). Pueden incrementar la exposición sistémica del sacubitrilo o del valsartán.
- Sustratos de los transportadores OATP y MRP2 (atorvastatina, simvastatina). La administración conjunta con sacubitrilo/valsartán puede incrementar la concentración máxima y el área bajo la curva de la atorvastatina. En la práctica sería algo que tener en cuenta en pacientes que estén con dosis máximas de atorvastatina. No se observaron interacciones con la simvastatina.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa-5, incluido el sildenafil. Se asoció con una reducción de la presión arterial significativamente mayor cuando se administró con sacubitrilo/valsartán, por lo que se recomienda precaución a la hora de iniciar sildenafil en estos pacientes.

■ Aspectos prácticos relacionados con el paciente

El perfil de paciente ideal para iniciar el tratamiento con sacubitrilo/valsartán debe ser aquel con disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] < 35-40%) que sigue tratamiento optimizado, a pesar de lo cual está sintomático (clase funcional de la New York Heart Association [NYHA] II-IV) y al que se sigue preferiblemente en consulta, dado que aún no se dispone de datos de pacientes hospitalizados (está en marcha el ensayo clínico TRANSITION con este tipo de pacientes). Es fundamental descartar antecedentes de angioedema e intolerancia a IECA o ARA-II, asegurarse de que el paciente no toma aliskireno y no está gestando o en periodo de lactancia.

■ Aspectos prácticos relacionados con la indicación

En el contexto de la IC crónica con FEVI reducida que se incluye en la indicación autorizada, antes de la prescripción además hay que asegurarse de que la presión arterial es ≥ 100 mmHg, la concentración de potasio es $< 5,4$ mEq/l (ambos criterios empleados en el PARADIGM-HF) y el paciente no tiene insuficiencia hepática grave ni está en diálisis.

■ Aspectos prácticos relacionados con el inicio del tratamiento

Una vez comprobado que el perfil del paciente es el idóneo y que es coherente con las indicaciones y contraindicaciones, es fundamental estudiar:

- Si toma IECA o ARA-II y, en caso afirmativo, en qué dosis. A raíz del estudio TITRATION⁹ se ha visto que, para los pacientes con dosis previas de IECA/ARA-II bajas, una dosificación lenta de sacubitrilo/valsartán es más adecuada para alcanzar las dosis óptimas y minimizar el riesgo de efectos adversos, mientras que para los pacientes que ya recibían dosis altas de IECA/ARA-II una pauta de titulación rápida no produce diferencias en el logro de la dosis objetivo o la seguridad respecto a la titulación lenta.
- La presión arterial y la función renal. Si el paciente no ha estado con IECA/ARA-II o ha estado a dosis bajas, si la presión sistólica es < 110 mmHg o la tasa de filtrado glomerular (TFG) es < 60 ml/min, la dosis de inicio debería ser baja (24 mg/26 mg sacubitrilo/valsartán/12 h). Si por el contrario está en tratamiento previo con dosis altas de IECA/ARA-II y la presión sistólica es > 110 mmHg y la TFG > 60 ml/min, se puede iniciar el tratamiento con dosis medias (49 mg/51 mg sacubitrilo/valsartán/12 h).

La transición del IECA previo al sacubitrilo/valsartán se realiza dejando un periodo de aclaramiento de al menos 36 h entre la suspensión del primero y el inicio del segundo. Si el tratamiento previo era un ARA-II, el inicio de sacubitrilo/valsartán se realiza simplemente reemplazando la toma⁷.

■ Aspectos prácticos relacionados con la dosificación

Para los pacientes que no hayan sido tratados previamente con IECA/ARA-II o que lo hayan sido a dosis bajas (enalapril ≤ 10 mg/día, valsartán ≤ 160 mg/día), aquellos cuya presión arterial sistólica sea < 110 mmHg o tengan deterioro de la función renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²), se recomendaría empezar por las dosis bajas (24 mg/26 mg). En los pacientes que no hayan tomado IECA/ARA-II o lo tomen a dosis bajas se recomienda una titulación lenta (3-4 semanas).

Por el contrario, los pacientes que hayan estado en tratamiento previo con IECA/ARA-II a dosis altas (enalapril > 10 mg/día, valsartán > 160 mg/día) o cuya presión arterial sistólica sea > 110 mmHg pueden seguir una pauta de titulación rápida dejando 2 semanas entre cada escalón de dosis e incluso empezar por las dosis medias.

■ Discusión

En la presentación del producto, celebrada el pasado mes de octubre en Madrid, tuvo lugar una mesa redonda en la que los expertos invitados pudieron discutir varios escenarios posibles durante la introducción del sacubitrilo/valsartán en la práctica clínica real. Se plantearon a los asistentes algunas preguntas en forma de caso clínico breve (tabla).

Tabla 1 Ejemplos de casos clínicos de introducción de sacubitrilo/valsartán

Caso planteado	Respuesta
Paciente con enalapril a dosis de 5 mg BID. ¿A qué dosis inicio el cambio a sacubitrilo/valsartán?	Realizar un aclaramiento de 36 h e iniciar tratamiento con sacubitrilo/valsartán a dosis bajas (24 mg/26 mg) COMENTARIO: no hay que olvidar valorar la presión arterial y la función renal del paciente.
Paciente con IC-FEr (28%) en NYHA III con tratamiento médico óptimo que incluye ramipril 5 mg/día y PAS 105 mmHg que refiere empeoramiento de disnea. En la analítica se objetiva Cr sérica de 1,72 mg/dl, TFG 34 ml/min/1,73 m ² y K ⁺ 5,3 mEq/l. ¿Con qué dosis inicio sacubitrilo/valsartán?	Se debe iniciar a dosis de 24 mg/26 mg COMENTARIO: dado que está tolerando los IECA (equivalente a enalapril 10 mg) y el K ⁺ se encuentra dentro de los límites recomendados pero presenta una función renal deteriorada y una tensión entre 100-110 mmHg, lo adecuado es iniciar sacubitrilo/valsartán a dosis bajas y posteriormente titular
Inicio de sacubitrilo/valsartán en dosis de 24 mg/26 mg en un paciente de 84 años con IC-FEr (34%) que presenta PA 106/65, TFG 46 ml/min/1,73 m ² y K ⁺ 4,8 mEq/l. ¿Cómo debo hacer la titulación?	Visita en 3-4 semanas, valorar PAS (101 mmHg), TFG y K ⁺ (sin empeorar): suba dosis a 49 mg/51 mg COMENTARIO: no obstante, es cierto que con el paciente anciano hay más temor a la hipotensión y es posible que en la práctica real no se atreva a subir al siguiente escalón de dosis a un paciente de 84 años que está con 101 de PA sistólica
Paciente con sacubitrilo/valsartán a dosis de 97 mg/103 mg y eplerenona 50 mg que presenta incremento de K ⁺ de 5,2 a 5,7 mEq/l en 3 meses. ¿Qué hago?	Considerar la opción de reducir la dosis de la eplerenona a 25 mg, que es la dosis más habitual COMENTARIO: en realidad, la dosis habitual de eplerenona es 25 mg y 50 mg es la dosis máxima. De hecho, la dosis usada en el ensayo clínico EPHEsus fue 25 mg y el aumento a 50 mg era opcional. Por lo tanto, el tratamiento más adecuado sería disminuir la dosis del ARM de la dosis plena a la dosis habitual, en vez de disminuir o suspender el sacubitrilo/valsartán, que supondría alterar 2 vías de tratamiento y podría ser contraproducente para el paciente

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

Durante el debate se planteó la cuestión de los pacientes sin tratamiento previo. Hasta el momento, en realidad, no se dispone de datos sólidos sobre estos pacientes, ya que el estudio TITRATION incluyó a pocos pacientes de este tipo. Hay que tener en cuenta que, si es un paciente sin tratamiento previo porque no tolera IECA/ARA-II, habría una contraindicación del sacubitrilo/valsartán, y si lo es porque no se le ha prescrito aún un IECA o ARA-II, el tratamiento no está optimizado. Por lo tanto, según la guía y las indicaciones actuales, no es el paciente neófito quien debe empezar el tratamiento, aunque probablemente también obtenga beneficio este tipo de paciente.

Otro aspecto comentado es la experiencia durante los estudios con pacientes ancianos. En este tipo de pacientes es esencial valorar y monitorizar la función renal y la presión arterial. Desde la experiencia clínica en el área de Medicina Interna, se destaca un particular beneficio con sacubitrilo/valsartán en los pacientes ancianos con IC, en los que se desaconseja aumentar la dosis de diurético debido a cierto deterioro de la función renal con creatinina ligeramente elevada. La pauta de dosificación lenta en este grupo de pacientes ha resultado segura desde la experiencia clínica actual.

En este sentido, aunque se recomienda evaluar la presión arterial durante la valoración, no hay que olvidar la situación clínica del paciente. Hay pacientes con ligera hipotensión pero clínicamente estables y no sintomáticos en los que podría valorarse individualmente el incremento de dosis para que se beneficien de una mejoría tanto de la IC como de otras condiciones como la insuficiencia renal. De hecho, el objetivo para todos los pacientes es alcanzar la dosis óptima de 97 mg/103 mg, que es la que ofrece el máximo beneficio clínico.

Se plantea asimismo qué hacer en el caso de un paciente en tratamiento con sacubitrilo/valsartán que empieza con hipotensión ligeramente sintomática. En ese caso, la atención al paciente debe incluir una valoración de los demás fármacos que esté recibiendo y de su volemia y grado de congestión. Siempre que sea posible es recomendable reducir el diurético y reevaluar. También hay que considerar las comorbilidades, como la diabetes, y ciertos antidiabéticos que pueden causar hipotensión. Si aun así sigue sintomático, se puede reducir el sacubitrilo/valsartán o incluso retirarlo, pero teniendo presente que puede ser una medida temporal y no hay que descartar un nuevo intento de aumentar la dosis al cabo de un tiempo.

■ Bibliografía

- 1 Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, 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;18:1228-34.
- 2 Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36:1990-7.
- 3 Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, 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.
- 4 McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
- 5 Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Packer M, Zile M, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: The PARADIGM-HF Trial. *J Card Fail.* 2016;22:S34.
- 6 Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen C-H, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2015;36:2576-84.
- 7 Novartis Europharm Limited. Ficha Técnica de Entresto [citado 1 Nov 2016]. Madrid: AEMPS; 2016. Disponible en: www.aemps.gov.es
- 8 Waldmeier F, Flesch G, Müller P, Winkler T, Kriemler HP, Bühlmayer P, et al. Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [¹⁴C]-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* 1997;27:59-71.
- 9 Senni M, McMurray JJV, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, 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;18:1193-202.

El sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: ¿a qué pacientes?

Eduardo de Teresa^a, Manuel Anguita^b, Ramón Bover^c, Antonio Reyes^d, Antonio García Quintana^e, Luis Almenar^e y Julio Núñez^f

^aUnidad de Gestión Clínica del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga (UMA), Red de Investigación Cardiovascular (RIC), Málaga, España

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

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

^dServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas, España

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

■ Cómo identificar al paciente idóneo para sacubitrilo/valsartán

Según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)¹, la recomendación general de uso del sacubitrilo/valsartán se refiere a pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (FER) que siguen sintomáticos a pesar de tratamiento médico optimizado con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores beta y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), con la finalidad de reemplazar el IECA por el sacubitrilo/valsartán. Para delimitar mejor el perfil del paciente idóneo, es recomendable recordar los criterios de inclusión y exclusión empleados en el estudio PARADIGM-HF, es decir, pacientes con FEVI \leq 40% en clase funcional II-IV con péptido natriurético cerebral (BNP) o fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) elevado y en tratamiento estable con IECA (o antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II]) y un bloqueador beta, siendo aconsejable también un ARM. Los pacientes con hipotensión sintomática o presión arterial sistólica (PAS) $<$ 95 mmHg en el momento de la aleatorización, presencia de insuficiencia renal grave (tasa de filtrado glomerular [TFG] $<$ 30 ml/min/1,73 m²), un potasio sérico \geq 5,4 mEq/l en el momento de la aleatorización o con antecedentes de edema angioneurótico fueron excluidos del estudio².

Además hay que tener en consideración las contraindicaciones establecidas al uso del sacubitrilo/valsartán³:

- Hipersensibilidad a sus componentes.
- Uso concomitante de IECA o ARA-II en las 36 h previas.
- Uso concomitante de aliskireno en pacientes con diabetes o TFG $<$ 60 ml/min/1,73 m².
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis y colestasis.
- Embarazadas en segundo y tercer trimestre del embarazo.

Y también las precauciones especiales de uso que, además de las mencionadas en los criterios de exclusión del PARADIGM-HF, incluyen:

- No se recomienda el uso concomitante con aliskireno.
- Empeoramiento de la función renal.
- Estenosis de la arteria renal.
- Clase funcional de la escala NYHA (New York Heart Association) IV (solo hubo un 0,7% de pacientes en esta situación en el estudio PARADIGM-HF).

La edad no debe ser un factor limitante en la prescripción del sacubitrilo/valsartán a pesar de que en el PARADIGM-HF el porcentaje de pacientes mayores de 75 años era del 20%, ya que en todos los análisis estratificados por edad llevados a cabo había beneficio con sacubitrilo/valsartán en esa franja de edad y era proporcional al observado en franjas de edad inferiores⁴.

■ El paciente ambulatorio con persistencia de síntomas

En el contexto de la historia natural de la IC, este tipo de paciente se corresponde con el paciente estable sintomático, ya sea después de un primer episodio o después de una recompensación.

En primer lugar, en cuanto al paciente más adecuado para iniciar tratamiento con sacubitrilo/valsartán, tanto el paciente estable con persistencia de síntomas como el que presenta síntomas progresivos son candidatos evidentes a iniciarlo. Sin embargo, hay otro tipo de paciente que también sería un candidato adecuado para el tratamiento, como el de reciente diagnóstico con mala respuesta al tratamiento o el que acude a una primera consulta tras haber tenido un ingreso o una visita a urgencias.

Se ha insistido mucho en que el paciente candidato a recibir el fármaco debe presentar síntomas persistentes. Desde un punto de vista práctico, esto se refiere a pacientes en NYHA II-III estable tras optimizar tratamiento (bloqueadores beta, IECA/ARA-II, ARM, diurético). La forma más habitual de valorar la persistencia de síntomas es evaluando la capacidad cotidiana de realizar esfuerzos y en qué medida se encuentran limitadas por la aparición de disnea o astenia. Por lo tanto, considerando un paciente estable, se podría empezar a usar sacubitrilo/valsartán en primer lugar en los pacientes en NYHA III que están más sintomáticos y hay que controlar y en los que se encuentran en NYHA II con menos síntomas, pero con mayor margen de mejora pronóstica. Hay que recordar que en el estudio PARADIGM-HF el 70% de los pacientes estaban en NYHA II y que este es el tipo de paciente más habitual en consulta.

Lo que el sacubitrilo/valsartán aporta al paciente estable con persistencia de síntomas es:

- Mejoría de la evolución clínica.
- Reducción de morbilidad y mortalidad.
- Sin mayores efectos secundarios.
- En una amplia población de pacientes.
- En múltiples contextos clínicos.
- Con respaldo de las guías (recomendación de clase I B).

Caso clínico

Antecedentes

Varón de 79 años, exfumador, con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia. Padece colitis ulcerosa y, como antecedentes quirúrgicos, refiere una resección transuretral (RTU) vesical y una colecistectomía.

En fecha desconocida se le diagnosticó fibrilación auricular paroxística, en tratamiento con anticoagulantes. En 1998 sufrió un infarto agudo de miocardio que no fue revascularizado. Un ecocardiograma de 2010 mostraba un ventrículo izquierdo levemente dilatado, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 40-45%, y un aneurisma apical resultado probablemente del infarto previo. En 2014 sufrió un episodio de *flutter* auricular y se le realizó un ecocardiograma transesofágico y una cardioversión eléctrica.

Electrocardiograma: intervalo PR largo, pérdida de onda R en cara anterior, alteraciones de la repolarización

En 2015 sufre una taquicardia ventricular monomórfica sostenida sincopal, por lo que se ingresa y se le realiza ecocardiografía y coronariografía:

- Ecocardiografía: la función ventricular había empeorado (FEVI 25%) y se acompañaba de una insuficiencia mitral (IM) moderada-grave isquémica.
- Coronariografía: oclusión del ductus arterioso permeable 60-70% que no se consideró suficiente para revascularizar, IM grave

Se le implantó un desfibrilador automático (DAI) (sin realizar terapia de resincronización cardiaca (TRC), debido a que el QRS era 117 ms, se encontraba en clase NYHA I y presentaba cambios en FEVI e insuficiencia mitral). El tratamiento farmacológico era el siguiente:

- Adiro 100 mg
- Sintrom
- Omeprazol 20 mg
- Bisoprolol 2,5 mg
- Enalapril 10 mg/12 h
- Espironolactona 25 mg
- Simvastatina 20 mg

Primer episodio de insuficiencia cardiaca

En enero de 2016 se presenta su primer episodio de IC, con aumento de la disnea, ortostatismo, oliguria y aumento de la creatinina (Cr) sérica que pasa de 1,3 a 2,6 mg/dl. Se le instauró tratamiento con diuréticos, se suspendieron temporalmente los IECA debido a la insuficiencia renal y sobre todo a la tendencia a la hipotensión que manifestó, y se le administró levosimendán durante 1 día. El paciente se recuperó del episodio y se siguió en las consultas. Durante el seguimiento presentó una presión arterial (PA) de 110/67 mmHg y una frecuencia cardiaca de 62 lpm, y se logró ajustar la dosis del enalapril a 5 mg/12 h y aumentar el bisoprolol a 5 mg.

Persistencia de síntomas

En septiembre de 2016 acudió de nuevo a la consulta con PA 110/75 mmHg; clara persistencia de síntomas (NYHA II-III); Cr, 1,36 mg/dl; TFG, 48,4 ml/min; K⁺ 5 mmol/l; Na⁺ 140 mmol/l.

Se decide que el paciente es un buen candidato para recibir sacubitrilo/valsartán por lo que se retira el enalapril y se deja un periodo de lavado para iniciar a continuación tratamiento con sacubitrilo/valsartán a dosis de 24 mg/26 mg/12 h.

Evolución

El paciente fue citado en consulta recientemente (octubre de 2016) para valorar la evolución tras el cambio de tratamiento. La presión arterial no se había visto afectada (PA 115/70 mmHg), el paciente refería una clara mejoría subjetiva (NYHA II), con función renal e iones estables (Cr 1,43 mg/dl, TFG 45,3 ml/min, K⁺ 4,7 mmol/l, Na⁺ 140 mmol/l), ante lo cual se ha decidido aumentar el sacubitrilo/valsartán a 49 mg/51 mg/12 h, con el objetivo de llegar a la dosis óptima.

■ Paciente con progresión de la enfermedad y empeoramiento de síntomas

Caso clínico

Antecedentes

Varón de 66 años con alto riesgo cardiovascular (obesidad grado II con índice de masa corporal (IMC) de 37, fumador, diagnosticado de hipertensión y diabetes mellitus tipo 2).

Cardiopatía isquémica

Se presenta en 1990 (a los 40 años) con un episodio de angina, tras el que se le realiza ergometría que resulta positiva (clínica y eléctrica) en cara inferior y lateral. Rechaza coronariografía.

En marzo de 1998 sufre un infarto agudo de miocardio inferior y se le realiza cirugía de revascularización aortocoronaria de ADA y OM. En la ecocardiografía transtorácica (ETT) se observa miocardiopatía dilatada con FEVI conservada. Se le dio el alta y se le hizo seguimiento en la consulta de cardiología.

En junio de 1999 y noviembre de 2000 volvió a ingresar por SCASEST-angina inestable. La ergometría era positiva a baja carga. La ETT mostró dilatación de cavidades izquierdas con FEVI 45-50%. Rechazó de nuevo la coronariografía.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida. Miocardiopatía dilatada isquémica con disfunción sistólica grave

Desde el año 2000 hasta noviembre de 2013, el paciente fue adquiriendo progresivamente una disfunción sistólica grave que lo llevó a la escala NYHA III.

En noviembre de 2013 ingresó por taquicardia con QRS ancho y mostraba:

- Estudio electrofisiológico (EEF): + para taquicardia ventricular sostenida
- Electrocardiograma: hemibloqueo anterior izquierdo
- Ecocardiografía: FEVI 35%

Se decidió implantar un DAI sin resincronización, ya que no cumplía criterios, y se instauró tratamiento con:

- Enalapril 20 mg/día
- Carvedilol 12,5 mg/12 h
- Eplerenona 25 mg/día
- Furosemida 40 mg/8 h

Ensayo clínico TITRATION

A raíz del ingreso anterior, se lo seleccionó para participar en el ensayo clínico (marzo a junio de 2014). Recibió tratamiento con LCZ696 200 mg/12 h (Entresto® 97 mg/103 mg) tras suspender el enalapril 36 h antes. El resto del tratamiento se mantuvo. El paciente lo toleró sin que apareciera hipotensión. La función renal mejoró:

- TFG 51 → 61 ml/min/1,73 m²
- K⁺ 4,5 → 3,7 mEq/l

Se discontinuó LCZ696 por finalización el estudio.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida refractaria

Durante 2015 el paciente sufrió descompensaciones que lo obligaron a recibir infusiones múltiples de furosemida i.v. (unidad de día de medicina interna). Sufrió 2 ingresos por insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) descompensada en abril y agosto de 2015. Se desestimó tanto la terapia de resincronización cardiaca (TRC) como el trasplante cardiaco y sufrió un síndrome cardiorrenal crónico de tipo 2 (con Cr 2,4 mg/dl, TFG 27 ml/min/1,73 m², K⁺ 5 mEq/l). Ante ello, se retiró el enalapril 20 mg y la eplerenona 25 mg, con lo cual la función renal mejoró (Cr 1,9 mg/dl, TFG 36 ml/min/1,73 m², K⁺ 4,2 mEq/l).

Propuesta de sacubitrilo/valsartán como uso compasivo

Se inició en enero de 2016, con la siguiente analítica:

- PA 127/66 mmHg
- Cr 2,2 mg/dl (TFG 30 ml/min/1,73 m²)
- K⁺ 3,3 mEq/l
- FEVI 35%

Tratamiento:

- Sacubitrilo/valsartán 24 mg/26 mg/12 h
- Carvedilol 6,25 mg/12 h.
- Furosemida 40 mg, 4 comp./día

Evolución

- Mejoría del grado funcional: escala NYHA II
- Ha disminuido la necesidad de diuréticos
- Sin infusiones de furosemida
- Reducción de furosemida oral a 40 mg/8 h
- Sin ingresos por ICC
- Mejoría de la función renal
- Cr 1,8 (TFG 38 ml/min/1,73 m²)
- K⁺ 4,2 mEq/l
- Buena tolerancia: PA 120/60 mmHg
- Se hace un intento de escalar la dosis a 49 mg/51 mg/12 h, pero apareció hipotensión sintomática y se volvió a la dosis baja

■ Paciente con descompensación reciente

Caso clínico 1

Varón de 65 años exfumador. Presenta diabetes mellitus tipo 2 con complicaciones meta-diabéticas.

Enfermedad arterial periférica:

- Endarterectomía sobre arteria femoral común derecha.
- Stent en arteria iliaca izquierda.
- Amputación de segundo dedo y tercer dedo de la extremidad inferior derecha.

Enfermedad arterial coronaria:

- Primer episodio en 2011: angina inestable que lleva al implante de *stents* en DA y Cx.
- Enero de 2012: sufre un infarto agudo de miocardio no Q. Se objetivó enfermedad multi-vaso. Mantenía buena función sistólica.
- Abril 2013: se le realiza una revascularización AMI-DA, que se complica con una mediastinitis posoperatoria por *Staphylococcus aureus*.
- Noviembre 2013: se somete a cateterismo programado tras empeoramiento de la clase funcional y SPECT-MIBI positivo para isquemia. Disfunción del VI moderada.
- Abril 2014: se objetiva reestenosis difusa en los *stents* de DA. Implante de *stent* ×3 a DA.
- Agosto 2014: se le coloca un *stent* en DA intra-*stent*.

En el ecocardiograma se objetiva una disfunción ventricular severa, con acinesia inferobasal y FEVI 27%.

Desde abril de 2014 el paciente experimenta 8 ingresos debido a descompensaciones de su IC, siendo el último de ellos programado para administrarle levosimendán.

El tratamiento farmacológico administrado fue el siguiente:

- Adiro 100 mg 1-0-0
- Prasugrel 10 mg 1-0-0
- Carvedilol 6,25 mg 1-0-1
- Ramipril 2,5 mg 1-0-1
- Aldactone 25 mg 0-1-0
- Ivabradina 5 mg 1-0-1
- Ranolazina 500 mg 1-0-1
- Furosemida 40 mg 1-0,5-0
- Atorvastatina 40 mg 0-0-1
- Nitroderm TTS 10 mg parches transdérmicos.

Se decidió que podía ser candidato para recibir sacubitrilo/valsartán, para lo cual se retiró el ramipril 48 h antes y posteriormente se inició el tratamiento con el siguiente esquema:

Sacubitrilo/valsartán 24/26 mg (2 semanas).

Sacubitrilo/valsartán 49/51 mg (2 semanas).

Sacubitrilo/valsartán 97/103 mg (hasta el momento actual).

Evolución

El tratamiento con sacubitrilo/valsartán no ha alterado la función renal (se produjo un aumento no significativo clínicamente de Cr de 0,82 a 1,12), el potasio también experimentó un incremento hasta 5,2 y posteriormente se mantuvo estable alrededor de 5, y la hemoglobina también se mantuvo sin alteraciones dentro del rango de anemia crónica del paciente. Sin embargo, los niveles de NT-proBNP desde la introducción del sacubitrilo/valsartán han ido disminuyendo progresivamente (de 4000 pg/ml a 1090 pg/ml). Además, el paciente no ha sufrido reingresos, se ha retirado el tratamiento periódico con levosimendán y no presenta signos de congestión en la placa de tórax. De momento no se ha podido evaluar adecuadamente la evolución de la situación funcional dado que sufrió una fractura de cadera.

Caso clínico 2

Mujer de 67 años con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento con antidiabéticos orales e insulina (HbA_{1c} , 10,5%), dislipemia e hipotiroidismo.

Enfermedad arterial coronaria:

Marzo 2015: sufrió infarto agudo de miocardio anterior y se objetivó una disfunción del VI moderada. Se implantó *stent* DES a DA media.

Mayo 2015: tiene lugar un episodio de angina inestable. Se objetivó disfunción del VI grave con acinesia anteroapical. Se implantó *stent* DES a DA distal y solapado al *stent* previo.

Junio 2015: padece un edema agudo de pulmón. Permeabilidad de *stents* a DA. *Stent* DES a CD ostial.

La ecocardiografía mostraba signos de derrame pericárdico con disfunción VI severa, insuficiencia mitral de origen isquémico y una FEVI 28%.

Entre marzo de 2015 y febrero de 2016 la paciente requirió hasta 8 ingresos hospitalarios que supusieron 250 días de hospitalización total.

El tratamiento recibido fue el siguiente:

- Adiro 100 mg 1-0-0
- Prasugrel 10 mg 1-0-0
- Bisoprolol 2,5 mg 1-0-0
- Ramipril 2,5 mg 1-0-1
- Aldactone 25 mg 0-1,5-0
- Ivabradina 5 mg 0,5-0-0,5
- Clortalidona 50 mg 0,5-0-0
- Furosemida 40 mg 2-1-0
- Atorvastatina 40 mg 0-0-1
- Nitroderm TTS 5 mg parches transdérmicos

Dado que estaba con terapia optimizada y no era candidata a resincronización debido a QRS estrecho, se la consideró candidata para recibir sacubitrilo/valsartán. Tras retirar el ramipril y dejar 48 h de lavado se inició el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en abril de 2016 con el siguiente esquema:

Sacubitrilo/valsartán 24/26 mg (2 semanas).

Sacubitrilo/valsartán 49/51 mg (2 semanas).

Sacubitrilo/valsartán 97/103 mg.

Evolución

La paciente experimentó una mejoría clínica, desapareció la ortopnea y dejó de usar la oxigenoterapia domiciliaria. Lo que sucedió en este caso tras el inicio del fármaco fue un aumento de creatinina (Cr) (de 1,42 a 2,05 mg/dl) y de K^+ (hasta 5,39 mEq/l). La paciente estaba en bajo gasto en relación con la bradicardia y se decidió suspender la ivabradina en vez del beta bloqueante (ya que este tiene más evidencia en IC). Posteriormente la frecuencia cardiaca aumentó, la Cr mejoró y el K^+ también, que se estabilizó alrededor de 5 mEq/l. El NT-proBNP al inicio del tratamiento estaba en 12.500, sufrió un aumento durante el periodo de empeoramiento de la función renal y finalmente disminuyó a 10.500. Los niveles de Hb aumentaron aunque quizá fuera un efecto de hemoconcentración relacionado con los diuréticos.

Radiográficamente se comprobó una mejora de la congestión y persistió solo el derrame pleural derecho residual. Se decidió retirar la espironolactona debido a la descompensación renal, y la hiperpotasemia y la ivabradina por bradicardia. La paciente ha experimentado una mejoría clínica significativa desde el inicio del tratamiento con sacubitrilo/valsartán, y se encuentra actualmente en NYHAII/IV. No ha habido reingresos y persiste sin necesidad de oxigenoterapia.

Tabla 1 Perfil del paciente tipo candidato a sacubitrilo/valsartán

IC crónica en clase funcional II-III con FEVI \leq 35%

Ausencia de contraindicaciones y presión arterial y K⁺ acorde con los umbrales establecidos

Tratamiento previo con IECA/ARA-II, bloqueadores beta \pm ARM, sin cambios de tratamiento durante al menos 1 mes

Tolera dosis de IECA/ARA-II equivalentes a 10-20 mg/día de enalapril

Empeoramiento clínico o ausencia de mejoría con el tratamiento anterior optimizado

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

