



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
RELEVANCIA DEL
SACUBITRILO/VALSARTÁN EN LA
INSUFICIENCIA CARDIACA

Autor: Ana Patricia Gallego Román

Fecha: Convocatoria Junio 2019

Tutor: María Soledad Fernández Alonso

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

ÍNDICE

| | Página |
|--|---------------|
| ❖ Resumen | 2 |
| ❖ Introducción y antecedentes | 3 |
| ○ Síntomas y signos de la Insuficiencia Cardíaca..... | 3 |
| ○ Prevalencia – epidemiología | 3 |
| ○ Clasificación de la IC en función de la fracción de eyección | 4 |
| ○ Clasificación de la IC en función de la gravedad..... | 4 |
| ○ Etiopatogenia de la enfermedad..... | 4 |
| ○ Tratamiento de la IC..... | 6 |
| ❖ Objetivos..... | 8 |
| ❖ Metodología | 8 |
| ❖ Resultados y discusión | 9 |
| ○ PARADIGM-HF | 11 |
| ○ TITRATION | 13 |
| ○ PARAGON-HF | 14 |
| ○ TRANSITION | 15 |
| ○ PIONEER-HF | 16 |
| ○ Otros estudios | 16 |
| ○ Criterios para la utilización de SAC/VAL en pacientes sintomáticos con IC-FeR... | 17 |
| ❖ Conclusiones | 17 |
| ❖ Bibliografía | 18 |

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad crónica y degenerativa del corazón que puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, la probabilidad aumenta con los años. En nuestro país, la IC es la causa más frecuente de hospitalización y el número de casos ha aumentado más de un tercio en los últimos años. Es por ello esencial que aquellos pacientes que hayan sufrido una cardiopatía, reciban una amplia información de esta enfermedad. Debido a la elevada carga que representa la IC, es muy importante la labor de todo un equipo, un equipo multidisciplinar, de modo que el paciente pueda estar atendido de manera adecuada y logre una mayor calidad y esperanza de vida. En los últimos años ha aumentado su incidencia y, como consecuencia, es una de las principales causas de muerte cardiovascular en la población adulta, de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. El tratamiento actual tiene cuatro escalones principalmente, siguiendo el orden IECA/ARAII + beta-bloqueante, antagonista de aldosterona, sacubitrilo/valsartán (SAC/VAL) y digoxina o hidralazina o dinitrato de isosorbida; en último caso, trasplante; además, en aquellas personas con edema, se suele acompañar de diuréticos desde el inicio del tratamiento. Los objetivos del tratamiento están enfocados a paliar los síntomas, prevenir la hospitalización y reducir la mortalidad. Diferentes estudios han demostrado la eficacia y seguridad de SAC/VAL en diferentes situaciones de la IC. El estudio PARADIGM fue el primer ensayo que se llevó a cabo con SAC/VAL (Entresto®), siendo un inhibidor de neprilisina asociado a un ARAII, respectivamente; dicho estudio fue muy relevante, tal que aportó una nueva diana terapéutica para aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, disminuyendo de este modo las hospitalizaciones y la mortalidad de dichos pacientes. Este estudio mostró una eficacia superior del SAC/VAL sobre el enalapril que permitió finalizar el estudio antes de lo esperado para poder ser comercializado y que más pacientes pudiesen ser beneficiarios de este fármaco. Otros estudios posteriores como TITRATION, que comparó un régimen de 3 semanas frente a otro de 6 semanas; PARAGON-HF, comparó SAC/VAL frente a valsartán; TRANSITION, donde se estudia el tratamiento con SAC/VAL en pacientes hospitalizados y estabilizados tras un episodio de IC aguda; PIONEER-HF, se quiso comparar el SAC/VAL con el enalapril en pacientes hospitalizados y estabilizados por un brote de IC aguda; todos estos ensayos junto con otros aumentaron el abanico de pacientes con IC sobre los que demostraba ser más eficaz Entresto® frente a otros. Inicialmente tras el estudio PARADIGM-HF este fármaco se colocó en una tercera posición en el algoritmo para el tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección reducida (IC-FEr) y, a partir de dicho estudio, se hicieron unos criterios para la utilización de SAC/VAL en el tratamiento de pacientes con IC-FEr; sin embargo, el último estudio publicado, PIONEER-HF, propone Entresto® como un tratamiento de primera elección después de un diagnóstico de IC-FEr o si se produjese un empeoramiento de los síntomas. No hay que olvidar, que junto con los fármacos hay que llevar un buen estilo de vida.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La insuficiencia cardiaca (IC) se define, desde el punto de vista clínico, como un síndrome en el que los pacientes presentan síntomas y signos típicos causados por una anomalía cardiaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardiaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en estrés (1). Se trata de un síndrome clínico complejo y progresivo que se caracteriza por un aumento de los síntomas que conducen a hospitalizaciones repetidas, mala calidad de vida y una alta tasa de mortalidad (1).

1. Síntomas y signos de la Insuficiencia Cardiaca

En la siguiente tabla (*Tabla 1*) se muestran los síntomas más y menos frecuentes, y los signos más y menos específicos (2).

Tabla 1. Síntomas y signos tomados de la Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica

| Síntomas | Signos |
|--|--|
| <u>Frecuentes</u> Disnea Ortopnea Disnea paroxística nocturna Tolerancia reducida al ejercicio Fatiga, cansancio, aumento del tiempo hasta la recuperación del ejercicio Inflamación de tobillos | <u>Más específicos</u> Presión venosa yugular aumentada Reflujo hepatoyugular Tercer sonido cardiaco (ritmo galopante) Impulso apical desplazado lateralmente |
| <u>Menos frecuentes</u> Tos nocturna Sibilancias Pérdida de apetito Sensación de hinchazón Desorientación (especialmente en ancianos) Decaimiento Palpitaciones Mareo o síncope Bedopnea | <u>Menos específicos</u> Edemas periféricos Ganancia de peso (>2kg/semana) Soplo cardiaco Crepitantes pulmonares Signos de derrame pleural Taquicardia Pulso irregular Taquipnea (>16rpm) Hepatomegalia Ascitis Pérdida de tejido (caquexia) |

2. Prevalencia - epidemiología

Es una enfermedad que afecta a casi 7% de los españoles mayores de 45 años y hasta el 15-20% en mayores de 85 años (3). En los últimos años, se ha producido un aumento de la incidencia del 30%, principalmente, por un aumento en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares, los avances médicos han permitido un mejor diagnóstico y el aumento de la edad en aquellos más mayores, es decir, el envejecimiento, el cual está relacionado de forma directamente proporcional a esta patología (3).

Se trata de una enfermedad que supone unos costes muy elevados para la sanidad, debido a que gran parte de dicho gasto que supone la misma está influido por la hospitalización. El Instituto Nacional de Estadística (INE) cataloga a esta enfermedad como una de las causas principales de muerte cardiovascular en población adulta. De ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz (3).

3. Clasificación de la IC en función de la FE

Dentro de la IC se distinguen tres grupos principales en relación a la función sistólica del ventrículo izquierdo: pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada (IC-FEp) siendo $FEVI \geq 50\%$, pacientes con IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr) que tienen $FEVI \leq 40\%$ y pacientes con IC con fracción de eyección intermedia con FEVI 40-49%. La mayoría de los ensayos clínicos publicados con fármacos han seleccionado a los pacientes en función de la FEVI incluyendo aquellos con FEVI inferior al 40% (1).

4. Clasificación de la IC en función de la gravedad

La IC tiene diferentes estadios según la clasificación de la anomalía estructural (ACC/AHA) (American College of Cardiology / American Heart Association), basados en la estructura y daño en el músculo cardíaco (4):

- Estadio A: con alto riesgo de IC. Anomalía estructural o funcional no identificada, sin signos ni síntomas
- Estadio B: enfermedad cardíaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardíaca, pero sin signos ni síntomas
- Estadio C: IC sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente
- Estadio D: enfermedad cardíaca estructural avanzada y síntomas acusados de IC en reposo a pesar de tratamiento médico máximo.

También se puede clasificar la IC según los síntomas relacionados con la capacidad funcional (NYHA: New York Heart Association) (4):

- Clase I: sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea.
- Clase II: ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea.
- Clase III: acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo, cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas
- Clase IV: incapacidad de realizar actividad física.; los síntomas de la IC están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física.

5. Etiopatogenia de la enfermedad

Algunas de las causas responsables de la insuficiencia cardíaca pueden ser bien por una enfermedad del propio miocardio (generalmente una cardiopatía isquémica, miocardiopatías, valvulopatías, arritmias) o bien, por un aumento de la demanda del organismo (sobrecarga de volumen o sobrecarga de presión) (5).

La IC tiene un momento de inicio, siendo aquel en que se produce por primera vez la agresión sobre el músculo cardíaco y que supone la activación de unos mecanismos compensadores, los cuales inicialmente consiguen la mejoría de la afectación cardíaca.

El daño cardíaco supone una disminución del gasto cardíaco y el organismo trata de solucionar este problema. Se produce una activación de los barorreceptores, provocando una estimulación adrenérgica, una activación del sistema nervioso simpático, responsable de producir un aumento de la contractilidad, de la frecuencia cardíaca y de angiotensina. De forma sinérgica se produce la activación del sistema renina-angiotensina, que junto con la estimulación adrenérgica, producen un aumento de angiotensina, que se une al receptor AT1,

dando lugar a una vasoconstricción y progresión de fibrosis, un aumento de aldosterona y un aumento en la retención de sodio. Para compensar esta vasoconstricción, se liberan moléculas vasodilatadoras que incluyen péptidos natriuréticos, prostaglandinas y óxido nítrico, todos estos producen una disminución de la presión sanguínea, de aldosterona y del tono simpático, y un aumento de la natriuresis (5).

Resumiendo, los mecanismos compensadores producen:

- Un incremento de la precarga: mediante el aumento de la volemia a través de la aldosterona y la hormona antidiurética (ADH), incremento del tono vascular (se rige por el Sistema Nervioso Simpático (SNS)) y el incremento del volumen residual
- Aumento de la contractilidad (velocidad de acortamiento de la fibra miocárdica, regulado por el SNS)
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Hipertrofia compensadora de las cámaras cardíacas: “remodelado de la pared cardíaca”: puede ser concéntrica/simple o excéntrica/dilatación reguladora
- Redistribución de la sangre: a favor de los órganos vitales (corazón y cerebro)
- Aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno: al recibir los tejidos una cantidad limitada de sangre, en cuanto la reciben extraen todo el oxígeno que pueden y, por tanto, la sangre venosa es todavía más hipoxigenada.

Cuando todos estos mecanismos se ponen en marcha y el individuo no presenta sintomatología, se habla de insuficiencia cardíaca compensada. Cuando se supera la eficacia de los mecanismos de compensación se habla de una insuficiencia cardíaca descompensada.

Los mecanismos de compensación presentan unos aspectos negativos que los hacen no ser tan “buenos”. Entre dichos aspectos se encuentran el aumento de la presión intracavitaria, el aumento de la contractilidad y la aparición de taquicardia; estos sucesos producen un aumento del consumo de oxígeno. Llega un momento en que se produce la hipertrofia del miocardio, disminuye la distensibilidad, aumenta la volemia, se produce una congestión vascular y la aparición de edemas, es decir, se produce un agotamiento de dichos mecanismos.

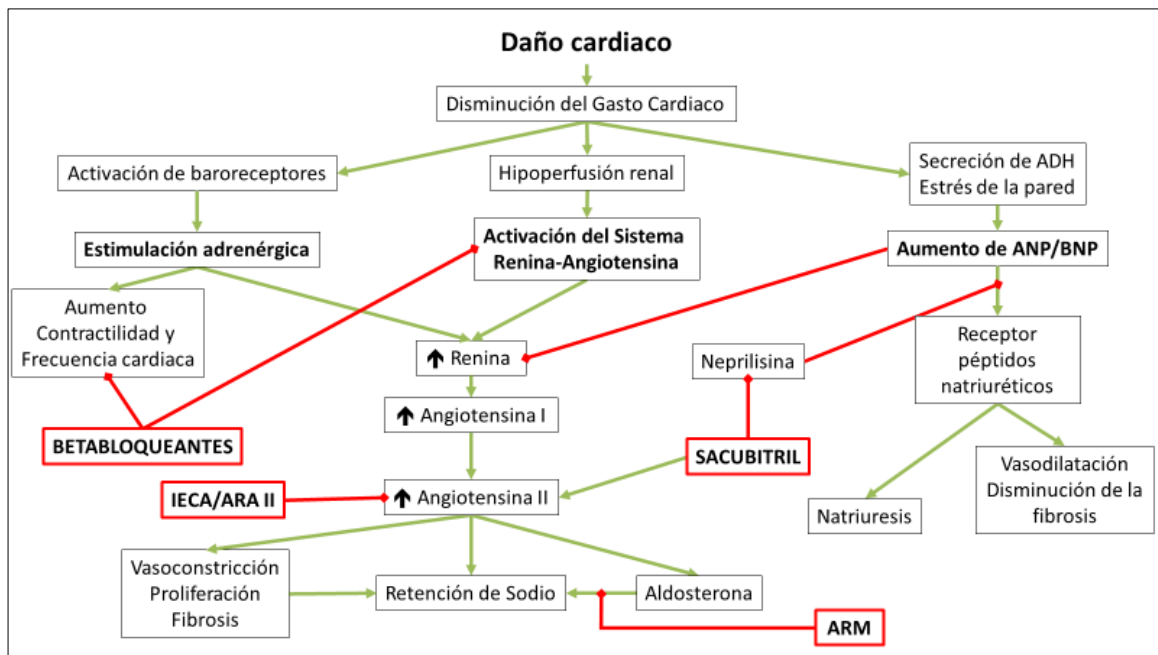


Figura 1. Esquema del proceso de la insuficiencia cardíaca. Las líneas verdes son los acontecimientos que tienen lugar en el organismo y las líneas rojas muestran los puntos del proceso patológico sobre los que actúan los diferentes fármacos.

6. Tratamiento de la IC

El objetivo del diagnóstico y tratamiento de la IC es la reducción de la morbimortalidad. Una parte fundamental en el manejo de esta patología consiste en la prevención de la enfermedad cardiaca o, una vez producida, su progresión. Pese a los avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico, la mortalidad, los ingresos hospitalarios y el deterioro de la calidad de vida relacionados con la IC siguen siendo elevados.

El primer paso del tratamiento consiste en un estilo de vida saludable y en evitar aquellos factores de riesgo cardiovascular más comunes, como la diabetes, el colesterol, la HTA, obesidad, tabaquismo o sedentarismo. Estas medidas no farmacológicas son importantes, pero es necesario administrar fármacos para aliviar síntomas como edemas, astenia y disnea y para mejorar el pronóstico.

En la *Figura 2* se observa el algoritmo actual para el tratamiento de la IC

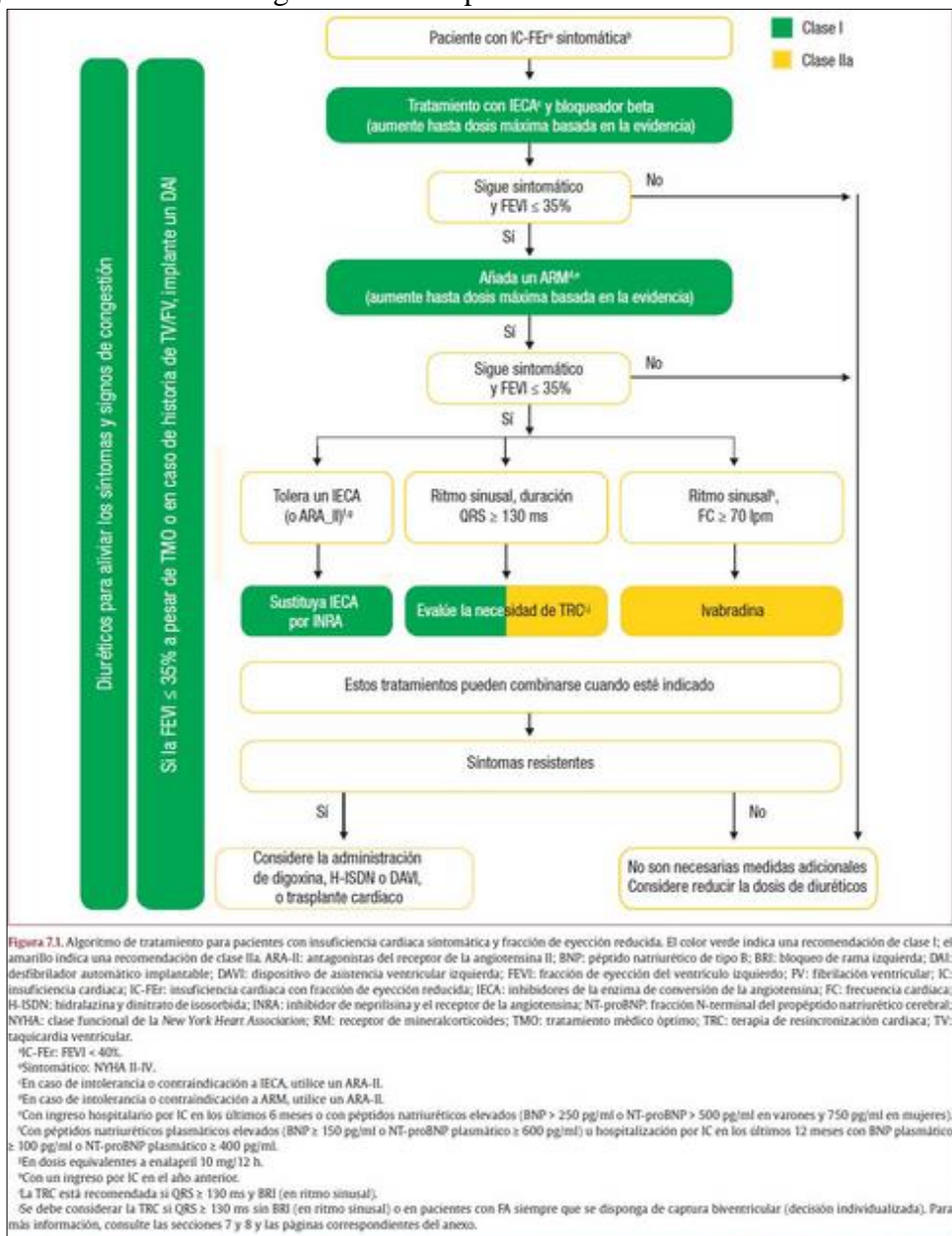


Figura 2. Algoritmo del tratamiento para la IC sintomática y fracción de eyección reducida. Imagen tomada de la Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia cardiaca aguda y crónica. (2)

- a. Como se puede ver en el algoritmo, el tratamiento farmacológico de la IC con fracción de eyección reducida tiene como primer escalón un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina (ARAI) (en caso de intolerancia al IECA, se administra un ARAII) y un beta-bloqueante (con el primero se inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y con el segundo el SNS), si el paciente no mejora, se aumentan las dosis hasta la máxima de cada uno (2). Los IECA bloquean la formación de angiotensina II, reducen la poscarga cardíaca; producen natriuresis mediante la inhibición de la secreción de aldosterona y la reducción del efecto estimulador directo de la angiotensina II sobre la reabsorción de Na^+ y HCO_3^- en la porción inicial del tubo contorneado proximal (5). Los beta-bloqueantes, pese a su acción inótropa negativa, tras iniciar su uso a bajas dosis e incrementarlas progresivamente, mejoran la supervivencia al asociarse a otros fármacos (5).
- b. El segundo escalón consiste en añadir un antagonista mineralocorticoide (antagonista de la aldosterona), subir hasta las dosis eficaces máximas toleradas (2). La angiotensina II no es el último estímulo de la secreción de aldosterona y durante el tratamiento crónico con IECA las concentraciones de aldosterona circulante vuelven al nivel previo al tratamiento (5). Es por este motivo por el que se asocia un IECA con un antagonista de aldosterona, como la espironolactona, su asociación disminuye la mortalidad (5). Este antagonista de la aldosterona se une al receptor de la misma dando lugar a un complejo que inhibe la retención de Na^+ y la secreción de K^+ inducidos por la aldosterona (5).
- c. En 2016 sale un nuevo algoritmo de tratamiento de la IC, se muestra en la *Figura 2*, que incluye un nuevo fármaco que ha supuesto una mejora importante en el tratamiento de pacientes con IC-FER. Entre estas dianas se encuentra la potenciación del sistema de péptidos natriuréticos, surgiendo así la asociación Sacubitrilo/Valsartán (SAC/VAL), siendo el primero un profármaco de un metabolito activo, LBQ657, que es inhibidor de la neprilisina y el segundo un inhibidor de angiotensina, surgiendo de este modo el primer fármaco de una nueva clase de fármacos denominados inhibidores de los receptores de neprilisina y angiotensina (IRAN) para el tratamiento de pacientes con IC crónica sintomática con fracción de eyección reducida (2), tomando posición en el tercer escalón del algoritmo. (*Figura 3*)

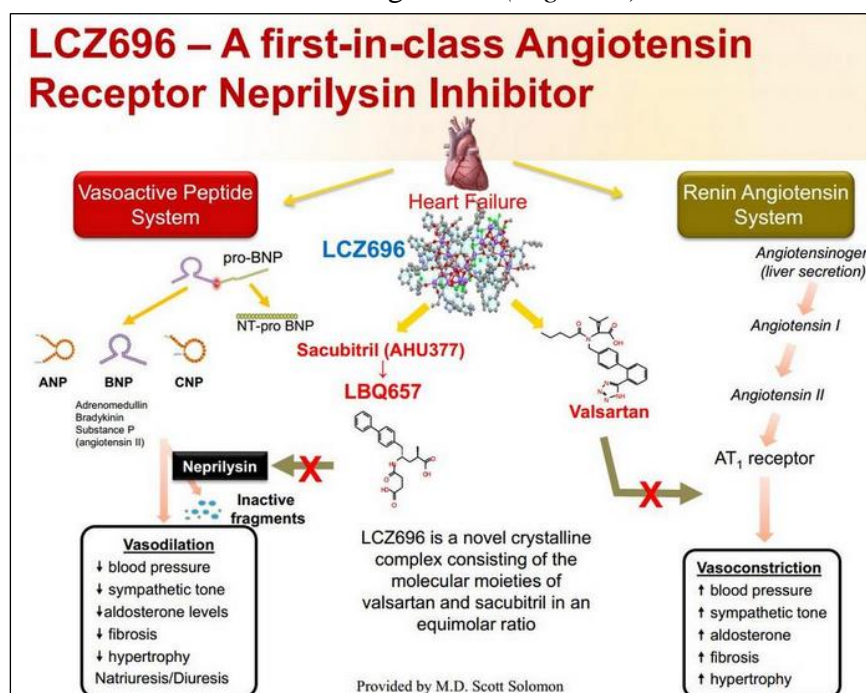


Figura 3. Imagen del mecanismo de acción de SAC/VAL. Imagen tomada de Novartis. (6)

- d. El cuarto escalón consiste en considerar digoxina (alivia los síntomas y reduce las hospitalizaciones, especialmente indicada cuando la IC está asociada a fibrilación auricular rápida establecida), hidralazina/dinitrato de isosorbida (disminuye la poscarga y reduce la precarga respectivamente, su combinación prolonga la supervivencia, pero menos que los IECA) o, en último caso, realizar un trasplante cardiaco (2).
- e. En pacientes con edema, se puede acompañar, desde el principio del tratamiento, con diuréticos para disminuir los síntomas y signos de la congestión; estos son importantes para aumentar la excreción de sal y agua (aumento de natriuresis), sobre todo en caso de edema pulmonar. Habitualmente se utilizan los diuréticos de asa, como la furosemida (2).
- f. En algunos casos, puede ser necesario implantar dispositivos a aquellos pacientes que, pese a estar recibiendo un tratamiento adecuado, los síntomas persisten, presentan unas alteraciones específicas en el ECG y el corazón tiene la función disminuida (<35%) (7). Estos dispositivos, entre los que están el marcapasos y el desfibrilador, pueden mejorar los síntomas en los pacientes que tienen una esperanza de vida adecuada o disminuir las posibilidades de tener una muerte repentina (7).

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es:

- Conocer el papel de SAC/VAL en el tratamiento de pacientes con IC crónica sintomática con fracción de eyección reducida con el propósito de reducir el riesgo de mortalidad y de hospitalización por IC.
- Hacer una revisión de los datos aportados por los ensayos más relevantes realizados con SAC/VAL.
- Determinar los criterios para la utilización de SAC/VAL en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida.
- Determinar la posición que ocupa este fármaco en el cronograma del tratamiento de la IC y los criterios necesarios para su administración.

Para entender la importancia de Entresto® (marca comercial de SAC/VAL, comercializado por el laboratorio Novartis) en la Insuficiencia Cardiaca, es preciso conocer de forma previa el tratamiento clásico de la enfermedad, así como los inconvenientes que presenta y por los cuales se siguen buscando alternativas terapéuticas más eficaces.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda sistemática de los ensayos clínicos realizados con SAC/VAL. El sistema que se ha utilizado para la búsqueda de artículos e informes, realizada entre febrero y abril de 2019, ha sido Google Academic, PubMed y documentos del Servicio Madrileño de Salud. Tras la búsqueda, se han seleccionado aquellos informes cuyo tema principal sea la eficacia y seguridad de SAC/VAL y, de igual modo, se han seleccionado aquellos ensayos más relevantes en su actuación. También se ha utilizado el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS para obtener el informe de posicionamiento de SAC/VAL, además de la ficha técnica de este fármaco de la EMA.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, sacubitrilo/valsartán, neprilisina, péptidos natriuréticos, ensayos clínicos, tratamiento, criterios de utilización.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En las últimas décadas, se ha producido un desarrollo conceptual de un nuevo modelo fisiopatológico para la IC que ha dado lugar a importantes avances terapéuticos a través de la inhibición de diferentes sistemas neurohormonales (8). La mayoría de los estudios diseñados en pacientes con IC han sido orientados por procesos que tienen lugar de forma tardía en el proceso fisiopatológico, como el aumento de la retención de líquidos o edema pulmonar, el empeoramiento de las variables hemodinámicas o el aumento del ventrículo izquierdo (8). Hay una etapa en la evolución de los pacientes donde los mecanismos fisiopatológicos pasan inadvertidos (8). Algunos marcadores bioquímicos, como la concentración de noradrenalina, renina, aldosterona y troponinas, se pensaron que podrían ser útiles en etapas más tempranas, sin embargo, son, de igual modo, tardíos (8). Más recientemente, se han visto que los péptidos natriuréticos podrían ser una nueva diana (8).

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PNs) ANP (péptido natriurético auricular) y BNP (péptido natriurético cerebral) de origen cardiaco, en ciertas situaciones en las que el organismo lo requiera, pueden ser liberadas en grandes cantidades. Estos péptidos natriuréticos tienen propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras (9). También se conocen el péptido tipo C (CNP) de origen endotelial y el péptido tipo D. Todos los PNs son degradados a través de dos procesos: internalización de receptores natriuréticos con posterior degradación lisosomal y degradación enzimática mediada por la endopeptidasa neutra (EPN), la neprilisina, se trata de una enzima dependiente de zinc que se localiza en la membrana plasmática.

En la clínica se miden el ANP, BNP y sus porciones terminales, NT-proANP y NT-proBNP, (9). El nivel plasmático de dichos péptidos es de utilidad en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca, en este caso, se ven aumentados (9). La elevación de estos se produce como consecuencia de que se produce un aumento del estiramiento de la pared del miocardio y, por consiguiente, se activa el sistema hormonal cardiaco (9). La cantidad de BNP liberado en pacientes con IC es directamente proporcional a la expansión del volumen ventricular, el estrés de la pared ventricular y la elevación de la presión (9). Ante una hipertrofia cardíaca, se produce una sobreexpresión de los genes de ANP y BNP en el corazón, que actuarían como un mecanismo endógeno de protección frente a la hipertrofia.

También tienen efecto sobre el sistema vascular: el BNP ejerce su efecto vasodilatador fundamentalmente sobre los lechos vasculares venosos, mientras que el ANP actúa principalmente sobre el sistema arterial.

En la regulación de la función renal, el ANP juega un papel importante por sus acciones natriuréticas, diuréticas y vasorrelajantes; por un lado, el sistema ANP/NPR-A (receptor natriurético tipo A) facilita la excreción de sal y agua, aumentando la tasa de filtrado glomerular y, por otro, disminuye la secreción de renina en el riñón, disminuyendo tanto la concentración plasmática de renina como la de aldosterona. El BNP, a dosis superiores a las fisiológicas, induce un aumento del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular.

Se pueden reunir sus acciones en un efecto vasodilatador, ya que se produce una disminución de la presión arterial, del tono simpático, de los niveles de aldosterona, de fibrosis y de la natriuresis/diuresis.

Existe una correlación entre la mejoría de los síntomas y el descenso de los niveles de BNP pudiendo ser de utilidad en el tratamiento, tanto de pacientes ambulatorios como en el ingreso hospitalario (9). Diferentes estudios demostraron que los IECA, los ARAII, los

antagonistas de aldosterona y, probablemente, los beta-bloqueantes, producen una disminución en la concentración de BNP; sin embargo, no se sabe si el efecto es por los fármacos o por la propia mejoría de la IC (9).

La neprilisina

En el sistema cardiovascular, la neprilisina, produce la fragmentación de muchos péptidos vasoactivos (10). Entre estos péptidos se encuentran los péptidos natriuréticos, la adrenomodulina y la bradicinina, siendo vasodilatadores; pero también tiene efectos sobre otros vasoconstrictores como la angiotensina I y II y edotelina-1. Sin embargo, esta enzima presenta diferentes afinidades relativas a distintos sustratos, teniendo máxima afinidad por el ANP, el CNP y las angiotensinas I y II, y afinidad mínima por el BNP, la endotelina-1 y la bradicinina (10).

Durante muchos años han tenido lugar intensos esfuerzos en la búsqueda de inhibidores de la neprilisina (INEP) que pudiesen ser de utilidad en la clínica. El candoxatril fue el primer INEP en monoterapia que se evaluó entre finales de la década de los 80 e inicio de la década de los 90 (10). Este fármaco produjo unos efectos prometedores sobre los parámetros hemodinámicos, al contrario que otro INEP, ecadotril, el cual conllevó un aumento de la mortalidad (10). Esto hizo que se abandonase el estudio de los INEP en monoterapia (10).

Más tarde, se vio en estudios que había una activación del SRAA junto con la potenciación de la bioactividad de los péptidos natriuréticos; inspirando el desarrollo de otros productos que combinasen la actividad de los INEP y la actividad de los IECA, dando lugar a los inhibidores de vasopectidasa, como el omapatrilat (10). Sin embargo, este fármaco tuvo un efecto adverso clínicamente relevante, causaba un exceso de episodios de angioedema (10).

Por último, se desarrolló la combinación de los INEP y ARAII, conduciendo a una nueva clase de fármacos denominados inhibidores de los receptores de angiotensina y neprilisina (IRAN). El SAC/VAL es el primero de esta clase terapéutica (10).

En la *Figura 4* se puede observar la historia de la neprilisina.

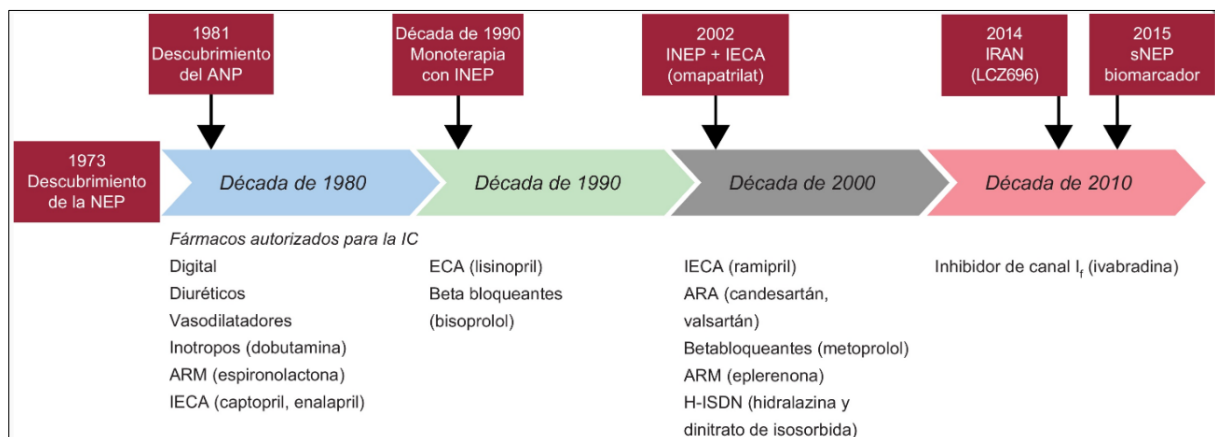


Figura 4. Historia de la neprilisina. Imagen tomada de Rev Esp Cardiol.2016;69:647 (10).

La inhibición de la neprilisina, por una parte, aumenta la actividad de los péptidos natriuréticos (activan la guanilato ciclasa produciendo vasodilatación) y otros péptidos vasoactivos que potencialmente ejercen efectos favorables a largo plazo; por otra parte, también conduce a un aumento de la angiotensina II, que es uno de los principales factores en el desarrollo y progresión de la IC. Por este motivo, el efecto beneficioso de la inhibición de la neprilisina solo es útil si se inhibe el SRAA de forma simultánea. Quedando de este modo

SAC/VAL en el tercer escalón (2).

A continuación, se exponen los diferentes estudios más relevantes que se han realizado con este fármaco, SAC/VAL.

1. PARADIGM-HF

PARADIGM-HF fue un ensayo multinacional, doble ciego y aleatorizado. El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de SAC/VAL 200mg dos veces al día en comparación con enalapril 10mg dos veces al día, añadido al tratamiento convencional de IC, en el retraso del tiempo hasta muerte CV o primera hospitalización por IC, en pacientes con clase funcional NYHA II-IV, estables y fracción de eyección reducida. (11)

El ensayo tenía tres fases: cribado, pre-aleatorización y fase doble ciego. Tras la primera fase, fueron descartados casi la mitad de aquellos candidatos a inclusión, principalmente debido a que presentaban bajos niveles de péptidos natriuréticos (11). En la pre-aleatorización, consistía en administrar durante dos semanas 10 mg de enalapril y un mes posteriormente estar recibiendo SAC/VAL, empezando con 100mg y subiendo hasta 200mg dos veces al día (11). El 20% no superó esta fase debido a la aparición de efectos adversos. Aquellos que superaron esta fase, fueron aleatorizados a un periodo doble ciego en el que recibieron SAC/VAL 200mg o enalapril 10mg, dos veces al día (11). Los pacientes de esta última fase tenían una edad media de 64 años, 19% tenían ≥ 75 años y la mayoría eran varones (11). El 70% de estos pacientes tenían IC grado II de la NYHA, 24% grado III y 0,7% grado IV. Después de 27 meses de seguimiento, se finalizó el ensayo de forma previa al alcanzar el SAC/VAL el límite de beneficio establecido (11). En la *Figura 5* se puede ver un esquema del proceso del estudio.

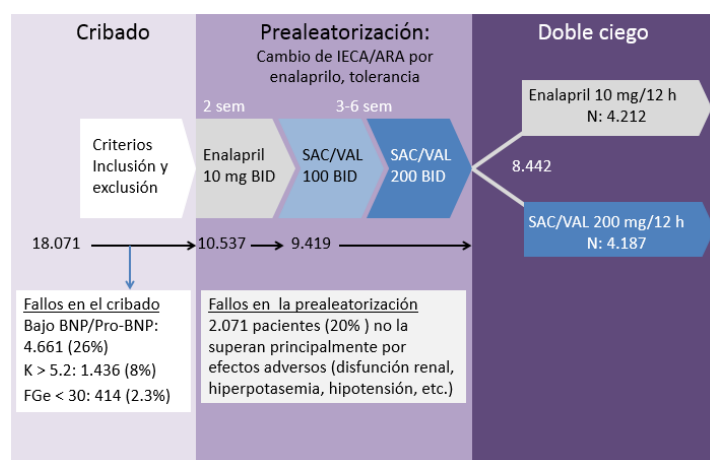


Figura 5. Esquema del diseño del ensayo PARADIGM-HF. Imagen tomada del Servicio Madrileño de Salud.

En las *Tablas 2 y 3* se recogen los criterios de inclusión y de exclusión, respectivamente.

Tabla 2. Criterios de inclusión. (11)

| Criterios de inclusión | |
|------------------------|---|
| - | Pacientes adultos con IC crónica sintomática con clasificación funcional II-III y fracción de eyección reducida: FEVI medida en los últimos 6 meses) < 40% |
| - | BNP ≥ 150 pg/mL o NT-proBNP ≥ 600 pg/mL o BNP ≥ 100 pg/mL o NT-proBNP ≥ 400 pg/mL si el paciente había estado hospitalizado por IC en el último año |
| - | En tratamiento estable (≥ 4 semanas) con IECA o ARAII y un beta-bloqueante |
| - | Se recomienda que los pacientes estuviesen tratados con aldosterona |

Tabla 3. Criterios de exclusión. Había 23 criterios de exclusión, estos son los principales. (11)

| Criterios de exclusión |
|--|
| - Pacientes con historia de angioedema |
| - IC aguda descompensada |
| - Hipotensión sintomática y/o PAS\leq100 |
| - Potasio sérico \geq5,4 mmol/L |
| - Insuficiencia renal o hepática grave |

1.1. Eficacia

La variable principal combina la mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por IC; y entre las variables secundarias de interés se midió la mortalidad total. (11)

SAC/VAL era superior al enalapril cuando se vieron los resultados de la variable principal, ya que redujo el riesgo absoluto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en un 4,7%. Este efecto se observó al inicio y se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo y fue consistente en todos los subgrupos de pacientes considerados (11).

SAC/VAL mejoró la supervivencia global, con una reducción absoluta de un 2,8% respecto al enalapril. Se observó una reducción de mortalidad total, mayoritariamente a causa de la reducción de la mortalidad CV (11).

1.2. Seguridad

En cuanto a la seguridad, en la fase de pre-aleatorización tanto con enalapril como con SAC/VAL las reacciones adversas más frecuentes fueron disfunción renal, hiperpotasemia e hipotensión, en esta fase fueron eliminados el 20% de los pacientes que la iniciaron por estas reacciones adversas (11).

Las reacciones adversas más relevantes durante el tratamiento con SAC/VAL en el periodo doble-ciego fueron hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal y angioedema. Si revisamos aquellas más destacadas por grupo de tratamiento podemos observar que la aparición de angioedema era superior (0,5%) en los pacientes con SAC/VAL respecto a aquellos con enalapril (0,2%), de igual modo que ocurre con la hipotensión, apareciendo en el 17,6% y 11,9% respectivamente; la mayoría de los casos de hipotensión fueron resueltos mediante un ajuste de dosis. En cambio, la hiperpotasemia apareció en un menor número de pacientes (11,6%) tratados con SAC/VAL y en comparación con aquellos tratados con enalapril (14%), de la misma manera que ocurrió con la insuficiencia renal, apareciendo en un 10,1% y en un 11,5% respectivamente. (11)

1.3. Discusión de PARADIGM-HF

En el estudio PARADIGM-HF se incluyó a pacientes sintomáticos con IC y FEVI \leq 40% que recibían tratamiento adecuado para IC (IECA/ARAI, beta-bloqueantes y 58% recibía AA además) (11). SAC/VAL redujo significativamente el riesgo de presentar hospitalización por empeoramiento de la IC o muerte cardiovascular en un 4,7% en comparación con enalapril. El beneficio del tratamiento con SAC/VAL se puso de manifiesto ya en los primeros meses y permaneció durante todo el estudio (11). Además, SAC/VAL redujo la mortalidad por otra causa secundario en un 2,8% frente al enalapril. Se asoció a mejoras en cuanto a la sintomatología y limitación funcional. Sin embargo, no redujo el riesgo de aparición de fibrilación auricular o deterioro de la función renal respecto al enalapril (11).

Este estudio presenta diversas limitaciones entre las que se incluye:

- El escaso tamaño de la muestra de pacientes debido a los criterios de inclusión. Es preciso comprobar que los pacientes cumplen estos criterios a la hora de indicar este fármaco. Los criterios restrictivos hacen que no sea posible extrapolar a sujetos con otro tipo de insuficiencia cardiaca.
- El efecto esperado en la práctica en relación a la parada anticipada del estudio ya que es cuestionable si dicho resultado es generalizable. Habitualmente, cuando los ensayos se suspenden antes, el efecto real es menor que el esperado, de igual modo que la frecuencia de reacciones adversas potenciales disminuye
- La dosis utilizada de enalapril. Hay pacientes que hubiesen podido tolerar la dosis de 40mg de enalapril y quizás los resultados comparativos con SAC/VAL sean menores
- La limitación de uso de terapias no farmacológicas. En este estudio, muy pocos de los pacientes habían sido tratados con un desfibrilador/cardioversor implantable, cuando se ha demostrado que estas tecnologías reducen la muerte y discapacidad de aquellos pacientes con IC-FER
- Los abandonos anteriores a la fase doble ciego sugieren una disminución en el tamaño del efecto. (11)

Resumiendo este estudio, SAC/VAL presentó menor riesgo de hiperpotasemia, insuficiencia renal y tos que enalapril, pero mayor riesgo de hipotensión y angioedema. Por ello, los beneficios clínicos en eficacia de SAC/VAL deben ser valorados frente al perfil de efectos adversos. La principal preocupación con SAC/VAL es el riesgo de hipotensión y la limitada representación de pacientes ancianos en este estudio en comparación con la práctica diaria. El otro acontecimiento adverso relevante que apareció en PARADIGM-HF es la aparición de angioedema con LCZ-696 en comparación con enalapril, lo que podría ser debido a un aumento de bradiquinina (11).

2. TITRATION

El estudio TITRATION valoró la seguridad y tolerancia de una titulación de SAC/VAL durante 3 semanas frente a 6 semanas, siendo el primero llamado régimen “condensado” y el segundo régimen “condensador” (12). Este estudio incluyó a pacientes hospitalizados o ambulatorios que no habían recibido previamente IECA/ARAII o que habían recibido diferentes dosis de estos fármacos (12).

El objetivo primario de este estudio era caracterizar la tolerabilidad de ambos regímenes. Los criterios de inclusión eran ser pacientes de más de 18 años, tener IC-FER y clase II-IV de la clasificación NYHA (12). En cuanto a los criterios de exclusión se encuentra intolerancia anterior a dosis óptimas de IECA/ARAII, PAS inferior a 100 mmHg o superior a 180 mmHg, hipotensión sintomática, antecedentes de angioedema y haber sido hospitalizado por otras causas distintas a IC descompensada (12).

Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con grupos paralelos y que está formado por 3 fases: semana de screening, periodo run-in durante una semana y fase de aleatorización (12). En la *Figura 6* se puede apreciar un esquema del proceso de este estudio.

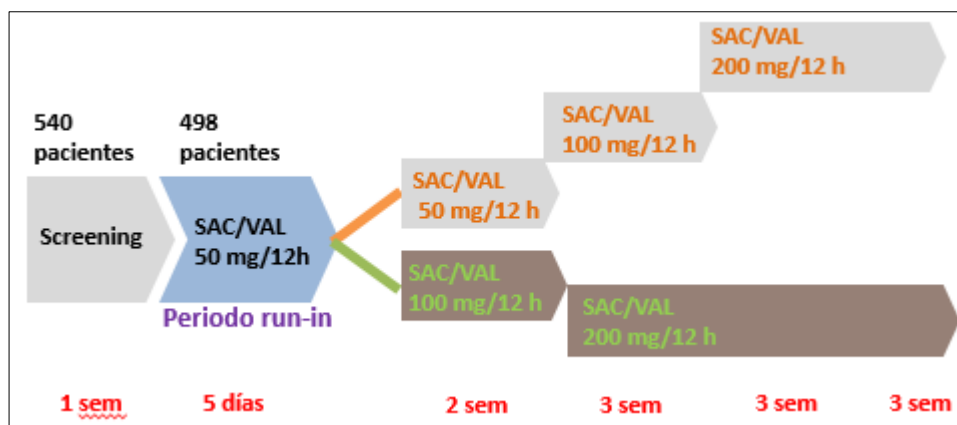


Figura 6. Esquema del diseño de TITRATION. La línea naranja indica el régimen “conservador” y la línea verde el régimen “condensado”.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos secundarios. Tampoco hubo diferencias en cuanto a tolerabilidad. El 76% de los pacientes alcanzaron y mantuvieron la dosis máxima de SAC/VAL de 200mg cada 12h sin interrupción ni necesidad de reducir la dosis durante las 12 semanas (12).

Resumiendo este estudio, TITRATION da lugar a iniciar de forma útil el tratamiento con SAC/VAL en una población más amplia que la población del estudio PARADIGM-HF. Se observó cómo ambos tipos de titulación muestran una seguridad óptima, sin embargo, aquellos pacientes que toleraban dosis bajas de IECA/ARAI, resulta ser más ventajoso el régimen “conservador” para alcanzar la dosis adecuada (12).

3. PARAGON-HF

En 2017 se publicó el diseño del estudio PARAGON-HF que tiene como objetivo comparar la eficacia del SAC/VAL frente a valsartán en pacientes con IC sintomática y fracción de eyección preservada ($FE \geq 45\%$), cuyos resultados se esperan en 2019 (13). En la *Figura 7* se observa el diseño de este estudio.

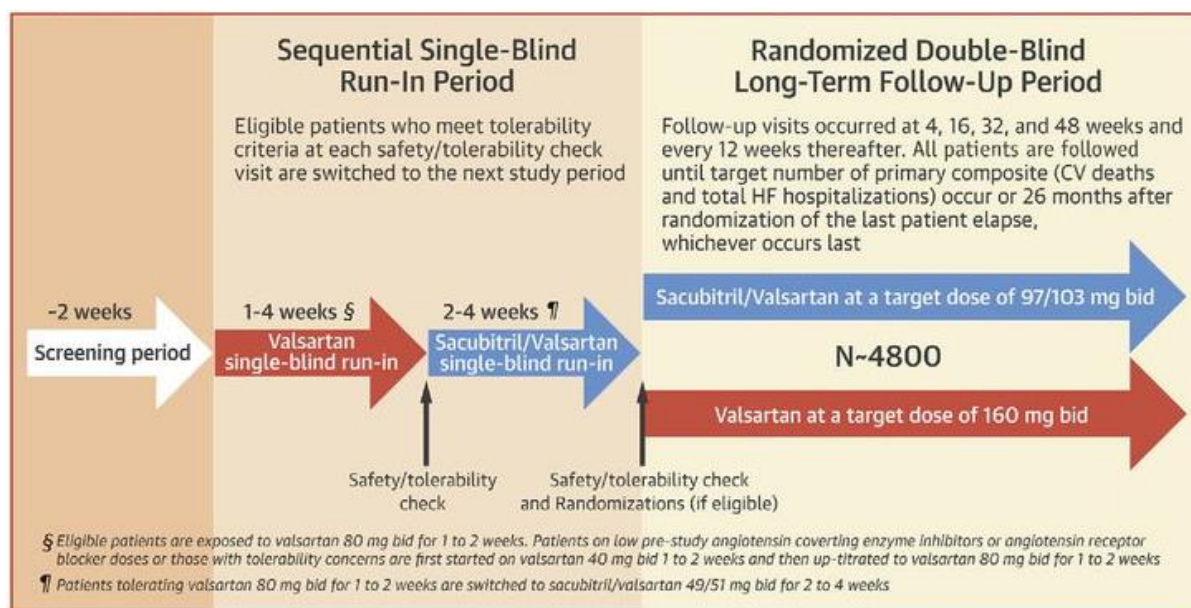


Figura 7. Diseño del estudio. Imagen tomada de Salomon, S.D. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2017;5(7):471-482.

Se trata de un evento que podría ser muy importante puesto que hasta el momento no hay ningún fármaco que haya demostrado una mejora significativa en el pronóstico para la IC con fracción de eyección preservada (13).

4. TRANSITION

Se trata de un ensayo que evaluó la eficacia y seguridad de iniciar SAC/VAL en IC durante la hospitalización y cuyos resultados se conocieron en septiembre de 2018. Se incluyeron a 1000 pacientes con IC con fracción de eyección reducida hospitalizados por IC aguda. Alrededor del 24% de los pacientes no estaba tratado ni con IECA ni con ARAII. Después de su estabilización, se produjo la fase de aleatorización, donde unos pacientes recibieron SAC/VAL antes del alta y otros posterior. En la *Figura 8* se muestra un esquema del diseño del estudio

No hubo diferencias significativas en la eficacia de SAC/VAL entre las dos ramas de tratamiento, ni tampoco en la incidencia de efectos adversos (14).

Este estudio demostró la posibilidad de comenzar el tratamiento en pacientes con IC con fracción de eyección reducida hospitalizados que hubiesen tenido un cuadro de IC aguda después de su estabilización, teniendo un perfil de seguridad parecido al del inicio en pacientes ambulatorios (14).

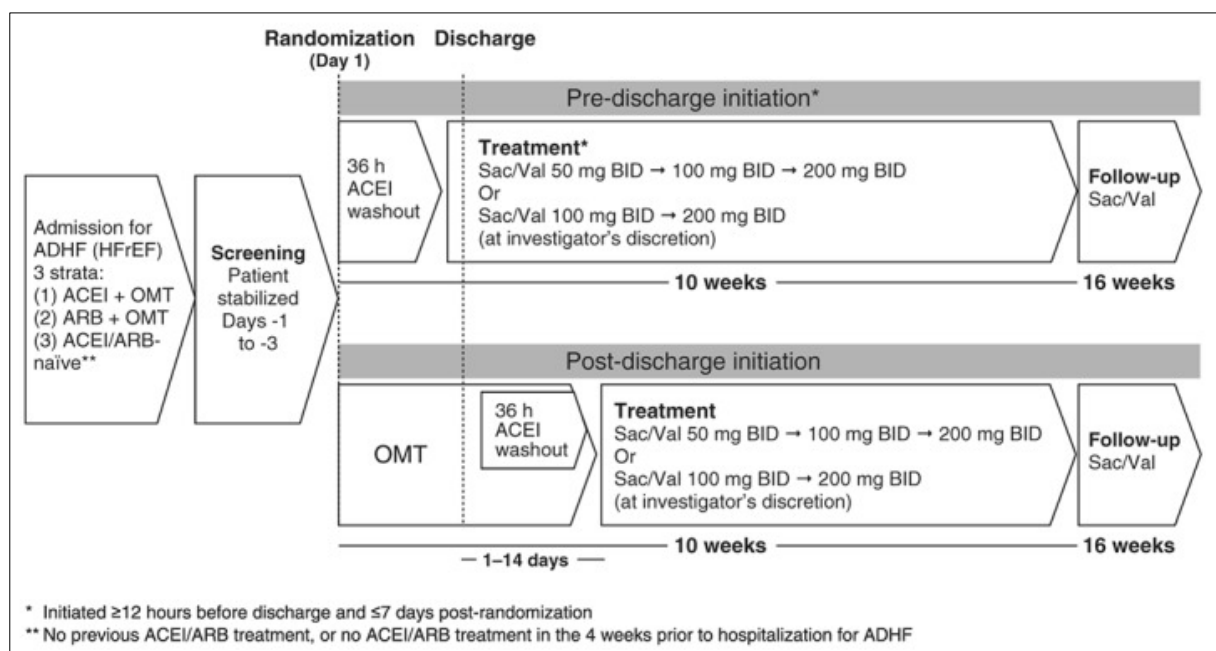


Figura 8. Diseño del estudio TRANSITION. Las visitas de estudio se realizan a las 2, 4, 6, 8, and 10 semanas, y a las 14, 18, 22, and 26 semanas después de la asignación al azar (o en el momento del tratamiento prematuro o en la interrupción del estudio). ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ADHF, acute decompensated heart failure; ARB, angiotensin receptor blocker; HFrEF, heart failure with reduced rejection fraction; OMT, optimized medical treatment as per treating physician; Sac/Val, sacubitril/valsartan. Imagen tomada de Pascual-Figal D, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. ESC Heart Failure. 2018; 5(2): p. 327-336.

5. PIONEER-HF

Es un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado cuyo objetivo es evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del inicio hospitalario de Entresto® en comparación con enalapril en aquellos pacientes estabilizados con IC-FEr hospitalizados por un episodio de descompensación aguda (15).

Los criterios de inclusión fueron FE<40%, NT-proBNP \geq 1600 pg/mL o BNP \geq 400 pg/mL. en el momento de la incorporación los pacientes debían estar estabilizados con una PAS \geq 100 mmHg y diuréticos con una dosis estable en las 6h previas (15).

De forma aleatoria se asignó a un grupo de pacientes enalapril 2,5 mg o 5mg cada 12 horas y, a otro grupo de pacientes, SAC/VAL 50 mg o 100 mg cada 12 horas según la tensión arterial inicial. El ensayo tuvo un seguimiento de 8 semanas de duración y al final del estudio todos los pacientes habían alcanzado una dosis de 10 mg de enalapril cada 12 horas o 200 mg de SAC/VAL cada 12 horas (15).

5.1. Eficacia

Para determinar la eficacia se tuvo en cuenta el cambio proporcional de NT-proBNP. Se produjo un descenso de NT-proBNP (biomarcador de la gravedad de IC y su pronóstico) de manera significativamente estadística con SAC/VAL, esto se pudo observar ya en la primera semana (15).

5.2. Seguridad

Para evaluar la seguridad se tuvo en cuenta la aparición de efectos adversos, entre los que están la disfunción renal (si la creatinina había aumentado \geq 0,5 mg/dl y/o se había producido una disminución del filtrado glomerular de más del 25%), hipercalcemia (si el potasio plasmático \geq 5,5 mEq/l), hipotensión sintomática y angioedema (15).

Los datos mostraron que no había diferencia significativa entre ambos fármacos en cuanto a la incidencia de efectos adversos. Sin embargo, con SAC/VAL se produjo una menor incidencia de rehospitalización por IC (8% en comparación con 13,8% con enalapril) (15).

Podemos sacar como conclusión de este estudio que es posible iniciar el tratamiento con SAC/VAL en aquellos pacientes con IC-FEr hospitalizados por un episodio de IC aguda. Tanto SAC/VAL como enalapril muestran ser eficaces en estos casos, aunque el descenso de NT-proBNP sea superior con el primero; la tolerancia y la incidencia de efectos adversos son similares (15).

6. OTROS ESTUDIOS

En estudios realizados en animales, se produjo un aumento de la cantidad de sustancia beta-amiloide debido a que el sacubitrilo inhibía también la neprilisina del líquido cefalorraquídeo, pudiendo impedir la eliminación del péptido implicado en la patogénesis y progresión del Alzheimer y otras enfermedades degenerativas. Es por esto, que la AEMPS ha tenido en cuenta el deterioro cognitivo como un riesgo potencial, que debe ser estudiado post-autorización (11).

Con todos los datos disponibles aportados por los diferentes ensayos, incluyendo los que se encuentran en este trabajo y otros, la guía de la ESC (European Society of Cardiology) ha colocado SAC/VAL, comercializado por Novartis con el nombre de Entresto®, en un cuarto escalón de tratamiento en pacientes con IC-FER sintomática. Recomienda un punto de corte de FEVI $\leq 35\%$ para considerar el tratamiento con SAC/VAL; también considera aplicar el criterio de niveles plasmáticos elevado de BNP $\geq 150\text{pg/mL}$ o de NT-proBNP $\geq 600\text{pg/mL}$ para considerar el tratamiento con SAC/VAL (11).

7. Criterios para la utilización de SAC/VAL en pacientes sintomáticos con IC-FER

Tras el primer ensayo, PARADIGM-HF, se establecieron unos criterios para la utilización de SAC/VAL en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (1). En estos criterios, se recomendó valorar la indicación de SAC/VAL en aquellos pacientes con ICC estable y: (1)

- Fracción de eyección reducida FEVI $\leq 35\%$
- Síntomas NYHA II-III
- Tratamiento previo estable y bien tolerado con IECA o ARA II, beta-bloqueante y antagonista de aldosterona, salvo contraindicación o intolerancia
- Péptidos natriuréticos elevado

No comenzar el tratamiento en pacientes con: (1)

- Antecedentes de angioedema
- Niveles de potasio sérico $>5,4\text{mmol/L}$
- Filtrado glomerular $<30\text{ml/min/1,73m}^2$
- Hipotensión sintomática o PAS $< 100\text{mmHg}$
- Insuficiencia hepática grave

En caso de embarazo, no se recomienda en el 1er trimestre y está contraindicado en el 2º y 3er trimestre. Tampoco se recomienda su uso concomitante con aliskireno (1).

Para iniciar el tratamiento con SAC/VAL, se debe suspender el IECA o el ARAII, continuando con el resto de la medicación. Se debe esperar hasta 36 horas tras haber tomado la última dosis de IECA (1).

CONCLUSIONES

SAC/VAL ha demostrado un beneficio tanto en la morbilidad como en la mortalidad en pacientes con IC-FER $\leq 35\%$ que pese a estar con tratamiento óptimo recomendado presentan sintomatología de IC. Los resultados de PARADIGM-HF fueron lo suficientemente robustos como para merecer la autorización de Entresto® y permitió establecer unos criterios para su utilización, así como establecer su posición en el algoritmo del tratamiento de IC-FER; sin embargo, es probable que en la vida real el efecto que se obtenga sea menor al de dicho estudio. Con el ensayo TRANSITION, SAC/VAL demostró tener eficacia y seguridad en aquellos pacientes con IC-FER hospitalizados por un cuadro agudo, permitiendo de esta manera comenzar el tratamiento antes y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

A la espera de los resultados de PARAGON-HF, SAC/VAL podría ser el primer fármaco que mejorase el pronóstico de la IC-FER, suponiendo un avance y un importante hallazgo en esta patología.

El ensayo PIONEER-HF, puede dar lugar, en un futuro muy próximo, a que se establezca SAC/VAL como tratamiento de primera elección en pacientes recién diagnosticados de IC sistólica. De modo que se tendría que ajustar el algoritmo del tratamiento para la IC-FEr.

No hay que olvidar, que siempre debe valorarse el cociente beneficio-riesgo. Se trata de un fármaco que está sujeto a vigilancia adicional, uno de los inconvenientes es su asociación con el deterioro cognitivo, es decir, con la progresión de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas. Debido a que es un fármaco bastante nuevo, hay que estar más pendientes ante la aparición de efectos adversos, ya que serán de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Criterios para la utilización de Sacubitrilo/Valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud.
2. Farina J. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia cardiaca aguda y crónica. [Online]. Disponible en: <http://www.siacardio.com/educacion/guias/guia-esc-2016-sobre-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-insuficiencia-cardiaca-aguda-y-cronica/>.
3. Instituto Nacional de Estadística. [Online]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología(ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). Revista Española de Cardiología.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. Quinta ed. Londres: Elsevier; 2003.
6. Novartis. [Online]. Disponible en: <https://www.novartis.es/>.
7. Segovia J. Fundación Española del Corazón. [Online]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/insuficiencia-cardiaca.html>.
8. Salomone ÓA. Los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca: mejorando el diagnóstico y el manejo del síndrome. Revista Española de Cardiología. 2002; 55(1): p. 4-6.
9. Bonet LA, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. Revista Española de Cardiología. 2006; 6(Supl.F DOI: 10.1157/13091622): p. 15-26.
10. Bayes-Genis A, Lupón J. Neprilisina: indicaciones, expectativas y retos. Revista Española de Cardiología. 2016; 69(7).
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-ENTRESTO/V1/27102016. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Departamento de medicamentos de uso humano.

12. 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. *European Society of Cardiology*. 2016; 18(9): p. 1193-1202.
13. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 5(7): p. 471-482.
14. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Noe A, Carr D, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Failure*. 2018; 5(2): p. 327-336.
15. DeVore A, Braunwald E, Morrow D, et al. Initiation of Angiotensin-Neprilysin Inhibition after Acute Decompensated Heart Failure: Results of the Open-Label Extension of the PIONEER-HF Trial. *American College of Cardiology*. 2019.
16. Cerezo AS. Manejo práctico de sacubitrilo-valsartán en la consulta del cardiólogo. *Sociedad Española de Cardiología*. 2018.
17. Alonso VB. Papel de sacubitrilo-valsartán en el paciente ambulatorio. *Sociedad Española de Cardiología*. 2018.
18. East Hanover NJ. Los recientes datos presentados de Novartis avalan aún más el inicio de Entresto en el hospital y como terapia de primera elección para la insuficiencia cardíaca sistólica en pacientes estabilizados. *Novartis*. 2019.