

Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Evidencias del sacubitrilo-valsartán en pacientes con diagnóstico reciente de insuficiencia cardiaca

Manuel Martínez-Sellés

Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, Universidad Europea, Universidad Complutense, Madrid, España

Palabras clave:

Sacubitrilo-valsartán
Insuficiencia cardiaca
Diagnóstico

RESUMEN

Nuevos datos avalan el uso de sacubitrilo-valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) *de novo* con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida. La mayoría de estos pacientes no reciben en su tratamiento habitual inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II (IECA/ARA-II). Aunque los datos sobre la utilidad de sacubitrilo-valsartán en pacientes con IC *de novo*, son más escasos que en pacientes con IC crónica, existe más información de su uso en IC *de novo* que de otros fármacos que usamos en el tratamiento de la IC, como IECA/ARA II. De hecho, datos recientes avalan su uso en pacientes IC *de novo*, en particular en aquellos que están ingresados. El beneficio del sacubitrilo-valsartán respecto a enalapril es similar en los pacientes con IC *de novo* y en los pacientes con antecedente de IC, por lo que el primer ingreso hospitalario por IC con fracción de eyección reducida es un buen momento para iniciar sacubitrilo-valsartán. Aunque la información sobre el uso de antagonistas de receptores de la neprilisina en pacientes ambulatorios con IC *de novo* es más escasa, los datos sugieren que también se podrían iniciar en este ámbito.

Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado «Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca», que ha sido patrocinado por Novartis.

The evidence on sacubitril-valsartan use in patients with a recent diagnosis of heart failure

ABSTRACT

New data confirm the usefulness of sacubitril-valsartan in patients with *de novo* heart failure (HF) with a reduced left ventricular ejection fraction. Most of these patients do not receive regular treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin-II receptor blockers (ARBs). Although fewer data are available on the usefulness of sacubitril-valsartan in patients with *de novo* HF than in those with chronic HF, more is known about its use in patients with *de novo* HF than about the use of other HF drugs, such as ACE inhibitors and ARBs, in these patients. In fact, recent reports support giving sacubitril-valsartan to patients with *de novo* HF, particularly to those admitted to hospital. Sacubitril-valsartan has similar benefits to enalapril in both patients with *de novo* HF and those with a history of HF. Consequently, the initial hospital admission for HF with a reduced ejection fraction is a good time to start sacubitril-valsartan. Although information on the use of neprilysin inhibitors in ambulatory patients with *de novo* HF is scarcer, the data suggest these drugs could also be started in this setting.

Supplement information: this article is part of a supplement entitled "Questions on a new era for heart failure treatment" which is sponsored by Novartis

Keywords:

Sacubitril-valsartan
Heart failure
Diagnosis

TERMINOLOGÍA

Antes de entrar en la evidencia sobre sacubitrilo-valsartán en pacientes con diagnóstico reciente de insuficiencia cardiaca (IC), creemos que es conveniente realizar una pequeña aclaración terminológica. En primer lugar, esclarecer que todo lo que se comenta más adelante se refiere a pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida. En segundo lugar, creemos que es importante diferenciar 2 términos que a veces se utilizan, en este ámbito, de

manera intercambiable, *de novo* y sin tratamiento previo en inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II). Su significado no es el mismo, pese a que en la mayoría de los pacientes puedan coincidir ambas situaciones. Como se detalla en la tabla 1, IC *de novo* se refiere a pacientes sin antecedentes de IC que se presenta con esta afección,

Tabla 1

Diferencia entre los términos insuficiencia cardiaca (IC) *de novo* y paciente sin tratamiento previo a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)

IC <i>de novo</i>	Sin antecedentes de IC
Sin previo IECA/ARA-II (pacientes <i>naïve</i>)	Sin tratamiento previo con IECA/ARA-II

Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid, España.
Correo electrónico: mmselles@secardiologia.es (M. Martínez-Sellés).

Abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 IC: insuficiencia cardiaca
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

tanto los ambulatorios como los que acuden por primera vez al hospital por síntomas de IC. Es cierto que la mayoría de estos pacientes no reciben en su tratamiento habitual IECA/ARA-II, pero también es cierto que pueden estar recibiendo estos fármacos debido a, por ejemplo, un antecedente de hipertensión arterial o diabetes. Por otro lado, los pacientes sin tratamiento previo con IECA/ARA-II son pacientes que no están recibiendo este tratamiento, independientemente de que tengan antecedentes de IC o no. Algunos pacientes con IC previa pueden no estar recibiendo esta medicación por ausencia de indicación clara (p. ej., pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal), por contraindicación/intolerancia, por recibir sacubitrilo-valsartán o por motivos no aclarados. Además, aquí se puede distinguir entre los pacientes que nunca han tomado IECA/ARA II y los que los tomaron en el pasado y no los reciben actualmente. En aras de simplificar esta distinción, en este artículo solo se distingue entre IC *de novo* y pacientes que en el momento actual no han tomado tratamiento previo con IECA/ARA-II.

LA IMPORTANCIA DE LA IC DE NOVO

La IC *de novo* está, en general, poco estudiada; la mayoría de los datos disponibles provienen de series hospitalarias¹⁻³ y muestran que: a) estos pacientes muestran un mal pronóstico a largo plazo, aunque mejor que el de los enfermos con IC crónica descompensada, y b) casi la mitad de los ingresos por IC se deben a IC *de novo*. Este último dato es particularmente relevante si se tiene en cuenta que los ingresos por IC son la primera causa de hospitalización de los ancianos y, además, constituyen el principal determinante del enorme gasto de asistencia sanitaria asociado a la IC⁴. Por ello la IC aguda tiene mucha importancia clínica pero también económica, y aunque lo más frecuente es que sea consecuencia de una descompensación de una IC crónica previamente conocida, muchos ingresos se deben a primeros episodios (*de novo*).

DATOS SOBRE LA IC DE NOVO

Aunque los datos sobre la utilidad de sacubitrilo-valsartán en pacientes con IC *de novo* son más escasos que en pacientes con IC crónica, existe más información de su uso en IC *de novo* que de otros fármacos que usamos en el tratamiento de la IC, como los IECA y ARA-II^{5,6}. Por poner un ejemplo, no hay ensayos clínicos que valoren el uso hospitalario de IECA/ARA-II respecto a placebo. De hecho, se da la paradoja de que la mayor información respecto al uso de IECA en pacientes con IC aguda descompensada provenga precisamente del ensayo PIONEER-HF⁷.

USO DE SACUBITRILLO-VALSARTÁN EN PACIENTES AMBULATORIOS CON IC DE NOVO

El uso de sacubitrilo-valsartán en pacientes ambulatorios con IC *de novo* se ha descrito en registros de práctica clínica⁸⁻¹¹. En cuanto a ensayos clínicos, el estudio TITRATION¹² incluyó a 498 pacientes, la mayoría (442) ambulatorios. En este ensayo no incluyeron a pacientes con IC *de novo*, pero sí se permitió la inclusión de pacientes sin tratamiento previo, que representaron un 7% de la población del estudio. No se dispone de información sobre si este 7% eran pacien-

tes ingresados o ambulatorios y, lógicamente, es un número muy escaso para extraer conclusiones definitivas. En cualquier caso, la tasa de eventos adversos en el TITRATION fue baja y similar entre los pacientes con tratamiento previo con IECA/ARA-II y en aquellos que no habían tenido tratamiento previo estos fármacos. En el estudio de fase IV PROVE-HF¹³, recientemente publicado, un 10% de los pacientes (n = 78) tenían IC de reciente comienzo (diagnosticada en los dos meses previos) y el beneficio en el remodelado en estos pacientes y en aquellos que no habían recibido tratamiento previo IECA/ARA-II fue similar o incluso superior al del resto de los participantes en el estudio.

USO DE SACUBITRILLO-VALSARTÁN EN PACIENTES INGRESADOS CON IC DE NOVO

Recientemente se ha publicado el subanálisis de los pacientes con IC *de novo* incluidos en el ensayo clínico TRANSITION¹⁴. Este ensayo ha incluido el mayor número de pacientes ingresados en los que se ha estudiado el uso de sacubitrilo-valsartán (991) y comparaba el inicio hospitalario de sacubitrilo-valsartán con el inicio ambulatorio. En este subanálisis se comparó el uso de sacubitrilo-valsartán en pacientes con IC *de novo* (n = 286) con aquellos que tenía historia previa de IC (n = 705). Los pacientes con IC *de novo* alcanzaron con más frecuencia la dosis objetivo en la semana 10 y tuvieron menos eventos adversos graves e interrupciones permanentes del tratamiento que los pacientes que tenían historia previa de IC. Además, los pacientes con IC *de novo* también mostraron disminuciones más rápidas y mayores en los niveles de péptido natriurético tipo B N-terminal y de tropoina-T de alta sensibilidad. Por último, los pacientes con IC *de novo* tuvieron menos reingresos en comparación con los que tenían IC previa. Todos estos datos apuntan a que estos pacientes con IC *de novo* se benefician de forma particular del inicio de sacubitrilo-valsartán. Además, el ambiente hospitalario es particularmente adecuado para iniciar tratamientos para la IC⁵. De hecho, el inicio de tratamientos farmacológicos a largo plazo durante la hospitalización por un evento agudo, en lugar de comenzar el tratamiento después del alta, puede mejorar la adherencia terapéutica¹⁵. Se cree que el inicio del tratamiento mientras los pacientes están ingresados mejora la adherencia porque estos y sus cuidadores están más centrados en el riesgo de eventos cardíacos¹⁶, y este momento concreto puede aprovecharse para fidelizar al paciente en el uso de terapias crónicas¹⁷. Los posibles beneficios de iniciar un tratamiento farmacológico en el hospital respecto a esperar a hacerlo después del alta se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Posibles beneficios de iniciar un tratamiento farmacológico en el hospital respecto a esperar a hacerlo después del alta

Dependientes del paciente	Dependientes de los profesionales
Mejora de la adherencia	Mejores control y monitorización
Aumento de confianza	Detección precoz de eventos adversos
Más tiempo para preguntar dudas	Inclusión en receta electrónica
Mayor conciencia del riesgo	Mejor detección de interacciones

El ensayo PIONEER-HF⁷ estudió a 881 pacientes, 440 aleatorizados a sacubitrilo-valsartán (el 32% *de novo*, el 47% sin tratamiento previo). Es el único ensayo clínico que compara sacubitrilo-valsartán con IECA e incluye a pacientes con IC *de novo*. La mediana de ingreso fue de 5,2 días. El PIONEER-HF demostró el beneficio del sacubitrilo-valsartán respecto al enalapril no solo en lo que respecta a las cifras de fracción NT del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), sino también en el objetivo combinado de muerte, reingreso por IC, implante de asistencia ventricular y trasplante cardíaco. Este beneficio fue similar en los pacientes con IC *de novo* y los pacientes con antecedente de IC, y entre aquellos que eran sin tratamiento previo a los IECA/ARA-II y los

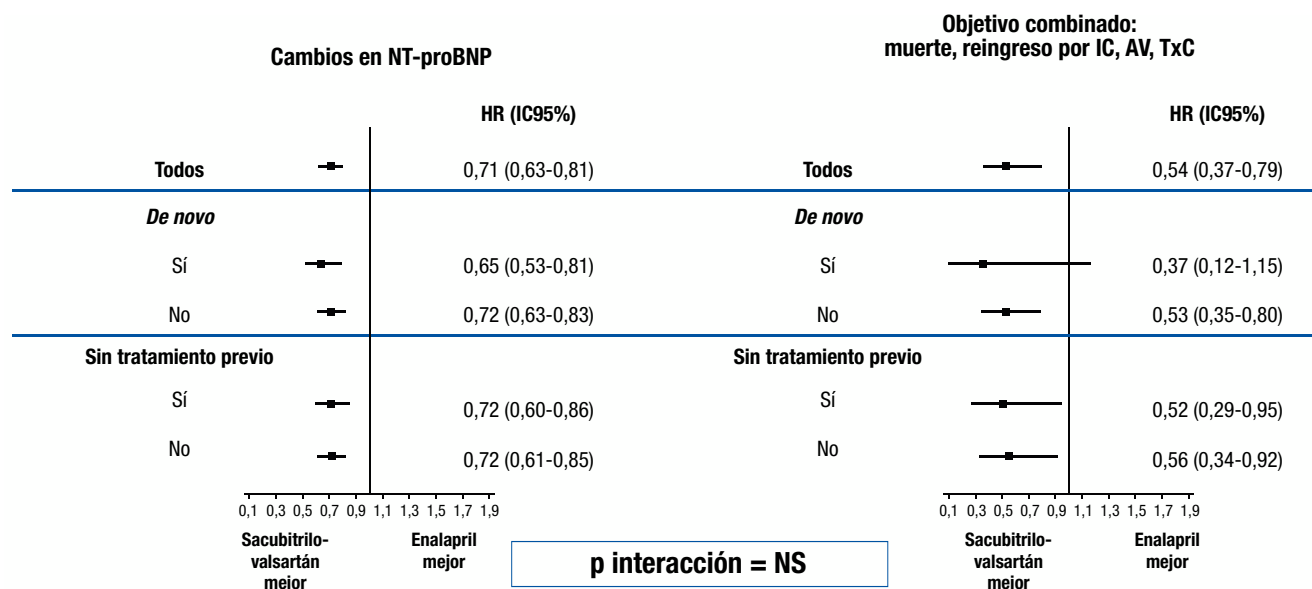


Figura 1. Beneficio con sacubitrilo-valsartán respecto al enalapril en el ensayo clínico PIONEER-HF en función de: a) insuficiencia cardiaca *de novo*; b) sin tratamiento previo con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina II. AV: asistencia ventricular; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NS: no significativo; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; Tx: trasplante cardíaco. Figura original que usa datos de Velázquez et al.³

que ya usaban estos fármacos. De hecho, y aunque no hubo diferencias significativas, el beneficio del sacubitrilo-valsartán respecto al enalapril, en lo que respecta al objetivo combinado, fue incluso superior en los pacientes *de novo* y sin tratamiento previo que en aquellos con antecedente de IC o uso previo de IECA/ARA-II respectivamente (figura 1). También respecto a las cifras de NT-proBNP el beneficio fue similar y, aunque no hubo diferencias significativas, fue incluso superior en los pacientes *de novo* que en aquellos con antecedente de IC.

En conclusión, tenemos evidencia reciente sobre un beneficio de sacubitrilo-valsartán respecto a IECAs en pacientes ingresados con IC *de novo*. Aunque no disponemos de datos de ensayos clínicos aleatorizados que comparen el uso de antagonistas de receptores de la nprilina con IECAs en pacientes ambulatorios con IC *de novo*, los datos sugieren fuertemente que sacubitrilo-valsartán es beneficioso también en este ámbito.

CONFLICTO DE INTERESES

M. Martínez-Sellés declara que ha recibido honorarios por testimonio de experto de Novartis, honorarios por ponencias de Novartis, honorarios por manuscritos de Novartis y honorarios por presentaciones educativas de Novartis y Rovi.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Controversias para una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca», que ha sido patrocinado por Novartis.

BIBLIOGRAFÍA

- Choi KH, Lee GY, Choi JO, et al. Outcomes of *de novo* and acute decompensated heart failure patients according to ejection fraction. *Heart*. 2018;104:525-532.
- Vicent L, Cinca J, Vazquez-García R, et al. Discharge treatment with ACE inhibitor/ARB after a heart failure hospitalization is associated with a better prognosis irrespectively of left ventricular ejection fraction. *Intern Med J*. 2019 Mar 19. doi: 10.1111/imj.14289 [Epub ahead of print].

- Senni M, Gavazzi A, Oliva F, et al.; IN HF Outcome Investigators. In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (*de novo* vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. *Int J Cardiol*. 2014;173:163-169.
- Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Insuficiencia cardiaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:245-248.
- Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. *JACC Heart Fail*. 2019;7:1-12.
- Fermann CJ, Collins SP. Initial management of patients with acute heart failure. *Heart Fail Clin*. 2013;9:291-301.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al.; PIONEER-HF investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-548.
- Vicent L, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, et al. Clinical profile of a nonselected population treated with sacubitril/valsartan is different from PARADIGM-HF trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72:112-116.
- Vicent L, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, et al. Sacubitril/valsartan in daily clinical practice: data from a prospective registry. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;73:118-124.
- López-Azor JC, Vicent L, Valero-Masa MJ, et al. Safety of sacubitril/valsartan initiated during hospitalization: data from a non-selected cohort. *ESC Heart Fail*. 2019 Nov 8. doi: 10.1002/ehf2.12527. [Epub ahead of print]
- Díez-Villanueva P, Vicent L, de la Cuerda F, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure and reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan. *Cardiology* 2020 (in press)
- Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1193-202.
- Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al.; PROVE-HF Investigators. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA*. 2019; 2:1-11. [Epub ahead of print]
- Senni M, Wachter R, Witte KK, et al.; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (*de novo*) heart failure: a subgroup analysis of the TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019 Dec 9. doi: 10.1002/ehf.1670. [Epub ahead of print].
- Aronow HD, Novaro GM, Lauer MS, et al. In-hospital initiation of lipid-lowering therapy after coronary intervention as a predictor of long-term utilization: a propensity analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:2576-2582
- Fonarow GC. In-hospital initiation of statins: taking advantage of the 'teachable moment'. *Cleve Clin J Med*. 2003;70:504-506.
- Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86:304-14.