

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

## Hospitalización: el momento más vulnerable

Domingo A. Pascual-Figal<sup>a,b,c,\*</sup> y Jose María Fernández-Rodríguez<sup>d</sup><sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, España<sup>b</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España<sup>c</sup>CIBERCV, Madrid, España<sup>d</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea, Asturias, España

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Hospitalización

Aguda

Sacubitrilo-valsartán

Vulnerable

## RESUMEN

La hospitalización por IC forma parte de la historia natural de la enfermedad e identifica un agravamiento, incluso en la primera hospitalización, con mayor riesgo de muerte y nuevas rehospitalizaciones tras el alta. Para abordar esta vulnerabilidad, resulta fundamental actuar sobre la transición del paciente antes y después del alta, integrando medidas organizativas y la mejora del tratamiento capaz de modificar la enfermedad. Los estudios PIONEER y TRANSITION han demostrado que el sacubitrilo-valsartán puede iniciarse durante la hospitalización, se tolera y es seguro, y su administración precoz mejora marcadores pronósticos y reduce el riesgo de rehospitalización respecto a enalapril. Este beneficio se extiende a pacientes con IC *de novo* y sin tratamiento previo a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Por lo tanto, se dispone de nuevas oportunidades en el tratamiento de estos pacientes, cuya implementación es necesaria para reducir la vulnerabilidad asociada con la hospitalización y frenar la progresión de la enfermedad.

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.

## Hospitalization: the most vulnerable time

## ABSTRACT

Hospitalization for heart failure is part of the natural history of the disease and indicates a deterioration. Even the first hospitalization is associated with an increased risk of death and of repeat hospitalization after discharge. During this period of vulnerability, it is essential that transitional care is carefully managed both before and after discharge: organizational measures should be coordinated and treatment that can modify the disease course should be boosted. The PIONEER and TRANSITION studies demonstrated that sacubitril-valsartan can be started during hospitalization, that it is well tolerated and safe, and that its early administration improves prognostic markers and reduces the risk of rehospitalization compared with enalapril. These benefits extend to patients with *de novo* heart failure and to those who have not previously received angiotensin-converting enzyme inhibitors. Consequently, there are new opportunities for providing these patients with the treatment needed to reduce the risks associated with hospitalization and to slow disease progression.

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:

Heart failure

Hospitalization

Acute care

Sacubitril-valsartan

Vulnerable period

## LA HOSPITALIZACIÓN EN LA HISTORIA NATURAL DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La hospitalización representa uno de los eventos más importantes en la insuficiencia cardiaca (IC), por su prevalencia, su incidencia creciente y su repercusión sanitaria<sup>1</sup>. La hospitalización por IC forma parte de la historia natural de la enfermedad e identifica su progresión. La IC es una enfermedad crónica que pasa por diferentes fases, entre las que la hospitalización probablemente sea la más relevante. Al paciente con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (< 40%) (IC-FEr) se lo puede encontrar en la consulta ambulatoria, pero ese mismo paciente se descompensará en algún

momento y se lo encontrará hospitalizado. De hecho, el 83% de los pacientes son hospitalizados al menos una vez tras el diagnóstico en los 5 años siguientes, y el 43% lo serán 2 o más veces<sup>2</sup>.

La hospitalización se puede producir al inicio de la historia de la enfermedad, y así sería un paciente que se presenta con una IC *de novo*, o puede suceder en el trascurso de la enfermedad como una primera hospitalización o como hospitalizaciones repetidas. La primera hospitalización no suele ser un acontecimiento benigno pues, además de ser un evento sintomático para el paciente en el trascurso de la IC, es un marcador de progresión de la enfermedad e identifica un peor pronóstico. En la historia natural de la enfermedad, tras su primera hospitalización el paciente entra en un periodo de vulnerabilidad, con un elevado riesgo de reingreso, y posteriormente en una meseta de falsa estabilidad, que terminará en un periodo final de la enfermedad en el que el fallecimiento va precedido de hospitalizaciones recurrentes<sup>3,4</sup>. Diferentes registros han objetivado que, tras la primera hospitalización por IC, la supervivencia a los 5 años es de tan

\*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Universidad de Murcia, LAIB-despacho 2.52, Avda. Buenavista s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España.  
Correo electrónico: dpascual@um.es (D. Pascual-Figal).

**Abreviaturas**

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II  
 FER: fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida  
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
 IC: insuficiencia cardiaca  
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina  
 NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral

solo el 40%<sup>4-6</sup>. El pronóstico empeora para pacientes con más de una hospitalización, de modo que a más hospitalizaciones peor pronóstico<sup>4,5</sup>.

Por lo tanto, la hospitalización es un marcador de riesgo, pero también una oportunidad que no deberíamos perder. La propia guía recomienda optimizar el tratamiento en el hospital con tratamientos de los que se haya demostrado que cambian la evolución de la enfermedad<sup>7</sup>. Los datos de los registros muestran que suele hacerse, aunque no lo suficiente<sup>8</sup>. La supervivencia en los últimos 10 años ha mejorado lentamente, lo que se puede atribuir a la incorporación progresiva de los tratamientos basados en la evidencia para pacientes con IC-FER<sup>6</sup>. Sin embargo, esta mejora ha sido insuficiente y el motivo es doble: por un lado, la lenta incorporación de estos tratamientos; en segundo lugar, la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos capaces de cambiar la evolución de la enfermedad.

**LA HOSPITALIZACION Y SU TRANSICIÓN COMO MOMENTO VULNERABLE**

La descompensación aguda del paciente con IC crónica se asocia con una serie de alteraciones hemodinámicas y neuroendocrinas que dan lugar a lesiones de órganos diana e inestabilidad clínica, con lo cual aumenta el riesgo de deterioro funcional y fallecimiento<sup>9</sup>. Así, los pacientes hospitalizados por IC presentan un riesgo aumentado tanto de mortalidad por cualquier causa (hasta 2,5 veces) como de mortalidad cardiovascular (hasta casi 3 veces) en comparación con los pacientes sin hospitalización por IC<sup>10</sup>. Por otro lado, las primeras semanas tras el alta representan un momento crítico para el paciente con IC, dado que en los primeros 15 días se acumula la mayoría de los reingresos por IC<sup>11,12</sup>. Todo ello pone de manifiesto la situación de máxima vulnerabilidad en la que se encuentra el paciente con IC durante el ingreso hospitalario y en el periodo posterior al alta. De aquí surge el concepto de transición. La transición en un paciente hospitalizado por IC descompensada (o aguda) hace referencia al proceso asistencial organizado cuyo objetivo es evitar nuevas hospitalizaciones y ralentizar la progresión de la enfermedad. La transición comienza durante la hospitalización, una vez que se logra la estabilidad hemodinámica y el paciente no precisa fármacos intravenosos, y continúa tras el alta por un tiempo que varía de un individuo a otro y será de al menos 30 días. Recientemente, la Sociedad Española de Cardiología ha reconocido la trascendencia de este proceso con la publicación de un Decálogo y una infografía resumen (figura 1)<sup>13</sup>.

La transición debe ser considerada por todos como una oportunidad para facilitar al paciente un proceso compartido en el que se aborden los diferentes aspectos de la enfermedad, y entre ellos la optimiza-



\*Si está disponible en el centro.  
 AP: atención primaria; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralcorticoides; BNP: péptido natriurético tipo B; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; lpm: latidos por minuto; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B; PA: presión arterial.

Figura 1. Recomendaciones en la transición del paciente hospitalizado por insuficiencia cardiaca.

ción del tratamiento farmacológico que modifica la historia natural de la enfermedad. En este sentido, las recomendaciones de la guía de la *European Society of Cardiology* (ESC 2016) refleja que se deben llevar a cabo todas las medidas posibles para: disminuir los reingresos, mejorar la calidad de vida del paciente, disminuir los síntomas y el deterioro de la capacidad funcional, y reducir la mortalidad<sup>7</sup>.

### SACUBITRILLO-VALSARTÁN EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

La inhibición de la neprililina combinada con el antagonismo del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA-II) representa una oportunidad única para el paciente hospitalizado. El estudio PARADIGM ya lo señalaba, dada la superioridad del sacubitrilo-valsartán frente al enalapril, tanto en mortalidad como en hospitalizaciones<sup>14</sup>. En este estudio, los pacientes que recibieron sacubitrilo-valsartán, frente a enalapril, tuvieron menos hospitalizaciones por IC de forma precoz, 30 días, así como menos rehospitalizaciones en el seguimiento, de manera significativa y precozmente, a 30 y 60 días<sup>15-17</sup>. Por lo tanto, un efecto protector precoz y consistente frente a la inestabilidad que subyace a las descompensaciones, que también se mostraba en el hecho de que sacubitrilo-valsartán, frente a enalapril, también redujo la incidencia de empeoramientos ambulatoria y de que, en caso de hospitalización, la gravedad fue menor<sup>16-18</sup>.

A pesar de la relevancia clínica de la hospitalización por IC, hay escasa evidencia científica acerca del impacto de los tratamientos que modifican la enfermedad en esta situación clínica<sup>19,20</sup>. Además, tras la publicación del PARADIGM, tampoco existía evidencia sobre el inicio de sacubitrilo-valsartán durante la hospitalización por IC. Para abordar todo ello, se realizaron los estudios PIONEER y TRANSITION, de los que a continuación se trata de forma complementaria<sup>21,22</sup>.

### PIONEER Y TRANSITION: DISEÑO COMPLEMENTARIO

La eficacia y la tolerabilidad del sacubitrilo-valsartán en el paciente hospitalizado se evaluaron en estos 2 estudios recientemente publicados. Ambos evaluaron a pacientes con FEr y hospitalizados por IC descompensada, independientemente de si el diagnóstico era *de novo* (sin diagnóstico previo de IC) y de si los pacientes eran sin tratamiento previo (no recibían inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o ARA-II). En ninguno de los estudios hubo un periodo inicial de *run in* en el que comprobar la tolerancia previa a ambos fármacos como sí lo tuvo el PARADIGM. Por lo tanto, todos estos aspectos añaden información sobre el conocimiento previo en PARADIGM<sup>14,19,20</sup>.

Por otro lado, existen diferencias significativas entre ambos estudios (tabla 1). El PIONEER comparó sacubitrilo-valsartán frente a enalapril, administrados precozmente (mediana, 68 h desde el ingreso), y el paciente podía estar recibiendo diuréticos intravenosos. El TRANSITION comparó el inicio de sacubitrilo-valsartán antes del alta (mediana, 7 días desde el ingreso), con el paciente ya sin diuréticos intravenosos durante al menos 24 h, frente al inicio después del alta<sup>19,22</sup>.

Los objetivos también fueron distintos. El PIONEER evaluó la reducción de fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) a las 8 semanas, y secundariamente los eventos clínicos. El TRANSITION evaluó la probabilidad de alcanzar la dosis objetivo (200 mg/12 h) a las 10 semanas, entre el inicio antes y después del alta. Por otro lado, otra diferencia relevante es que el PIONEER es un estudio ciego, con titulación basada en cifras de presión arterial, mientras el TRANSITION fue abierto y la titulación se realizó a criterio del investigador basado en las recomendaciones de uso<sup>19,20</sup>.

### PIONEER Y TRANSITION: POBLACIONES

Ambos estudios incluyeron a pacientes *de novo* y sin tratamiento previo para IECA o ARA-II, hasta ahora no estudiados pues el PARADIGM no los incluyó. La principal diferencia en cuanto a poblaciones entre ambos estudios radica en la presencia de mayor edad, cardio-

patía isquémica y comorbilidad en los pacientes del TRANSITION. Por otro lado, la diferencia de criterios de inclusión hizo que el PIONEER incluyera a los pacientes más precozmente, y con ello en peor clase funcional, con cifras de presión arterial más bajas y mayores concentraciones de NT-proBNP<sup>21,22</sup>.

### PIONEER Y TRANSITION: EFECTO EN NT-proBNP Y TROPONINAS

La respuesta de NT-proBNP fue el evento primario del estudio PIONEER. A la semana de la aleatorización, los pacientes que recibieron sacubitrilo-valsartán presentaron un descenso de NT-proBNP significativamente mayor que los pacientes que recibían enalapril, y esta diferencia se mantuvo a las 8 semanas<sup>21</sup>. Esto supuso que la reducción del NT-proBNP fuera un 29% mayor con sacubitrilo-valsartán que con enalapril ( $p < 0,001$ ). Esta respuesta precoz y rápida del NT-proBNP reflejaría una mejoría fisiopatológica, tanto hemodinámica como del estado del cardiomiocito, con menor estrés y, por tanto, menor producción de NT-proBNP. El TRANSITION, en su análisis de biomarcadores, también encontró una reducción significativa del NT-proBNP, que fue tan precoz como para ser ya significativa en el momento del alta hospitalaria<sup>23</sup>. Los pacientes que recibieron sacubitrilo-valsartán antes del alta presentaron un descenso del 28% de NT-proBNP al alta, frente a solo el 3% de reducción en aquellos que estaban con tratamiento estándar por pertenecer al grupo de inicio tras el alta ( $p < 0,001$ ).

Además del efecto en NT-proBNP, la reducción de las troponinas es también relevante porque refleja el impacto en el miocardio, pues se reduce el daño de los cardiomiocitos. Así, en el PIONEER, a las 8 semanas los pacientes que recibían sacubitrilo-valsartán redujeron un 15% las concentraciones de troponina respecto a aquellos con enalapril ( $p < 0,001$ )<sup>21</sup>. De la misma forma, en el TRANSITION su inicio antes o después del alta se asoció con una reducción de las troponinas circulantes<sup>23</sup>. La reducción, tanto de NT-proBNP como de troponinas, fue aún mayor en pacientes *de novo*, en los que sacubitrilo-valsartán frente a enalapril se asoció a una mayor mejora de estos biomarcadores<sup>24,25</sup>.

### PIONEER Y TRANSITION: MEJORA DEL PRONÓSTICO TRAS EL ALTA

El resultado más relevante del PIONEER fue la reducción de eventos adversos a las 8 semanas del inicio dentro del hospital de sacubitrilo-valsartán. Considerando muerte, rehospitalización por IC, trasplante o asistencia, un 16,8% de los pacientes tuvieron alguno de estos eventos en el grupo de enalapril, frente al 9,3% en el grupo de sacubitrilo-valsartán<sup>21</sup>. Esto supuso una reducción del 46% (intervalo de confianza del 95%, 21%-63%;  $p = 0,001$ ) del riesgo de eventos adversos, y un número de pacientes que es necesario tratar de solo 13 pacientes para evitar 1 evento, tan pronto como a las 8 semanas. La mayoría de estos eventos fueron hospitalizaciones durante ese periodo vulnerable tras el alta, que supusieron el 13,8% de los pacientes con enalapril y el 8,0% con sacubitrilo-valsartán (el 44% de reducción de riesgo;  $p = 0,005$ ). Estos resultados son muy relevantes, pues el PIONEER es el primer ensayo clínico en pacientes hospitalizados por IC-FEr que demuestra la superioridad clínica y precoz de un tratamiento frente a otro: sacubitrilo-valsartán frente a enalapril. Hasta ahora, ningún fármaco se había demostrado superior a otros en este contexto. Esta superioridad estuvo presente tanto en pacientes con IC previa, como en pacientes *de novo*<sup>24</sup>.

### PIONEER Y TRANSITION: TOLERANCIA Y SEGURIDAD EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

En ambos estudios se valoró la tolerancia al fármaco, pero en el TRANSITION este fue el objetivo principal. Dado que el PARADIGM solo incluyó a pacientes ambulatorios, el TRANSITION se diseñó para conocer si la tolerancia al fármaco era similar iniciándolo dentro del hospital antes del alta o después de esta<sup>19</sup>. La conclusión principal

**Tabla 1**  
Características comparadas de los estudios PIONEER y TRANSITION

	PIONEER	TRANSITION
Diseño	Ciego Sacubitrilo-valsartán frente a enalapril Sin periodo de <i>run-in</i>	Abierto Sacubitrilo-valsartán, pre-alta frente a post-alta Sin periodo de <i>run-in</i>
Población	Con IC hospitalizada FEVI < 40%	Con IC hospitalizada FEVI < 40%
IC de novo	53%	29%
sin tratamiento previo para IECA o ARA-II	34%	24%
Edad, media	61 años	67 años
FEVI, media	24%	29%
Inicio		
Inotrópicos i.v.	Sí, suspendidos 24 h	No permitidos
Vasodilatadores i.v.	Sí, suspendidos 6 h	Sí, suspendidos 24 h
Diuréticos i.v.	Sí, sin aumento de dosis las últimas 6 h	No las últimas 24 h
Tiempo inicio-ingreso	Mediana, 68 [48-98] h	Pre-alta: mediana, 7 días Post-alta: mediana, 10 días
Presión arterial sistólica	≥ 100 mmHg en las 6 h previas, y sin hipotensión sintomática	≥ 110 mmHg en las 6 h previas
NYHA III/IV al inicio	73%	35%
Optimización		
Dosis de inicio	Si ≥ 100 mmHg: 50 mg/12 h Si ≥ 120 mmHg: 100 mg/12 h	50 o 100 mg/12 h a criterio del investigador
1.º aumento de dosis	A los 7 días, si ≥ 110 mmHg	Según investigador y tolerancia
2.º aumento de dosis	Cada 2 semanas si ≥ 100 mmHg	Según investigador y tolerancia
Resultados		
Tiempo de estudio	8 semanas	10 semanas
Resultado principal	Sacubitrilo-valsartán frente a enalapril reduce un 46% la concentración de NT-proBNP y en un 44% la tasa de rehospitalización por IC	Sacubitrilo-valsartán iniciado antes del alta presenta tolerancia similar al inicio tras el alta
Dosis 200 mg/12 h	55%	El 45 y el 50% respectivamente

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; i.v.: intravenoso; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral.

del estudio es que fue similar, y en cerca del 50% de los pacientes se alcanzó la dosis objetivo de 200 mg/12 h<sup>22</sup>: el 45% antes del alta y el 51% después del alta. En este estudio la pauta de optimización fue dirigida por los investigadores de forma abierta, y esto explicaría una baja tasa de retiradas permanentes del fármaco (en torno al 7%). El PIONEER, aunque no era el objetivo de su diseño, también valoró la tolerancia y la seguridad. A pesar de que el inicio de sacubitrilo-valsartán fue más precoz en el PIONEER (mediana, 2-3 días, frente a los 7 días del brazo pre-alta en el TRANSITION), incluyendo a pacientes aún con diuréticos intravenosos, la tolerancia fue también buena. De hecho, el 55% alcanzó las dosis objetivo en el PIONEER, con una tasa de abandono permanente del 11%<sup>21</sup>. Esta buena tolerancia al inicio del fármaco dentro del hospital se demuestra también por la baja tasa general de hipotensión en el TRANSITION, del 12,3%, y un poco mayor en el PIONEER, del 18%, como consecuencia de iniciarlo más precozmente y aceptando a pacientes con presión arterial sistólica ≥ 100 mmHg<sup>21,22</sup>. Sin embargo, un hecho muy relevante es que la tasa de hipotensión fue igual con sacubitrilo-valsartán que con enalapril (el 18,1 frente al 18,0%), lo que demuestra que el fármaco no tiene diferencias en manejo o seguridad respecto a enalapril, pero sí que conlleva una reducción significativa del NT-proBNP y del riesgo de hospitalizaciones respecto a enalapril<sup>21</sup>. Además, no son esperables hipotensiones graves, como lo demuestra que estas fueron un 0,4-0,8% en el TRANSITION<sup>22</sup>. La tolerancia en cuanto a función renal e hiperpotasemia fue también buena, y sin diferencias respecto a enalapril ni por el inicio antes o después del alta.

### PIONEER Y TRANSITION: PACIENTES DE NOVO Y SIN TRATAMIENTO PREVIO

El PARADIGM incluyó a pacientes con diagnóstico de IC establecido que ya estaban recibiendo un IECA o ARA-II con anterioridad. Por lo tanto, una de las fortalezas del PIONEER y el TRANSITION fue la inclusión de pacientes cuya IC se presentaba en la hospitalización (*de novo*), así como de pacientes que no estaban recibiendo IECA o ARA-II (sin tratamiento previo)<sup>21,22</sup>. Los pacientes con IC *de novo* fueron el 53% en el PIONEER y el 29% en el TRANSITION. Los pacientes sin tratamiento previo fueron el 34% en el PIONEER y el 24% en el TRANSITION. Por lo tanto, estos estudios abarcaron todo el espectro de pacientes y mostraron que el beneficio en términos de reducción de NT-proBNP y rehospitalizaciones fue similar en estos pacientes que en el resto<sup>21</sup>. Además, la tolerancia y la seguridad fueron similares en el PIONEER, pero en el TRANSITION fueron incluso mejores para los pacientes *de novo*, pues esta característica fue un predictor independiente de alcanzar la dosis objetivo de 200 mg/12 h<sup>22</sup>.

### IMPLICACIONES DEL PIONEER Y EL TRANSITION

#### Implicaciones en evidencia científica

El PIONEER y el TRANSITION son estudios complementarios que amplían el beneficio y la tolerabilidad del sacubitrilo-valsartán al paciente hospitalizado con IC-Fer, pero además tienen más implica-



ciones. En la tabla 2 se expone el antes y el después de estos 2 estudios relevantes y complementarios. Por primera vez se demuestra que un tratamiento mejora el pronóstico de los pacientes hospitalizados, y además lo hace rápidamente, visible a las 8 semanas (2 meses) y con base fisiopatológica (reducción de marcadores de estrés y daño cardiaco, NT-proBNP y hsTnT). Esta mejora se consigue con un perfil de tolerabilidad favorable, sin efectos adversos significativos, y se demuestra que puede alcanzar en la mitad de pacientes la dosis máxima recomendada. Además, este beneficio se expande a pacientes *de novo* y sin tratamiento previo de IECA (o ARA-II).

### Implicaciones en práctica clínica

Los resultados del PIONEER y el TRANSITION hacen que en el momento actual sea factible y recomendable el inicio de sacubitrilo-valsartán durante la estancia en el hospital, bien siguiendo un modelo PIONEER (al inicio, cuando el paciente está mejorando, aún con diuréticos intravenosos, con PAS  $\geq$  100 mmHg), bien siguiendo un modelo TRANSITION (antes del alta, con el paciente ya mejorado, sin diuréticos intravenosos y PAS  $\geq$  110 mmHg). El inicio dentro del hospital es preferible a hacerlo después del alta pues, como demostró el PIONEER, solo así se obtiene el beneficio de una reducción precoz de las hospitalizaciones en un periodo de máxima vulnerabilidad, como son los primeros meses tras la hospitalización.

Por otro lado, la inclusión de pacientes *de novo* y sin tratamiento previo y los resultados obtenidos en estas poblaciones hacen factible iniciar el sacubitrilo-valsartán en pacientes que se presentan con IC de nueva aparición o que no hayan estado previamente en tratamiento con IECA o ARA-II.

### RECOMENDACIONES EN PRÁCTICA CLÍNICA

Atendiendo a la información ya comentada, las recomendaciones de la guía clínica y publicaciones posteriores<sup>26</sup>, y en particular al Decálogo de la Sección de IC de la Sociedad Española de Cardiología<sup>13</sup> y las recomendaciones del grupo de IC de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)<sup>27</sup>, se identifican aspectos de especial relevancia en la práctica clínica cuya valoración es crítica antes de dar el alta a pacientes con descompensación aguda de la IC.

**Identificar y controlar los factores precipitantes de la descompensación aguda de IC.** Entre las causas de descompensación puede destacarse la falta de adherencia al tratamiento farmacológico, el incumplimiento de las recomendaciones dietéticas o la toma de fármacos agravantes (antagonistas del calcio y antiinflamatorios no esteroideos principalmente) y, por supuesto, la presencia de cardiopatías (arritmias, isquemia o hipertensión arterial no controlada, entre otras) u otros procesos intercurrentes (infecciosos, anemia, etc.).

**Evaluar y mejorar las comorbilidades del paciente.** Estas determinan un peor pronóstico y se asocian con una mayor morbimortalidad. Entre las comorbilidades más comunes en el paciente con IC se encuentra la insuficiencia renal (afecta hasta un 40-60% de los pacien-

tes), la diabetes mellitus (presente en un 42% de los pacientes) y la anemia (en un 25-40% de los casos), entre otras<sup>28</sup>.

**Conseguir una adecuada descompensación del paciente es prioritario.** Un menor grado de congestión residual se asocia con menores tasas de rehospitalización y mortalidad<sup>29</sup>. Además de evaluar los signos y síntomas del paciente, no se puede olvidar herramientas como el NT-proBNP, cuya reducción al alta de al menos un 30% se asocia con mejor pronóstico, y otros ecográficos, como conseguir que la vena cava inferior sea mayor del 50% o la desaparición de las líneas B en la ecografía pulmonar<sup>30,31</sup>.

**Evaluar la FEVI.** Un parámetro fundamental en la evaluación del paciente hospitalizado es la FEVI, parámetro imprescindible para el diagnóstico de IC y el establecimiento del tratamiento farmacológico óptimo. En este sentido, los pacientes con FEVI conservada ( $\geq$  50%) no disponen a día de hoy de ningún tratamiento con el que se haya demostrado reducción de la morbimortalidad. Sin embargo, el contexto para los pacientes con FER ( $\leq$  40%) es bien distinto y el uso de fármacos que modifican la enfermedad está bien reconocido por haberse demostrado una reducción de las hospitalizaciones por IC y mortalidad: bloqueadores beta, IECA (o ARA-II), inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (sacubitrilo-valsartán) y antialdosterónicos<sup>7,32</sup>. En la zona intermedia están los pacientes con FEVI del 40-49%, que pueden estar en transición desde conservada o reducida, pero cuyas características suelen estar más cerca de la reducida y podrían también beneficiarse de los mismos fármacos (bloqueadores beta y antialdosterónicos) que la reducida, aunque estos datos provienen de subanálisis y no se dispone de estudios que hayan evaluado específicamente a esta población<sup>33</sup>.

**Optimizar el tratamiento médico.** Durante el ingreso es necesario plantear el inicio y la optimización del tratamiento modificador de la enfermedad, aquel capaz de cambiar su historia natural. En los pacientes con diagnóstico previo de IC en tratamiento con alguno de estos fármacos modificadores de la enfermedad, debe intentarse mantener el mismo fármaco, aunque la evidencia científica es escasa y mayor para los bloqueadores beta en metanálisis que muestran que su retirada se asocia con peor evolución<sup>7</sup>. Tras el ensayo PARADIGM-HF, el beneficio que se demostró con sacubitrilo-valsartán frente a enalapril ha llevado a la inclusión de esta nueva estrategia terapéutica en la guía clínica europea (ESC 2016)<sup>7</sup> y la americana (AHA/ACC 2017)<sup>32</sup>, con una posición más prioritaria en sus actualizaciones más recientes<sup>34,35</sup>. Posteriormente, como ya se ha comentado, se han llevado a cabo los estudios PIONEER-HF<sup>21</sup> y TRANSITION<sup>22</sup>, que demuestran no solo la buena tolerabilidad y la seguridad del inicio de sacubitrilo-valsartán durante la hospitalización, sino que además es más eficaz que enalapril en reducir las cifras de NT-proBNP y un 44% las rehospitalizaciones por IC. Toda esta evidencia indica que, en los pacientes hospitalizados, el sacubitrilo-valsartán permitiría optimizar el tratamiento médico en sustitución de un IECA (o ARA-II) y con ello reducir la vulnerabilidad y mejorar la historia natural de la enfermedad. Para los pacientes en que la enfermedad aparece sin diagnóstico previo, deberían iniciarse todos los fármacos modificadores de la enfermedad. En

Tabla 2

Principal evidencia científica actual de sacubitrilo-valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida

	Evidencia	Estudios
Ambulatorio	Sacubitrilo-valsartán mejora el pronóstico de pacientes con IC crónica y sintomática, que previamente han recibido un tratamiento optimizado con IECA o ARA-II	PARADIGM
Hospitalizado	Sacubitrilo-valsartán puede iniciarse de forma segura en el hospital, antes del alta, y reduce precozmente las rehospitalizaciones	PIONEER, TRANSITION
IC <i>de novo</i> y pacientes sin tratamiento previo	Su uso en estos pacientes es seguro y con similares tolerancia y beneficio que para los demás pacientes	PIONEER, TRANSITION

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

este sentido, el inicio de bloqueadores beta y antialdosterónicos queda claro y, tras los resultados del PIONEER y el TRANSITION, se dispone de la posibilidad de añadir desde el principio sacubitrilo-valsartán. No se puede obviar que el sacubitrilo-valsartán se demostró superior al enalapril, incluso en pacientes *de novo* o sin tratamiento previo para inhibidores de la angiotensina. Por lo tanto, parece lógico con base en la evidencia científica actual priorizar en la práctica clínica el uso de sacubitrilo-valsartán frente a los IECA, como reconoce el documento de actualización de la Sociedad Europea de Cardiología publicado recientemente<sup>35</sup>. Todo paciente con FEVI < 40 debería ser dado de alta con betabloqueante, antagonista del mineralocorticoide y sacubitrilo-valsartán (o un IECA o ARAII); considerando a sacubitrilo-valsartán como primera opción frente al IECA (o ARAII), dada la significativa mejoría a corto plazo de los resultados clínicos en esta población.

**Revisar la adherencia y la medicación concomitante.** Es necesario revisar la medicación concomitante que tiene el paciente y favorecer el cumplimiento terapéutico de los fármacos modificadores de la enfermedad.

**Valorar la función renal y los iones.** Los pacientes con IC en muchas ocasiones padecen enfermedad renal crónica (ERC), lo que añadido al deterioro multifactorial de la función renal del paciente con descompensación de la IC (por congestión venosa renal, bajo gasto cardiaco, presión diurética, uso de IECA o ARA-II, antialdosterónicos) hace que se deba prestar especial atención tanto a la función renal como a los iones<sup>7</sup>.

**Evaluar la presión arterial sistólica, el ritmo y la frecuencia cardiaca y la duración del QRS.** Todas estas variables determinan en gran medida la función cardiaca, por lo que su mejora individualizada debe ser un objetivo del tratamiento terapéutico. En particular, en presencia de FEr y ritmo sinusal, el objetivo de frecuencia cardiaca es < 70 lpm y para conseguirlo se dispone de bloqueadores beta y se puede añadir ivabradina. En caso de QRS  $\geq$  130 ms e IC crónica, puede considerarse de forma individualizada la terapia de resincronización, sobre todo si hay bloqueo de rama, tras comprobar la falta de respuesta al tratamiento farmacológico optimizado durante al menos 3 meses.

**Asegurar una adecuada transición (figura 1).** Para ello es necesario implementar instrucción y autocuidado, una cita precoz y la participación en un programa multidisciplinario junto a atención primaria y otras especialidades, que permita detectar precozmente descompensaciones, asegurar la adherencia y completar la optimización terapéutica con una adecuada titulación de los fármacos. La cita precoz es muy relevante, y debe ocurrir en los primeros 7 días con el médico de atención primaria y en los primeros 14 días con el especialista en IC.

## CONCLUSIONES

La hospitalización por IC es un marcador de progresión de la enfermedad e identifica una mayor vulnerabilidad, especialmente tras el alta, pero a la vez es un momento de oportunidad, que no debería desaprovecharse, dentro del hospital para iniciar o mejorar el tratamiento médico capaz de modificar la enfermedad y, a la vez, planificar una transición adecuada, que asegure la optimización del tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico tras el alta. Los estudios PIONEER y TRANSITION han demostrado que el sacubitrilo-valsartán iniciado durante la hospitalización reduce de manera significativa el riesgo de rehospitalización respecto a enalapril, además de que se tolera de forma segura incluso en pacientes *de novo* y sin tratamiento previo para los IECA. Por lo tanto, se dispone de nuevas oportunidades en el tratamiento de estos pacientes.

## CONFLICTO DE INTERESES

D.A. Pascual-Figal declara que ha recibido honorarios por consultoría de Novartis y Pfizer, honorarios por ponencias de Novartis y Pfizer y honorarios por presentaciones educativas de Novartis. J.M. Fernández-Rodríguez declara que ha recibido honorarios por consultoría de Novartis, honorarios por ponencias de Novartis y honorarios por presentaciones educativas de Novartis.

## 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

- Fernández Gassó ML, Hernando-Arizaleta L, Palomar-Rodríguez JA, Soria-Arcos F, Pascual-Figal DA. Trends and characteristics of hospitalization for heart failure in a population setting from 2003 to 2013. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:720-726.
- Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1695-1702.
- Desai AS. The three-phase terrain of heart failure readmissions. *Circ Heart Fail.* 2012;5:398-400.
- Fernández-Gassó L, Hernando-Arizaleta L, Palomar-Rodríguez JA, Abellán-Pérez MV, Hernández-Vicente Á, Pascual-Figal DA. Population-based study of first hospitalizations for heart failure and the interaction between readmissions and survival. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:740-748.
- Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5:414-421.
- Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ.* 2019;364:l223. doi:10.1136/bmj.l223
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
- Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1173-1184.
- Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6A):11G-17G.
- Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, et al. Incident heart failure hospitalization and subsequent mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study. *J Card Fail.* 2008;14:211-218.
- Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA.* 2013;309:355-363.
- Fernández-Gassó L, Hernando-Arizaleta L, Palomar-Rodríguez JA, Abellán-Pérez MV, Pascual-Figal DA. Trends, causes and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure: 11-year population-based analysis with linked data. *Int J Cardiol.* 2017;248:246-251.
- Pascual Figal D, García Pinilla J, Anguita Sánchez M, et al. Decálogo sobre la transición del paciente hospitalizado con insuficiencia cardiaca. Disponible en: [https://secardiologia.es/images/secciones/insuficiencia/ENT\\_DECALOGO\\_TRANSITION.pdf](https://secardiologia.es/images/secciones/insuficiencia/ENT_DECALOGO_TRANSITION.pdf). Citado Oct 2019.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:140830040023009.
- Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. Influence of sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:241-248.
- Packer M, McMurray JJV, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131:54-61.
- Mogensen UM, Gong J, Jhund PS, et al. Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2018;20:760-768.
- Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circulation.* 2016;133:2254-2262.
- Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Fail.* 2018;5:327-336.

20. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comParIson Of sacubitril/valsartán versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J.* 2018;198:145-151.
21. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539-548.
22. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:998-1007.
23. Pascual-Figal D, Senni M, Belohlavek J, et al. Abstract 15567: Short-term effect on cardiac biomarkers of initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with heart failure and reduced ejection fraction: results of the TRANSITION Study. *Circulation.* 2018;138 Suppl 1:A15567-A15567.
24. Ambrosy A, Braunwald E, Morrow D, DeVore A, Mccague K, Duffy, C et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in patients with de novo acute decompensated heart failure: a prespecified subgroup analysis of the PIONEER-HF trial. Oral Communication ESC Congress, Paris, 2019.
25. Senni M, Wachter R, KK Witte KK et al. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (de novo) HF: A subgroup analysis of the TRANSITION study. *European Journal of Heart Failure* 2019 [en prensa].
26. Cowie MR, Lopatin YM, Saldarriaga C, et al. The Optimize Heart Failure Care Program: Initial lessons from global implementation. *Int J Cardiol.* 2017;236:340-344.
27. Fernández Rodríguez J, Beltrán M, Camafort M, et al. Paciente hospitalizado por IC. Consideraciones antes del alta. Disponible en: [https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/3462\\_checklist\\_semi\\_v11.pdf](https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/3462_checklist_semi_v11.pdf). Consultado Oct 2019.
28. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:103-111.
29. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J.* 2000;140:840-847.
30. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, et al. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. *JACC Hear Fail.* 2018;6:273-285.
31. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp.* 2016;216:313-322.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776-803.
33. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;240:265-270.
34. Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:201-230.
35. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1169-1186.