

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

# Tratamiento de la insuficiencia cardiaca: la cuenta atrás empieza en el momento del diagnóstico

Antonio García Quintana, María del Val Groba Marco, Mario Galván Ruíz

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

**Palabras clave:**  
Insuficiencia cardiaca  
Sacubitrilo-valsartán  
Remodelado cardiaco

### RESUMEN

Sacubitrilo-valsartán tiene demostrada eficacia en disminuir las hospitalizaciones y las muertes por insuficiencia cardiaca en los ensayos clínicos, y los datos de práctica clínica real corroboran su efectividad y su seguridad. Asimismo su uso temprano durante la hospitalización, incluso en pacientes con insuficiencia cardiaca de inicio y/o sin tratamiento previo, también parece ser seguro y recomendable para simplificar el tratamiento del paciente y facilitar la transición de cuidados. También tiene un efecto favorable sobre el remodelado cardiaco, como demuestran los resultados del estudio PROVE-HF, que es mayor con un inicio temprano y a dosis más altas en estudios observacionales.

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.

### Heart failure treatment: the countdown begins at diagnosis

### ABSTRACT

Clinical trials have found that sacubitril-valsartan is effective in reducing the risk of hospitalization and death from heart failure and real-life data have confirmed the drug combination's effectiveness and safety. Moreover, early use during hospitalization, in both patients with de novo heart failure and previously untreated patients, also appears to be safe and is recommended for simplifying patient management and easing transitional care. In addition, sacubitril-valsartan has a beneficial effect on cardiac remodeling, as demonstrated by the results of the PROVE-HF study, which is greater with an early onset and at higher doses in observational studies.

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  
Sacubitril-valsartan  
Cardiac remodeling

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento durante la hospitalización es muy relevante para el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida. El ingreso hospitalario es el momento idóneo para decidir iniciar, cambiar o titular la medicación del paciente con insuficiencia cardiaca, bien sea de inicio o que haya sufrido una descompensación.

La decisión de iniciar o suspender, cambiar o titular la medicación recae en el médico que atiende al paciente, y se suelen incluir factores clínicos como el grado de congestión, hemodinámicos como la presión arterial y la frecuencia cardiaca y analíticos como la función renal e iones.

No se dispone de datos sólidos, del tipo de ensayos clínicos específicos, sobre el inicio del tratamiento con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) o antagonistas de la aldosterona durante el ingreso hospitalario, aunque los datos derivados de los ensayos clínicos arrojan un beneficio precoz del uso del tratamiento<sup>1</sup>. Esto también se deduce de los datos del estudio PARADIGM con sacubitrilo-valsartán (SV), en el que se aprecia una disminución de los eventos clínicos en los pacientes que habían tenido ingresos recientes<sup>2</sup>. Este beneficio precoz de los fármacos es fundamental porque actúan en el periodo más vulnerable del paciente tras el alta, en el que la mortalidad es mayor<sup>3</sup>, hasta 6 veces mayor durante el primer mes.

El inicio del tratamiento durante el ingreso se asocia con una mayor adherencia al tratamiento tras el alta. Esto es particularmente evidente con los antagonistas de la aldosterona, en los que el inicio después del alta es significativamente menor si los pacientes no lo hubieran iniciado durante el ingreso o en el momento del alta. Por lo tanto, se trataría de un mecanismo más para evitar la inercia terapéutica.

Con base en los datos del registro PINNACLE de 11.064 pacientes con IC y FEVI reducida, 1.851 (17%) sufrieron un empeoramiento de la IC en un tiempo promedio de 1,5 años desde el diagnóstico. Estos pacientes tuvieron más riesgo de mortalidad y reingreso por IC a los 2 años, y se apreció un menor uso de los fármacos recomendados por las guías de práctica clínica en IC, tanto antes como después del ingreso por descompensación<sup>4</sup>.

Autor para correspondencia: Antonio García Quintana, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Bco. La Ballena SN, E35019 - Las Palmas de Gran Canaria, España  
Correo electrónico: antoniogarcia@secardiologia.es (A. García Quintana).

### Abreviaturas

AI: aurícula izquierda  
 DTDVI: diámetro telediastólico del VI  
 FEVI: fracción de eyección del VI  
 FG: filtrado glomerular  
 IC: insuficiencia cardíaca  
 SV: sacubitrilo-valsartán

### PACIENTES CON DESCOMPENSACIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA E INICIO DEL TRATAMIENTO CON SACUBITRILLO-VALSARTÁN DURANTE EL INGRESO

La mayoría de los ingresos por IC corresponden a descompensaciones, lo que significa que muchos pacientes ya deberían tener el tratamiento médico instaurado. Sin embargo, dependiendo de la situación del paciente, puede ser necesario interrumpir, titular, añadir o cambiar el tratamiento. El estudio TRANSITION<sup>5</sup> se diseñó para probar la seguridad del tratamiento con SV durante el ingreso hospitalario por IC. Se incluyó a 993 pacientes aleatorizados a tratamiento con SV antes del alta (n = 497) o inmediatamente después (n = 496); el 28,8% de los pacientes tenían IC de inicio<sup>6</sup>. Tras 10 semanas de tratamiento, no hubo diferencias significativas en cuanto a la dosis alcanzada en ambos grupos ni en la incidencia de eventos adversos<sup>6</sup>. De hecho, los predictores para alcanzar la dosis recomendada de 97/103 mg/12 h al seguimiento fueron: tener IC de inicio, presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 120$  mmHg, edad < 65 años, FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, no tener fibrilación auricular y haber iniciado el tratamiento con la dosis de 49+51 mg/12 h<sup>7</sup>.

Los pacientes de la práctica clínica habitual, a diferencia de los ensayos clínicos, no están seleccionados; sin embargo, datos similares se han observado en estudios observacionales de la práctica clínica<sup>8</sup> en pacientes tratados con SV desde el ingreso hospitalario. En el estudio observacional SAVE-RLife de pacientes con IC con FEVI reducida tratados con SV, de una muestra de 231 pacientes incluidos, el 20,8% iniciaron el tratamiento durante el ingreso. El cambio en la clase funcional observado en los pacientes que iniciaron el tratamiento durante la hospitalización o después fue similar, como se puede ver en la figura 1. La incidencia de eventos adversos, considerando empeoramiento de la función renal, hiperpotasemia o hipotensión sintomática o no, fue similar en ambos grupos.

**Tabla 1**

Beneficios de la (re)evaluación terapéutica durante el ingreso por insuficiencia cardíaca

- Disminución del riesgo de reingreso a corto y medio plazo
- Disminución de la mortalidad a largo plazo
- Adecuación del tratamiento a las guías de práctica clínica
- Aumento de la adherencia al tratamiento por parte del paciente
- Evita la inercia terapéutica, si el tratamiento se inicia durante el ingreso

En cuanto a la dosis de SV alcanzada en los pacientes hospitalizados, objetivo principal en el estudio TRANSITION, también fue parecida en ambos grupos. Se alcanzó las dosis media o alta en el 62,5% de los pacientes a las 10 semanas, frente al 72,9% en el estudio SAVE-RLife, aunque el seguimiento es mayor en este último estudio, como se puede apreciar en la figura 2.

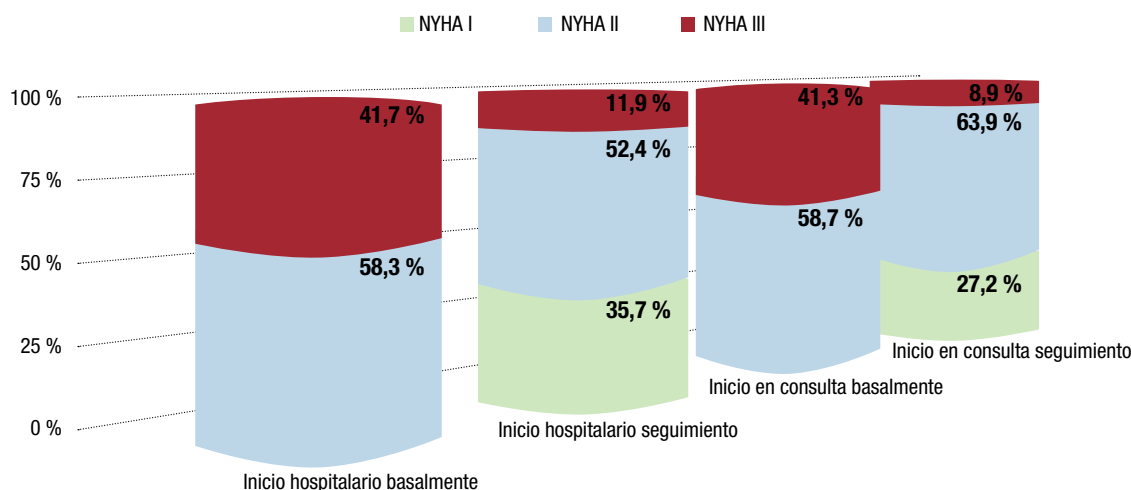
En el total de la población del estudio los predictores para alcanzar la dosis media o alta, frente a los que se mantuvieron en la dosis baja fueron: menor edad (63,5 frente a 69,4 años; p = 0,004), la etiología no isquémica (el 43,6 frente al 65,3%; p = 0,002), no tener fibrilación auricular (el 31 frente al 46,7%; p = 0,02), tener una PAS  $\geq 110$  mmHg (el 17 frente al 39,7%; p = 0,001) y no tener un FG < 60 ml/min (el 30,1 frente al 44%; p = 0,038).

### PRIMER INGRESO POR INSUFICIENCIA CARDIACA Y PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO

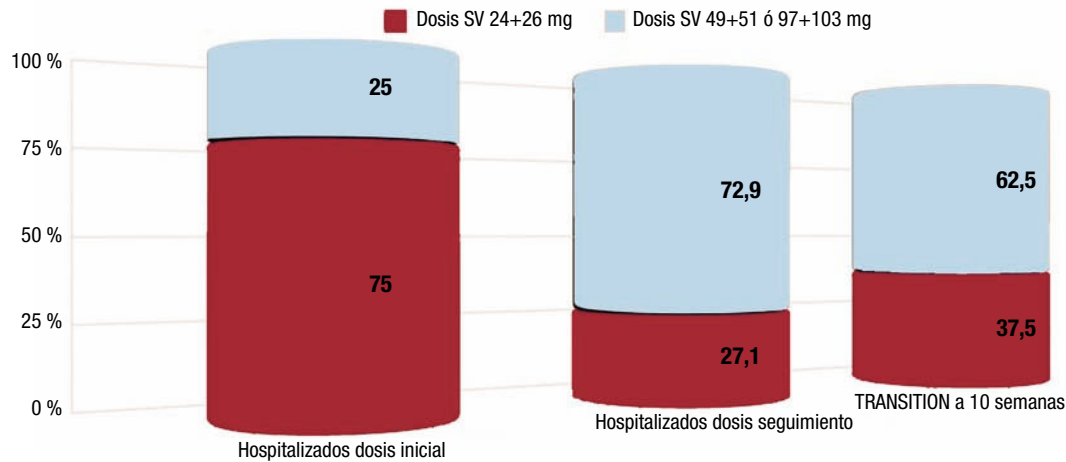
El primer ingreso por IC de un paciente es muy importante, ya que se determina si el paciente tiene FEVI reducida o conservada, y establecer precozmente el tratamiento es crucial.

En los estudios conocidos recientemente, TRANSITION<sup>5</sup> y PIONEER-HF<sup>9</sup>, se utiliza por primera vez SV en pacientes con IC de inicio durante el ingreso hospitalario. En el estudio PARADIGM<sup>10</sup> se incluyó por seguridad un periodo de prueba con IECA/ARA-II antes de iniciar el tratamiento con SV, plasmándose en las guías su uso tal cual. La mayoría de los pacientes con IC de inicio son también sin tratamiento previo, es decir, que recibieron tratamiento con SV sin haber recibido previamente un IECA/ARA-II. No todos los pacientes con IC de inicio son sin tratamiento previo porque pueden haber tomado previamente IECA/ARA-II por alguna otra indicación, como la hipertensión arterial.

El PIONEER-HF<sup>9</sup> es el estudio en que se demostró que el SV disminuye la concentración de NT-proBNP en mayor medida que el enala-



**Figura 1.** Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) al inicio y al último seguimiento de pacientes con inicio del tratamiento durante la hospitalización o en consulta. La media de seguimiento de los pacientes (n = 48) con inicio durante la hospitalización fue de 218 (128-455) días, mientras que la media de seguimiento de los pacientes con inicio del tratamiento en la consulta (n = 183) fue 338 (215-563) días.



**Figura 2.** Porcentaje de pacientes hospitalizados que iniciaron el tratamiento con SV durante el ingreso y dosis alcanzada en el SAVE-RLife basalmente y al seguimiento a los 218 (128-455) días y en el TRANSITION a las 10 semanas.

pril en pacientes con IC aguda descompensada (un  $-46,7$  frente al  $-25,3\%$ ; *hazard ratio* [HR] = 0,71; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,63-0,81;  $p < 0,001$ ). Se incluyó a 881 pacientes (440 tratados con SV y 441 con enalapril). Lo más relevante es que el 34% de los pacientes tuvieron su primer ingreso por IC y se les inició el tratamiento directamente con SV. Además, el 36% eran afroamericanos, lo que avala su seguridad en este grupo étnico más susceptible de sufrir angioedema. El tratamiento se instauró en pacientes con PAS  $\geq 100$  mmHg y se tituló conforme al protocolo, a diferencia del TRANSITION<sup>5</sup>, en el que se hizo a criterio del clínico responsable y con PAS  $\geq 110$  mmHg. Por último, cabe resaltar la disminución de la mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC (el 15,2 frente al 9,2%; HR = 0,58; IC95%, 0,39-0,87;  $p = 0,007$ ), así como de las rehospitalizaciones (el 8,5 frente al 13,6%; HR = 0,61; IC95%, 0,40-0,63;  $p = 0,021$ ), como objetivos secundarios del PIONEER-HF<sup>11</sup>. Esto refuerza la importancia del inicio precoz del tratamiento, en este caso del SV, al igual que sucedió en el paciente estable en el estudio PARADIGM<sup>10</sup>. Asimismo, el subanálisis predefinido del subgrupo de pacientes con IC de debut del estudio PIONEER-HF mostró una reducción significativa de los niveles de NT-proBNP con respecto a enalapril, así como un descenso mayor con respecto al grupo de pacientes que ingresaron por descompensación.

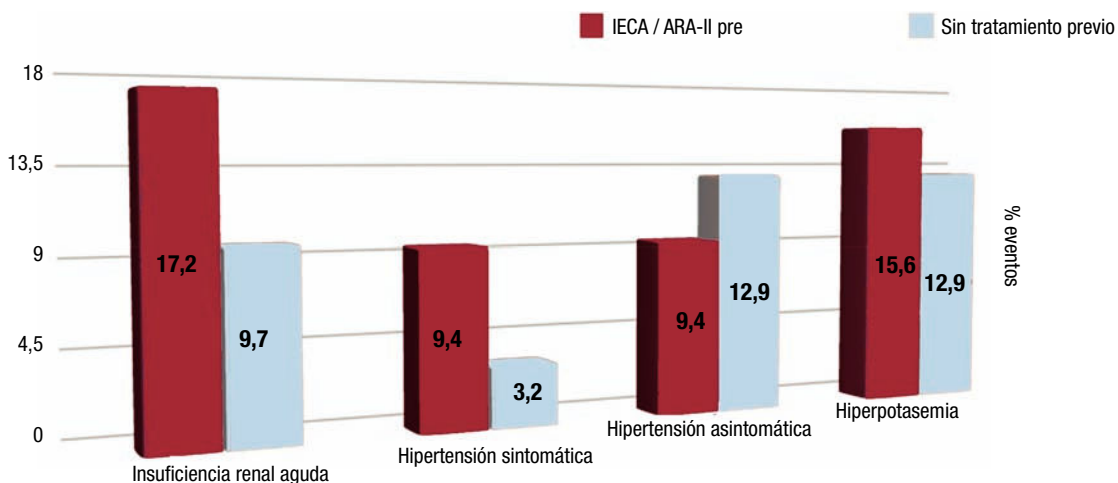
En el estudio SAVE-RLife también se incluyó a pacientes sin tratamiento previo, donde se objetivó que no presentaron más eventos

adversos (empeoramiento de la función renal, hipotensión o hiperpotasemia) que los pacientes que tomaban previamente IECA/ARA-II.

### EL REMODELADO Y EL IMPACTO DEL TRATAMIENTO PRECOZ

La función ventricular puede fluctuar según determinantes como la enfermedad de base y elementos modificadores de la progresión de la enfermedad, entre los que puede estar el tratamiento. Parece claro que los pacientes con un diagnóstico de IC inferior a los 12 meses y los de etiología no isquémica tienen más probabilidad de mejoría de la función ventricular a corto plazo<sup>12</sup>. Sin embargo, en un subanálisis del estudio PARADIGM, la respuesta clínica de los pacientes tratados con SV es independiente de la etiología<sup>13</sup>.

En el estudio SAVE-RLife, de los 84 pacientes en los que se realizó ecocardiografía después de iniciar el tratamiento con SV, siempre transcurridos al menos 6 meses, se apreció una mejoría de la función ventricular, disminución del tamaño de la aurícula izquierda y disminución de la insuficiencia mitral, entre otros parámetros ecocardiográficos, que se muestran en la tabla 2. El impacto del tratamiento con SV en la insuficiencia mitral secundaria ya se ha descrito en el estudio PRIME, en el que se aleatorizó a 118 pacientes a recibir SV o valsartán y se observó una reducción significativa en la gravedad de la IM, tanto por el orificio regurgitante efectivo ( $-0,058 \pm 0,095$  frente a  $-0,018 \pm 0,105$  cm<sup>2</sup>;  $p = 0,032$ ) como por el volumen regurgitante (diferencia



**Figura 3.** Eventos adversos en pacientes que recibieron tratamiento previo con IECA/ARA-II (n = 245) y pacientes sin tratamiento previo (n = 31).

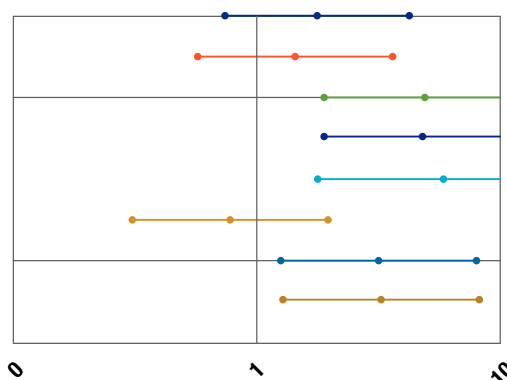
**Tabla 2**

Parámetros ecocardiográficos basales y al seguimiento de los pacientes tratados con SV (n = 84)

	Valores basales	Seguimiento a los 338 días	Diferencia media	p
FEVI (%) (n = 84)	30,44 ± 7,41	37,83 ± 12	7,39	< 0,001
DTDVI (mm) (n = 84)	63,17 ± 8,75	61,36 ± 9	-1,81	< 0,001
AI (mm) (n = 60)	46,46 ± 7,14	43,15 ± 6,37	-3,31	< 0,001
PAPs (mmHg) (n = 48)	42,38 ± 12,7	37,54 ± 12,7	-4,84	0,001
IM (grado 1-4) (n = 65)	1,59 ± 0,89	1,40 ± 0,867	-0,19	< 0,001
E (ms) (n = 15)	0,89 ± 0,21	0,72 ± 0,21	-0,17	0,015
A (ms) (n = 12)	0,57 ± 0,29	0,83 ± 0,275	0,26	0,010
E/A (n = 10)	1,79 ± 1,08	1,25 ± 1,10	-0,54	0,139

AI: aurícula izquierda; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: infarto de miocardio; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica.

Factores	IC95%	OR	p
Edad < 65 años	(0,737-4,18)	1,75	0,202
Presión arterial sistólica basal ≥ 120 mmHg	(0,574-3,56)	1,43	0,443
Inicio de tratamiento SV (< 12 desde el diagnóstico)	(1,91-12,48)	4,88	0,001
Cardiopatía no isquémica	(1,87-12,22)	4,77	0,001
FG basal > 60 ml/min	(1,76-19,12)	5,81	0,002
Fibrilación auricular	(0,308-1,98)	0,781	0,603
Dosis final de SV (97/103 mg cada 12 horas)	(1,26-7,87)	3,15	0,013
NT-proBNP al seguimiento	(1,27-8,21)	3,23	0,001



**Figura 4.** Factores predictores de remodelado ventricular izquierdo, definido como una mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 5%. El criterio de NT-proBNP se refiere a cifras < 1.000 pg/ml en la analítica después de iniciar el tratamiento.

media, -7,3 ml; IC95%, -12,6 a -1,9; p = 0,009) en los pacientes tratados con SV<sup>14</sup>.

Cuando se analizan los factores asociados con un remodelado inverso favorable (estimando como tal un aumento del 5% de la FEVI), se aprecia que los pacientes que alcanzaron una mayor dosis de SV y los que iniciaron el tratamiento precozmente en los primeros 12 meses desde el diagnóstico de la IC tenían mayor probabilidad de mejora de la FEVI (figura 4), así como los pacientes con etiología no isquémica, aquellos con mejor función renal (FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en los que el NT-proBNP desciende más.

En el estudio PROVE-HF<sup>15</sup> se evaluó el remodelado ventricular en pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán mediante ecocardiografía, basal, a los seis meses y al año. Los pacientes presentaron mejoría significativa de todos los parámetros, con un incremento medio de la FEVI de 9,4% (8,8-9,9%; IC95%), asociada también a la disminución de los niveles de NT-proBNP<sup>15</sup>. Asimismo la FEVI mejoró también en los pacientes de *novo*/sin tratamiento previo un 12,8% (11,05-14,5%; IC95%), los pacientes que no alcanzaban niveles de NT-proBNP para entrar en el PARADIGM-HF un 9,4% (8,6-10,3%; IC95%), así como en los pacientes que no llegaron a la dosis objetivo de sacubitrilo-valsartán un 9,4% (8,4-10,3%; IC95%).

## CONCLUSIONES

Si bien estos estudios no tienen como objetivo principal la muerte o el reingreso por IC, las guías de práctica clínica incorporarán probablemente las evidencias aportadas por los estudios PIONEER y TRANSITION. De hecho, un consenso de expertos ha actualizado las

recomendaciones de la guía clínica de la ESC de 2016. Este consenso establece que, con base en la evidencia aportada por los estudios PIONEER y TRANSITION, el inicio del SV en lugar de un IECA o un ARA-II puede considerarse para pacientes hospitalizados con IC *de novo* o IC descompensada para reducir el riesgo a corto plazo de eventos adversos y simplificar el tratamiento (al evitar la necesidad de titular el IECA primero y luego cambiar a SV). Asimismo, tampoco es necesaria la determinación previa de péptidos natriuréticos antes de iniciar el tratamiento en este subgrupo de pacientes, que ya tiene un alto riesgo de eventos<sup>16</sup>.

En cuanto al remodelado, tanto los datos obtenidos del estudio PROVE-HF<sup>15</sup> como los obtenidos en estudios observacionales, muestran un mejor resultado cuando el tratamiento se inicia precozmente desde el diagnóstico de la enfermedad, por lo que puede ser particularmente relevante empezar el tratamiento con sacubitrilo-valsartán desde el ingreso hospitalario y tenerlo en cuenta durante la transición alta y el seguimiento en los meses posteriores.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## 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

1. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. *JACC: Heart Failure*. 2019;7:1-12.
2. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC: Heart Failure*. 2016;4:816-822.
3. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1482-1487.
4. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:935-944.
5. 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 Failure*. 2017;5:327-336.
6. Senni M, Wachter R, Belohlavek J, et al. P6531 Initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with HFrEF after hemodynamic stabilization: baseline characteristics of the TRANSITION study compared with TITRATION and PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2018;39 Suppl 1.
7. 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 May 27.
8. Galván Ruiz M, Fernández de Sanmamed Girón M, Singh M, Del Val Groba Marco M, Caballero Dorta E, García-Quintana A. Inicio del sacubitrilo-valsartán en pacientes hospitalizados frente a ambulatorios en la vida real. REC: CardioClinics [Internet]. Elsevier; 2019 Mar 6;1-3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2605153219300251>.
9. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2018 Nov 11.
10. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
11. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation*. 2019 May 7;139:2285-2288.
12. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:591-601.
13. Balmforth C, Simpson J, Shen L, et al. Outcomes and effect of treatment according to etiology in hfref: an analysis of PARADIGM-HF. *JACC: Heart Failure*. 2019;7:457-465.
14. Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2019;139:1354-1365.
15. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. 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;322(11):1085-11
16. Seferović PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, 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(10):1169-86.