

**Figura.** Árboles genealógicos de los casos índice reclasificados. Círculo: mujer; Cuadrado: varón; Diagonal: fallecido; Flecha: probando; N: no afectado; Negro/gris: afectado; +: portador; -: no portador; ?: fenotipo desconocido.

**FINANCIACIÓN**

Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, CB16/11/00425. Parcialmente financiado por beca no condicionada de Actelion Pharmaceuticals.

José M. Larrañaga-Moreira<sup>a</sup>, Pedro J. Marcos-Rodríguez<sup>b</sup>, Isabel Otero-González<sup>b</sup>, María J. Paniagua-Martín<sup>a</sup>, María G. Crespo-Leiro<sup>a</sup> y Roberto Barriales-Villa<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

<sup>b</sup>Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

\* Autor para correspondencia: Correo electrónico: rbarrialesv@gmail.com (R. Barriales-Villa).

On-line el 23 de julio de 2018

**BIBLIOGRAFÍA**

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.
- García-Rivas G, Jerjes-Sánchez C, Rodríguez D, et al. A systematic review of genetic mutations in pulmonary arterial hypertension. *BMC Med Genet.* 2017;18:82.
- Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D13-D21.
- Liu D, Liu Q-Q, Guan LH, et al. BMPR2 mutation is a potential predisposing genetic risk factor for congenital heart disease associated pulmonary vascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;211:132-136.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-424.
- Navas P, Tenorio J, Quezada CA, et al. Molecular Analysis of BMPR2, TBX4, and KCNK3 and Genotype-Phenotype Correlations in Spanish Patients and Families With Idiopathic and Hereditary Pulmonary Arterial Hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1011-1019.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2018.06.012>  
0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Utilización de sacubitrilo-valsartán en Cataluña**



**A Drug Utilization Study of Sacubitril/Valsartan in Catalonia**

**Sr. Editor:**

El sacubitrilo-valsartán, indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida, se está comercializando en España desde octubre de 2016. Es el

primer medicamento disponible con mecanismo compuesto de inhibición del receptor de la angiotensina II y de la neprilisina y demostrada superioridad respecto a enalapril en una variable combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>. El principal problema de seguridad es la hipotensión<sup>1</sup>.

El estudio que evalúa la eficacia y la seguridad de sacubitrilo-valsartán tiene estrictos criterios de inclusión y exclusión, por lo que la extrapolación a la práctica clínica de los resultados,

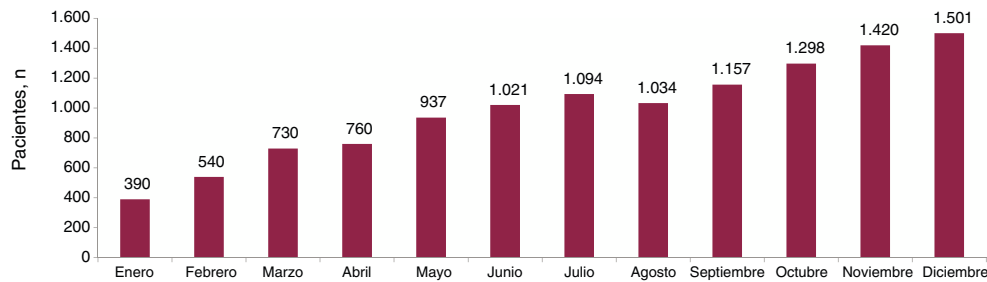


Figura. Análisis mensual del número de pacientes con dispensación de sacubitrilo-valsartán en Cataluña durante el año 2017.

especialmente de seguridad, genera incertidumbres. Tanto las guías de práctica clínica como las agencias evaluadoras lo recomiendan para pacientes con perfil similar a los del ensayo clínico: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 35\%$ , altas concentraciones de péptidos natriuréticos, sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo y con buena tolerancia previa a un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II)<sup>2-4</sup>.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo con el objetivo de analizar el uso de sacubitrilo-valsartán en Cataluña durante 2017 con los datos del fichero de Prestación Farmacéutica del Servicio Catalán de la Salud (CatSalut). Se analizó la información sobre variables demográficas (sexo y edad), presentación utilizada, tratamientos de la insuficiencia cardiaca concomitantes y tratamientos previos con IECA y ARA-II. También se evaluó el ámbito de la primera prescripción, el grado de adherencia mediante la relación de recetas dispensadas respecto a las prescritas, y el gasto facturado al CatSalut.

En 2017 se dispensó sacubitrilo-valsartán a 2.179 pacientes (el 75,0% varones) (figura), con un gasto de 2.739.365 euros. La media de edad fue 69,8 (varones, 69,2; mujeres, 71,8) años, con la siguiente distribución: el 20,1%,  $\leq 60$  años; el 11,8%, 61-65 años; el 35,6%, 66-75 años, y el 32,4%,  $> 75$  años. Las presentaciones utilizadas se muestran en la tabla.

La mayoría (85,4%) de los pacientes con prescripción electrónica activa de sacubitrilo-valsartán en el mes de diciembre se trataban concomitantemente con un bloqueador beta, y el 60,7% tenía prescrito un bloqueador beta y un antagonista de la aldosterona. El número de pacientes con prescripción concomitante de sacubitrilo-valsartán y un IECA (2) o un ARA-II (6) fue muy bajo. Todos los pacientes excepto 1 habían recibido previamente un IECA o un ARA-II. El 66,6% de las prescripciones se indicaron en la atención especializada.

Respecto a la adherencia, en 2017 se dispensó un 90% de las recetas prescritas. El 83,8% de los pacientes tenían una adherencia  $\geq 80\%$  y el 58,5%, del 100%.

El número de pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán en Cataluña ha ido aumentando progresivamente durante 2017 y aún

no se ha estabilizado. Mientras que la proporción de varones y mujeres tratados es similar a la descrita en el ensayo clínico (el 75,0 frente al 78,2% de los varones), la edad de los pacientes en la práctica clínica es mayor (media, 69,8 frente a 63,8 años)<sup>1</sup>.

Es destacable el elevado uso de la presentación que contiene las dosis más bajas a pesar que, según la ficha técnica, se indica únicamente como tratamiento de inicio en situaciones concretas, y el bajo porcentaje de pacientes tratados con la dosis objetivo. La tendencia a utilizar dosis más bajas que las de los ensayos es habitual con otros fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina y ya se ha descrito con sacubitrilo-valsartán<sup>5</sup>. Probablemente se puede explicar por el temor a la hipotensión, en una población de mayor edad y complejidad. Cabe cuestionarse si la eficacia descrita a dosis más altas se mantendrá en estas condiciones.

Se ha observado que la prescripción es compatible con las recomendaciones en cuanto a tratamientos previos y concomitantes, aunque habría que analizar por qué el 40% de los pacientes no recibían el tratamiento triple con sacubitrilo-valsartán, bloqueador beta y antagonista de la aldosterona. El alto grado de cumplimiento de la recomendación de suspender el IECA o el ARA-II para evitar problemas de seguridad puede estar en relación con la introducción de alertas en el sistema de prescripción electrónica del CatSalut.

Las principales limitaciones de este estudio son: no disponer de información sobre prescripciones realizadas en la sanidad privada ni de la prescripción en papel, cosa que puede haber subestimado el porcentaje de tratamientos iniciados desde la especializada; no haber analizado las dosis de los tratamientos concomitantes, lo que impide saber si están optimizados; haber utilizado una medida indirecta de la adherencia que no permite conocer si los pacientes tomaban realmente el tratamiento y, especialmente, la falta de datos clínicos (fracción de eyección del ventrículo izquierdo o clase funcional de la *New York Heart Association*).

En conclusión, y a pesar de las limitaciones expuestas, los datos de utilización en Cataluña sugieren que se siguen las recomendaciones de prescripción de sacubitrilo-valsartán. Los pacientes tratados son de mayor edad que los del ensayo PARADIGM-HF<sup>1</sup> y

Tabla  
Presentaciones de sacubitrilo-valsartán utilizadas

Pacientes con uso de una única presentación	1.309/2.179 (60,1%)
Presentaciones de 24 mg de sacubitrilo y 26 mg de valsartán (24/26 mg)	845/1.309 (64,6%)
Presentaciones de 49 mg de sacubitrilo y 51 mg de valsartán (49/51 mg)	377/1.309 (28,8%)
Presentaciones de 97 mg de sacubitrilo y 103 mg de valsartán (97/103 mg)	87/1.309 (6,6%)
Pacientes con uso de más de una presentación	870/2.179 (39,9%)
Cambio de la presentación de 24/26 a 49/51 mg	385/870 (44,3%)
Cambio de la presentación de 49/51 a 97/103 mg	247/870 (28,4%)
Cambio de la presentación de 24/26 a 49/51 y a 97/103 mg	133/870 (15,3%)
Otros cambios	105/870 (12,1%)

utilizan mayoritariamente dosis más bajas que las recomendadas, sin evidencia que las respalde. Teniendo en cuenta que se espera que en los próximos años el número de pacientes tratados con sacubitrilo-valsartán siga aumentando, es de especial interés la evaluación de los resultados en salud.

Andrea Molina\*, Montse Vicente, Montse Gasol, Pere Carbonell, Pilar López y Caridad Pontes

Àrea del Medicament, Servei Català de la Salut (CatSalut), Barcelona, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [amolinan@catsalut.cat](mailto:amolinan@catsalut.cat) (A. Molina).

On-line el 21 de julio de 2018

## BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.

2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Society Cardiology, contribution of the Heart Failure Association. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2016. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi\\_cardiaca.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf). Consultado 21 Jun 2018.
4. Sacubitril/valsartan en el tractament de la insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció reduïda. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. CatSalut. Departament de Salut; 2016. Disponible en: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/sacubitril-valsartan>. Consultado 21 Jun 2018.
5. Wachter R, Viriato D, Klebs S, et al. Early insights into the characteristics and evolution of clinical parameters in a cohort of patients prescribed sacubitril/valsartan in Germany. *Postgrad Med*. 2018;28:1-9.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.06.013>

0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Fístula enterocutánea tras el trasplante cardíaco: una secuela de la asistencia ventricular izquierda



### Enterocutaneous Fistula After Heart Transplant: A Consequence of a Left Ventricular Assist Device

#### Sr Editor:

Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) han cambiado el pronóstico de la insuficiencia cardíaca terminal y sirven como puente hasta el trasplante cardíaco (TxC) para los pacientes que están en lista de espera. La colocación de la cánula a través de la pared toracoabdominal puede causar complicaciones abdominales.

Se presenta el caso de un varón de 58 años, fumador, con hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica desde 1997. Se decidió el implante de un DAVI pulsátil paracorpóreo (DAVI-PP), Berlin Heart Excor (BH), por cardiopatía isquémica en insuficiencia cardíaca terminal, INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) 3 como puente al TxC, y el BH univentricular se colocó satisfactoriamente sin complicaciones. El tratamiento antitrombótico consistió en enoxaparina, dipiridamol y ácido acetilsalicílico según protocolo. El paciente sufrió episodios repetidos de hemorragia gastrointestinal, sin hallazgos en las endoscopias seriadas ni en la tomografía computarizada abdominal, en la que se observó contacto directo de tejido cicatricial rodeando la cánula de entrada del BH a nivel de la flexura esplénica del colon (figura 1). El tratamiento antitrombótico se redujo durante la hemorragia, y dentro de la bomba externa apareció un trombo de alto riesgo embólico, por lo que se reemplazó el ventrículo artificial sin más complicaciones.

Tras 104 días de asistencia, se intervino al paciente para trasplante. La retirada del dispositivo se llevó a cabo tras el implante de injerto durante la misma intervención quirúrgica para reducir el tiempo de isquemia y evitar complicaciones hemorrágicas al eliminar la cánula tras la reversión de la heparina. Hubo dificultades para extraer la cánula ventricular, ya que estaba muy adherida, pero no se observaron complicaciones quirúrgicas relevantes.

Durante el periodo posoperatorio, el paciente sufrió disfunción ventricular derecha transitoria, que se trató con fármacos inotrópicos y vasopresores. El tratamiento con inmunosupresores consistió en

20 mg de basiliximab, 500 mg de metilprednisolona y 1.000 mg de micofenolato mofetilo para la inducción y metilprednisolona (0,8 mg/kg/día), micofenolato mofetilo (1.000 mg 2 veces al día) y tacrolimus (el inicio se retrasó hasta 14 días debido a insuficiencia renal) para el mantenimiento. También se administró tratamiento profiláctico con cefazolina, cotrimoxazol y ganciclovir.

Al sexto día, el paciente tuvo fiebre y leucocitosis. Los hemocultivos fueron positivos al octavo día y se evidenció bacteriemia por *Bacteroides intestinalis* y *B. thetaiotaomicron*. Se sospechó un origen abdominal. El tratamiento consistió en meropenem y anidulafungina. Al cabo de 11 días, comenzó a drenar una secreción fecaloidea a través de la herida de la cánula de entrada. La tomografía computarizada confirmó la existencia de ascitis y una fístula enterocutánea que se originaba en la flexura esplénica sin neoperitoneo, de modo que no estaba conectada con la cavidad peritoneal (figura 2A) y también reveló una colección supradiafragmática en estrecho contacto con una colección de gas retroesternal, pero sin ninguna relación visible con la fístula, así como otra colección subhepática. La administración de contraste yodado a través de la fístula mostró que no había conexión entre las 2 colecciones y la fístula. Para drenar la colección, obtener muestras y establecer un diagnóstico diferencial, el paciente se sometió a una revisión quirúrgica del mediastino. No se observó conexión con la cavidad



**Figura 1.** Relación entre la cánula interna (puntas de flecha) y la flexura esplénica del colon en el mismo lugar anatómico donde apareció la fístula enterocutánea tras el trasplante cardíaco.