



resumen En septiembre de 2014 se publicó el ensayo PARADIGM-HF en el que una combinación a dosis fijas de sacubitrilo y valsartan (SAC/VAL) mostró ser superior a enalapril en la reducción del riesgo de muerte u hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC). Sus resultados permitieron que en julio (EEUU) y noviembre (Unión Europea) de 2015 se aprobara SAC/VAL para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC). Se describe el diseño básico del PARADIGM-HF, sus principales resultados de eficacia y seguridad, y las limitaciones más destacadas del mismo. ¿Debe sustituir SAC/VAL a la terapia actual con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), como defienden los principales responsables del ensayo? Las limitaciones a la validez externa de los resultados de eficacia (supraestimándola) y de seguridad (infraestimando el riesgo de efectos secundarios) son muy relevantes y derivan, entre otros, de un más que probable mayor bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) en el brazo de SAC/VAL, de la interrupción anticipada del ensayo por beneficio y de la presencia de estrictos y numerosos criterios de inclusión y exclusión. Variables como la edad, sexo, clase funcional y comorbilidad de los pacientes incluidos en el doble ciego del ensayo poco tienen que ver con las del conjunto de los pacientes con ICC que se tratan de forma ambulatoria o que ingresan en nuestros hospitales. Por motivos de eficacia y seguridad, se debe seleccionar de forma exquisita aquel paciente que más se pueda beneficiar del tratamiento con SAC/VAL que, por el momento, no puede considerarse de primera elección en la ICC.

SACUBITRILO/ VALSARTÁN EN INSUFICIENCIA CARDIACA: EVALUACIÓN CRÍTICA DEL ENSAYO PARADIGM-HF

JUAN SIMÓ
Médico de Familia. EAP Rochapea. SNS-O

Sep 2014



ACCESO ABIERTO

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ARA-II Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II. **CV** Cardiovascular. **FEVI** Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. **HR** *Hazard Ratio*. **IC** Insuficiencia cardiaca. **ICC** Insuficiencia Cardiaca Crónica. **ICC-FER** Insuficiencia Cardiaca Crónica con Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo Reducida. **IC95%** Intervalo de confianza al 95%. **IECA** Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina. **NYHA** *New York Heart Association*. **NNT** Número Necesario a Tratar para evitar un evento. **PN** Péptidos Natriuréticos. **SAC/VAL** Sacubitrilo/Valsartan. **SEC** Sociedad Europea de Cardiología. **SRAA** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Insuficiencia cardiaca: relevancia epidemiológica y sanitaria

La IC es un problema clínico frecuente que en los países desarrollados afecta al 1-2% de la población adulta¹ y hasta al 10% de la población mayor de 70 años². El estudio PRICE³ sitúa su prevalencia en España en el 6,8% de la población de 45 o más años. Esta prevalencia es similar en ambos sexos y aumenta con la edad, de forma que por encima de los 75 años es del 16%. El envejecimiento de la población y la mayor supervivencia de los pacientes a los eventos agudos de la cardiopatía isquémica contribuyen a que vaya en aumento. No contamos en Navarra con datos exactos de prevalencia pero el Grupo Relacionado por el Diagnóstico (GRD) 127, que corresponde a IC, supuso en 2014 la quinta causa de hospitalización, el 1,5% de los ingresos con una estancia media de 7,3 días por ingreso⁴. Según el Instituto de Salud Pública de Navarra⁵, la IC fue en 2013 la causa de muerte en el 2,8% de los hombres y en el 4,2% de las mujeres. El metanálisis MAGGIC⁶ recogió datos pronósticos individuales en 39.372 pacientes con IC y mostró que el 40,2% de ellos fallecieron durante un seguimiento medio de 2,5 años. Su creciente prevalencia y su alta mortalidad generan expectativas ante la aparición de nuevas terapias como en el caso de sacubitrilo/valsartan (SAC/VAL).

Sacubitrilo/Valsartan: mecanismo de acción y lugar en la terapéutica

Mecanismo de acción

El sistema de péptidos natriuréticos (PN) se activa en los pacientes con IC en quienes ejerce efectos compensatorios favorables a largo plazo⁷. Sacubitrilo inhibe la neprilisina, lo que aumenta los niveles de PN, su actividad y sus potenciales efectos beneficiosos sobre el paciente. Pero la neprilisina también aclara la angiotensina II, mediador importante de desarrollo y progresión de la IC. Su inhibición por sacubitrilo produce un aumento de la angiotensina II y la consecuente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁸. Por ello, sacubitrilo por sí mismo no es útil en el tratamiento de la IC, incluso resultaría peligroso sin bloquear al mismo tiempo el SRAA. Por lo tanto, el efecto potencialmente beneficioso de la inhibición de la neprilisina sólo se puede aprovechar si al mismo tiempo se inhibe el SRAA. Por eso, sacubitrilo y valsartan se administran juntos.

Sacubitrilo/valsartan: lugar en la terapéutica

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)¹ establece el tratamiento atendiendo a la clasificación de los pacientes según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), medida mediante técnicas de imagen, e incorporando a la clasificación el grupo de pacientes que presentan la función sistólica límite (entre el 40 y 49%). Tanto la guía europea como la norteamericana⁹ insisten en la necesidad de iniciar el tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (ICC-FER) antes del comienzo de los síntomas, con el objetivo de disminuir su mortalidad. Incorporan al tratamiento farmacológico la asociación SAC/VAL en aquellos pacientes que no respondan al tratamiento con IECA. La propuesta actual es que el tratamiento en todos los pacientes debe comenzar siempre con un IECA (de elección, enalapril) o, en caso de intolerancia, un ARA-II hasta alcanzar la dosis máxima tolerada, asociando un betabloqueante y, en la mayoría de los casos, un diurético, ajustando su dosis a la sintomatología. En caso de ineficacia o intolerancia se propone sustituir el IECA o el ARA-II por la asociación de SAC/VAL y considerar el uso de digital, vasodilatadores u otras medidas si fracasan las anteriores¹. Esta propuesta coincide básicamente con lo que indica el Informe de Posicionamiento Terapéutico del Ministerio de Sanidad¹⁰. Son tres las presentaciones comercializadas de SAC/VAL: 50 mg (24 mg / 26 mg), 100 mg (49 mg / 51 mg) y 200 mg (97 mg / 103 mg).

Ensayo PARADIGM-HF: bases del diseño y principales resultados

Pregunta del investigador

¿Es eficaz la asociación de SAC/VAL en comparación con enalapril en la reducción del riesgo de muerte u hospitalización por insuficiencia cardiaca?

Diseño

PARADIGM-HF¹¹ fue un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego de fase III, financiado por Novartis en el que 8.399 pacientes (SAC/VAL: 4.187; enalapril: 4.212) fueron evaluables para eficacia.

Pacientes

Los pacientes debían tener 18 o más años de edad, estar diagnosticados de ICC con una FEVI reducida ($\leq 40\%$ posteriormente corregida a $\leq 35\%$), estar sintomáticos [clasificación II-IV de la New York Heart Association (NYHA)], tener unos niveles plasmáticos elevados de PN^A y estar en tratamiento con IECA o ARA-II y con betabloqueantes (excepto contraindicación).

Fases del ensayo

La figura 1 muestra el flujo de pacientes en las tres fases del ensayo: selección, periodo de rodaje y doble ciego. Se partía de 18.071 pacientes con ICC-FER candidatos a inclusión¹². El protocolo del ensayo¹³ definía 5 criterios de inclusión y 23 de exclusión, lo que llevó a que en la fase de selección se excluyera al 41,7% de los candidatos iniciales. El 62% de los excluidos lo fue por no tener suficientemente elevados los PN , el 19% por hiperpotasemia y el 5,5% por disfunción renal¹². Tras la fase de selección y antes de la aleatorización tuvo lugar la segunda fase del ensayo, a la que accedieron 10.513 pacientes, en la cual debían interrumpir el tratamiento con IECA o ARA-II que estuvieran recibiendo e incorporarse a un periodo de rodaje ("Run-in period") de tratamiento con enmascaramiento simple. Primero recibieron enalapril (10 mg dos veces al día) durante una mediana de 15 días y tras este tratamiento se excluyó el 10,5% de los pacientes^{12,14}. Los no excluidos, y tras un lavado de 36 horas, recibieron SAC/VAL durante una mediana de 29 días en escalado de dosis (SAC/VAL 100 mg dos veces al día, que se aumentó a 200 mg dos veces al día). Tras el rodaje con SAC/VAL fueron excluidos el 10,4% de los pacientes^{12,14}. En total, en esta segunda fase se excluyó a casi el 20% de los pacientes que la iniciaron, más de la mitad por efectos secundarios de la medicación y sin diferencias entre los fármacos en los efectos más temidos (hipotensión, hiperpotasemia y disfunción renal)¹⁴. Los 8.442 pacientes que superaron esta fase fueron aleatorizados al periodo doble ciego. Tras la aleatorización se excluyeron 6 pacientes por aleatorización incorrecta y 37 por transgresiones importantes de la buena práctica clínica. Al final, 8.399 pacientes (el 46,5% de los 18.071 candidatos iniciales) fueron evaluables para eficacia.

Intervención

Estos 8.399 pacientes continuaron la fase doble ciego. El grupo de SAC/VAL ($n=4.187$) recibió SAC/VAL 200 mg dos veces al día. El grupo de comparación ($n=4.212$) recibió 10 mg de enalapril dos veces al día. Ambos grupos recibieron, además, el tratamiento médico estándar (betabloqueantes, inhibidores de la aldosterona, etc.).

Los pacientes incluidos en el ensayo no representan a los de la práctica clínica diaria

Medidas de resultados

La variable principal combinada fue la muerte de causa cardiovascular (CV) u hospitalización por IC. Los componentes de la variable principal fueron muerte CV y primera hospitalización por IC. La variable de valoración secundaria fue la mortalidad por cualquier causa.

Resultados

SAC/VAL fue superior a enalapril en reducir el riesgo absoluto de muerte CV u hospitalización por IC en un 4,7% (21,8% vs 26,5%), con un número necesario a tratar (NNT) de 21 con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) de 15 a 31 y una hazard ratio (HR) de 0,80 (IC95%: 0,73 a 0,87), todo ello referido a la mediana de tiempo de seguimiento (27 meses). Ambos componentes de la variable principal contribuyeron a la reducción del riesgo. El efecto se observó al inicio, se mantuvo a lo largo del periodo de seguimiento y fue consistente en los subgrupos de pacientes considerados. Se encontró también una reducción absoluta de un 2,8% de la mortalidad por cualquier causa en el brazo de SAC/VAL frente a enalapril (17,0% vs 19,8%) con una HR de 0,84 (IC95%: 0,76 a 0,93).

Conclusión de los autores

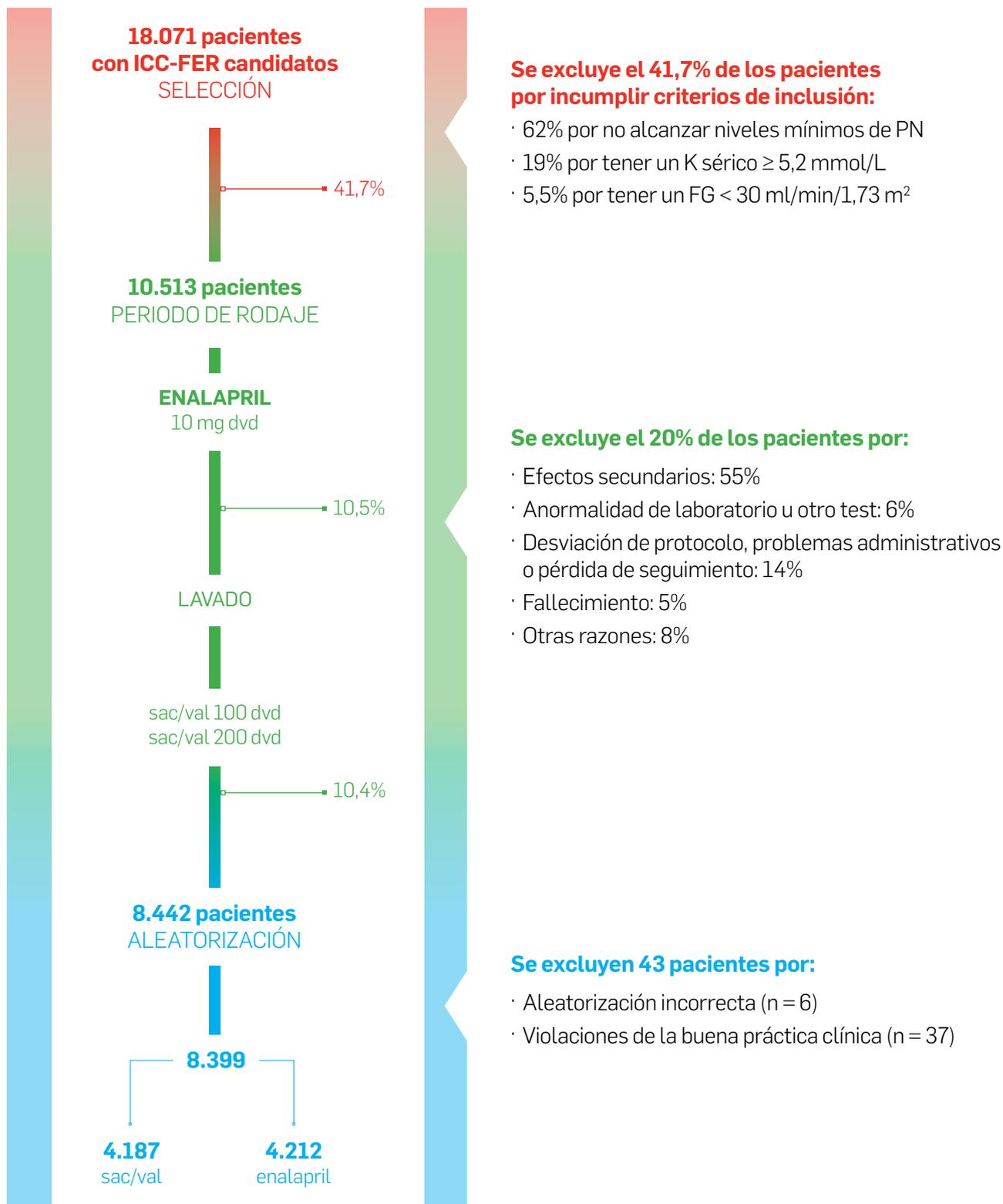
SAC/VAL fue superior a enalapril en la reducción del riesgo de muerte y de hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Amenazas a la validez externa de los resultados del PARADIGM-HF

¿Se asemejan los pacientes del ensayo a los de la práctica diaria?

En el momento de la aleatorización, los pacientes tenían una edad media de 63,8 años (un 51% tenía menos de 65 años y un 19% tenía 75 años o más), con predominio de varones (78%)¹¹. El 70,5% de los pacientes estaba en clase II de la NYHA, el 24,0% en clase III, el 4,6% en clase

A. Péptido natriurético cerebral (BNP) ≥ 150 pg/ml o de fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) ≥ 600 pg/ml si el paciente no había sido hospitalizado por IC en el último año; o un BNP ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP ≥ 400 pg/ml si el paciente había estado hospitalizado por IC en el último año.

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes en el ensayo PARADIGM-HF.

IC-FER: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

FG: Filtrado glomerular.

Sac/val: Sacubitrilo/valsartan.

dvd: dos veces al día.

PN: Péptidos Natriuréticos.

I (pese a los criterios de inclusión), el 0,7% en clase IV y del 0,2% se desconoció su clase funcional¹¹. Por lo tanto, el 75,1% de los pacientes estaba en una de las dos clases más leves de la NYHA (I y II). El estudio PRICE³ detectó en 2005 que el 44% de los pacientes eran varones (78% en el PARADIGM-HF). A partir de los datos de este estudio y del Instituto Nacional de Estadística¹⁵ podemos estimar en la población española de 2005 un total de 1.174.394 pacientes con ICC, con un 46% de 75 o más años y un 27% por debajo de los 65 años (19% y 51% respectivamente en el PARADIGM-HF). Esto no sólo ocurre en el PARADIGM-HF, la insuficiente representación de las personas de mayor edad en los ensayos sobre IC es la norma¹⁶.

SAC/VAL reduce el riesgo de hospitalización por IC. Pero dada la población tan seleccionada incluida en el doble ciego, la edad de los pacientes a los que se les reduce el riesgo de ingreso en el PARADIGM-HF poco tiene que ver con la de aquellos que ingresan por IC en España. Según un informe sobre SAC/VAL de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria¹⁷, el 82% de los pacientes que ingresan por IC (con independencia de su fracción de eyección) tienen entre 70 y 94 años, con una media entre los 80 y los 84 años. La media de edad de los pacientes en el PARADIGM-HF era de 63,8 años, es decir casi dos décadas antes. Parece más probable lograr reducir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes relativamente jóvenes y estables, como los del PARADIGM-FH (75,1% en NYHA I/II), que en pacientes 20 años más viejos, con mayor comorbilidad y con la enfermedad más evolucionada e inestable.

Dos trabajos^{18,19} recopilan información epidemiológica de varios estudios españoles sobre ICC cuyos pacientes proceden de diversos ámbitos (atención primaria, medicina interna, geriatría o cardiología). Los procedentes de cardiología son aquellos que más se asemejan a los incluidos en el doble ciego del ensayo. Así ocurre en los estudios BADAPIC²⁰ y Card-CHUS²¹, con pacientes que proceden únicamente de cardiología, donde predominan los varones relativamente jóvenes y con función sistólica deprimida.

Vemos que variables como el sexo, la edad, y como consecuencia de esta última, la clase funcional y la comorbilidad de los pacientes incluidos en el doble ciego del ensayo poco tienen que ver con las del conjunto de los pacientes con ICC que se tratan de forma ambulatoria o que ingresan en nuestros hospitales.

Más del 70% de hipertensos entre los pacientes incluidos en el doble ciego

Tras las fases de selección y rodaje, la población incluida en el doble ciego del PARADIGM-HF fue tan seleccionada

Parece que los pacientes del grupo con SAC/VAL fueron tratados de forma más intensiva que los de enalapril

que, como acabamos de ver, su edad era muy inferior a la de los pacientes con ICC que vemos en las consultas o ingresan en el hospital. Y pese a ser una población relativamente más joven, la proporción de hipertensos en la misma fue anormalmente alta (superior al 70%). Como reconocen sus autores, PARADIGM-HF se diseñó para seleccionar los individuos que mejor toleraran la dosis objetivo de enalapril y, sobre todo, de SAC/VAL, pues la preocupación más importante con SAC/VAL era la hipotensión²². La hipotensión (sintomática o no) fue causa de exclusión tanto en la fase de selección²³ como en el periodo de rodaje¹⁴. Consecuencia de ello fue la selección de una proporción de hipertensos que superaba el 70% de los pacientes incluidos en el doble ciego. En el ensayo CONSENSUS^{B,24}, la proporción de hipertensos en el brazo de enalapril fue del 24%. En los pacientes con ICC controlados ambulatoriamente por los cardiólogos en España, que son los que más similitud guardan con los pacientes que entraron en el doble ciego del PARADIGM-HF, la proporción de hipertensos oscila entre el 54 y el 56%^{20,21,25}.

¿Fue enalapril el comparador adecuado?

Aunque disponemos de alguna evidencia respecto del beneficio de los ARA-II en la reducción de la mortalidad en estos pacientes, los datos decantan la ventaja hacia los IECA (especialmente hacia enalapril) y los ARA-II se reservan para cuando el paciente no tolera el IECA (normalmente por tos)²⁶. Respecto del papel de valsartan en la reducción de la mortalidad en estos pacientes nada como las propias palabras del Dr. Milton Packer, uno de los dos investigadores principales del PARADIGM-HF, al justificar la decisión de utilizar enalapril como comparador con SAC/VAL en el ensayo: "Because angiotensin receptor blockers (ARBs) have not been shown to reduce the risk of death in patients with heart failure, they were not used as the comparator"²². [Dado que los ARA-II no han mostrado reducir el riesgo de muerte en pacientes con IC, no fueron usados como comparador]. Es la razón ofrecida para uti-

B. CONSENSUS fue el primer ensayo que demostró en 1987 que un IECA (enalapril) era capaz de reducir la mortalidad por cualquier causa de un 52 a un 36% en un grupo de 127 pacientes con ICC severa (NYHA IV), tras 12 meses de tratamiento con una dosis objetivo de 20 mg de enalapril dos veces al día (la reducción relativa del riesgo fue del 31%).

lizar enalapril como comparador y no un ARA-II como, por ejemplo, el propio valsartan. Con esta última comparación se hubiera podido aislar el teórico efecto benéfico añadido por sacubitrilo. SAC/VAL no es exactamente un medicamento nuevo, el medicamento nuevo es sacubitrilo y la carga de la prueba debería recaer sobre el beneficio clínico de sacubitrilo pero PARADIGM-HF no da respuesta directa a ello. Sin embargo, promovido también por Novartis, está en marcha el ensayo PARAGON-HF²⁷ en el que SAC/VAL se compara con valsartan pero esta vez en pacientes de 50 o más años con ICC y FEVI conservada ($\geq 45\%$). Quizá esta tendría que haber sido la comparación en el PARADIGM-HF, si tenemos en cuenta que muchos pacientes con ICC-FER reciben ARA-II (por intolerancia a IECA como teórica primera razón). En España, por ejemplo, la proporción de pacientes con ICC-FER tratados con ARA-II llega al 29% en aquellos controlados ambulatoriamente por cardiología²⁵. Por lo tanto, si lo que se desea es comparar SAC/VAL con el patrón oro lo correcto es compararlo con enalapril. Pero si lo que se desea es aislar el efecto beneficioso añadido por la acción del sacubitrilo, lo correcto sería comparar SAC/VAL con valsartan.

La cuestión de la dosis

La dosis objetivo de enalapril en PARADIGM-HF fue 10 mg dos veces al día y no se permitió superarla. Exactamente la mitad de la recomendada por la Guía de la SEC (20 mg dos veces al día)¹ y la mínima recomendada por la Guía de EEUU (entre 10 y 20 mg dos veces al día)⁹. Sin embargo, la dosis objetivo de valsartan fue la recomendada por ambas guías (160 mg dos veces al día). El valsartan en asociación con sacubitrilo es más biodisponible que el de empleo habitual, lo que significa que la dosis de 103 mg, objetivo en PARADIGM-HF, equivale a los 160 mg del habitual¹⁴. El Dr. Packer afirma, y con razón, que la dosis media de enalapril en su ensayo estuvo en la línea de los principales ensayos que demostraron reducir la mortalidad con enalapril²². Sin embargo, no es lo mismo alcanzar una dosis media en línea con esos ensayos que tener como dosis objetivo la de 20 mg dos veces al día y alcanzarla en mayor o menor medida según tolerancia del paciente^c.

Hay datos que sugieren que un porcentaje no despreciable de los pacientes del ensayo hubiera podido tolerar entre 10 y 20 mg de enalapril dos veces al día. En CONSENSUS²⁴, un 22% de los pacientes alcanzó la dosis objetivo de 20 mg de enalapril dos veces al día, con una prevalencia de hipertensos en el brazo de enalapril del 24%. Y en la vida real, ¿se alcanza la dosis de enalapril recomendada por las guías? Un trabajo²⁵ sobre la adecuación a las reco-

SAC/VAL no es de primera elección en el tratamiento de la ICC-FER

mendaciones de la Guía de la SEC en pacientes con ICC controlados ambulatoriamente por los cardiólogos de 27 hospitales españoles nos da la respuesta. Excluidos los pacientes en fase de titulación, alcanza dosis objetivo de IECA el 22% de los pacientes (la misma proporción que en CONSENSUS). Si incluimos los pacientes en titulación, el porcentaje se reduce al 16%. Todo ello con un 56% de hipertensos. Si estos porcentajes se obtienen en la vida real, cabe pensar que incluso serían superiores en un ensayo clínico como el PARADIGM-HF con más de un 70% de pacientes hipertensos entre los incluidos en el doble ciego.

En ningún momento los responsables ensayo justifican con solvencia su decisión de impedir que quien la tolerara recibiera una dosis de enalapril entre 10 y 20 mg dos veces al día, incumpliendo con ello las recomendaciones de las guías¹⁻⁹. Algo que no hicieron con valsartan pues lo administraron a la dosis recomendada por dichas guías. Este proceder es muy llamativo si tenemos en cuenta que el Dr. McMurray, primer autor del PARADIGM-HF, es uno de los dos coordinadores principales de la Guía de IC de la SEC¹.

¿Se bloqueó con la misma intensidad el SRAA en ambos brazos del ensayo?

El Dr. Packer así lo considera: "The renin-angiotensin system was inhibited to a similar degree in the 2 treatment arms; thus, any difference was related to the inhibition of neprilysin by sacubitril/valsartan"²². [El SRAA fue inhibido en similar grado en los dos grupos de tratamiento luego cualquier diferencia estaba relacionada con la inhibición de la neprilisina por SAC/VAL]. Pero tres importantes indicios sugieren que eso no fue así. Primero, y como se ha visto, la dosis utilizada de valsartan fue proporcionalmente mayor que la de enalapril. Segundo, el sacubitrilo inhibiría indirectamente el SRAA con lo que "ayudaría" a valsartan a bloquear este sistema. Y en tercer lugar, una incidencia de tos en el brazo de SAC/VAL inusualmente alta (en rango

C. Por ejemplo, podemos conseguir una reducción a la mitad del consumo medio ("dosis media") de cigarrillos en una determinada población de fumadores mediante dos intervenciones: a) reduciendo a la mitad el consumo de cigarrillos en todos y cada uno de los fumadores sin que ninguno abandone el hábito, y b) reduciendo a la mitad y al azar el número de fumadores en dicha población. Con ambas intervenciones el consumo medio (la "dosis media") de cigarrillos se reduciría a la mitad pero con la "b" conseguiríamos, además, una reducción relevante (del 50%) del número de fumadores. Probablemente, el mayor beneficio en salud pública (el mayor beneficio agregado) lo obtendríamos con esta última intervención. Con el tratamiento de la ICC-FER con enalapril ocurre lo mismo: el mayor beneficio agregado se conseguiría al tomar cada paciente la máxima dosis de enalapril que tolere sin sobrepasar los 20 mg dos veces al día.

de IECA) sugiere un bloqueo del SRAA en este brazo del ensayo mayor que el proporcionado por valsartan.

Uno de los efectos del aumento de los PN beneficiosos sobre la estructura y función cardíaca en el paciente con ICC es el bloqueo del SRAA^{7,28,29,30}. Tan es así, que el sistema de PN se considera un "antagonista natural" del SRAA al que inhibe mediante la reducción de la secreción de renina y aldosterona³⁰. El bloqueo de neprilisina por el sacubitrilo aumenta los niveles de PN. Algunos autores enfatizan este efecto al describir el mecanismo de acción de SAC/VAL³¹ y afirman que el sacubitrilo reforzaría el bloqueo del SRAA efectuado por valsartan ("Furthermore, the benefit of renin-angiotensin-aldosterone system blockade may be amplified by up-regulation of endogenous natriuretic peptide system")³². [Además, el beneficio del bloqueo del SRAA puede ser amplificado por la regulación al alza del sistema de péptidos natriuréticos endógenos].

Sabemos que los fármacos que inhiben el SRAA producen tos. Los IECA son los que más la producen, pero también los ARA-II y el aliskiren³³. ¿Qué figura al respecto en sus fichas técnicas? De enalapril³⁴ se afirma que la tos es un efecto adverso muy frecuente ($\geq 1/10$). Sin embargo, de valsartan³⁵ y aliskiren³⁶ se dice que es poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Y en contra de lo que cabría esperar, de SAC/VAL³⁷ se afirma que la tos es un efecto frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Y no se puede afirmar otra cosa a la vista del 11,3% de incidencia de tos en el brazo de SAC/VAL en PARADIGM-HF no muy alejado del 14,3% del brazo de enalapril¹¹. ¿Qué informa Novartis sobre la probabilidad de tos con valsartan? Recientemente, el laboratorio informaba³⁸ de que en los ensayos en los que se comparaba con un IECA, la probabilidad de tos con valsartan era de 2,6% frente al 7,9% con los IECA. También, que en un ensayo limitado a 129 pacientes que habían tenido previamente tos con un IECA, su incidencia se redujo al 20% con valsartan. En el mismo informe, nos recuerda el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por tos en el ensayo VALIANT (0,6% para valsartan vs. 2,5% para captopril). Una revisión de la seguridad clínica de valsartan encontró entre 4 y 6 veces más tos con enalapril que con valsartan, 8 veces más con lisinopril que con valsartan, y en algunos estudios la tos con valsartan se equiparaba a placebo³⁹. La incidencia de tos en el brazo de SAC/VAL (11,3%) se sitúa en rango de IECA ($\geq 1/10$) y a poca distancia del 14,3% del brazo de enalapril¹¹. Esto sugiere un bloqueo del SRAA en el brazo de SAC/VAL más allá del efectuado por valsartan y, dadas las dosis empleadas, muy probablemente más intenso que el del brazo de enalapril.

Por lo tanto, hay serios indicios de que el SRAA se bloqueó más intensamente en el brazo de SAC/VAL que en el de enalapril. Algo que explicaría, por una parte, la destacada mayor aparición de hipotensión (sintomática o no) con SAC/VAL tanto en el periodo de rodaje¹² como en el doble ciego¹¹ y, por otra, el hecho de que a los ocho meses de seguimiento los pacientes que recibieron SAC/VAL alcanzarán una tensión sistólica media 3,2 mmHg más baja que los del brazo de enalapril¹¹.

Los pacientes que se puedan beneficiar de SAC/VAL deben seleccionarse de forma exquisita

Otros factores que limitan la validez externa del estudio

Periodo de rodaje

El periodo de rodaje reduce la probabilidad de que el paciente intolerante a la medicación entre en el doble ciego, lo que reduce la validez externa de los resultados de seguridad y de eficacia del ensayo, por mucho que en el análisis se siga el principio de intención de tratar. Cuando el periodo de rodaje se utiliza en un ensayo para excluir al paciente intolerante, los resultados del mismo sobrestiman los beneficios y subestiman los riesgos del tratamiento⁴⁰. Además, el rodaje en el PARADIGM-HF no fue igual para los dos fármacos comparados. ¿Por qué se escaló la dosis con SAC/VAL y no con enalapril? ¿Por qué se inició el rodaje con enalapril y no con SAC/VAL? ¿Es todo esto indiferente cuando los efectos secundarios más temidos (hipotensión, hiperpotasemia y disfunción renal) coinciden en los dos fármacos? Conviene reflexionar sobre si los resultados de seguridad y de eficacia hubieran sido exactamente los mismos si el rodaje se hubiera efectuado a la inversa: primero SAC/VAL a dosis objetivo desde un primer momento (sin escalado de dosis) durante 15 días, y posteriormente enalapril con escalado de dosis durante 29 días. Por otra parte, los resultados del análisis de sensibilidad que exploró las consecuencias de la alta tasa de abandonos en la fase de rodaje ($\approx 20\%$) sugerían que el tamaño del efecto en la variable principal podría disminuir de una reducción relativa del riesgo del 20% observada en el análisis original a valores del 15%-16% en el análisis de sensibilidad, aun manteniendo la significación estadística y clínica¹⁴.

Interrupción anticipada del ensayo por beneficio

El PARADIGM-HF se interrumpió anticipadamente por beneficio tras una mediana de seguimiento de 27 meses. La interrupción anticipada del ensayo se ha juzgado justificada al mostrar los datos una clara reducción del riesgo de hospitalización y muerte¹⁰. Pero cuando los ensayos se suspenden por beneficio antes de lo previsto, tienden a representar una selección de resultados extremos y el efecto estimado es aproximadamente un 30% superior al real⁴¹, lo que puede resultar en una reducción de la validez externa de los resultados de eficacia.

Finalmente, el 14,8% de los pacientes incluidos en el doble ciego estaban tratados con un desfibrilador/cardioversor implantable y el 6,8% con estimulación biventricular (terapia de resincronización), mientras que en Europa se han publicado cifras de utilización de aproximadamente el doble⁴². Estas tecnologías han demostrado reducir la muerte y discapacidad en los pacientes con ICC-FER. Por ello, no sabemos si un mayor acceso a estos recursos, al reducir hipotéticamente el número de eventos, reduciría tanto la magnitud de las diferencias observadas como la probabilidad de que las mismas resultaran estadísticamente significativas, lo que podría mitigar algunos de los beneficios del tratamiento ensayado.

¿Qué pacientes son elegibles para el tratamiento con sacubitrilo/valsartan?

El porcentaje de pacientes con ICC-FER elegible para recibir SAC/VAL de acuerdo con los criterios del ensayo y atendiendo a ejercicios teóricos^{43,44} parece ser escaso. Esto se confirma en exploraciones en la práctica real^{45,46} que lo sitúan entre el 11,4 y el 21%. Los médicos prescriben un nuevo fármaco a los pacientes cuando éstos responden mal a su tratamiento actual. Quizá esta estrategia sea inapropiada en el caso de SAC/VAL. La mala respuesta de los pacientes al tratamiento estándar a las dosis recomendadas por las guías no fue, como tal, un criterio de inclusión. Es más, en el momento de la aleatorización casi el 75% de los pacientes estaban asintomáticos o con síntomas leves (NYHA I/II).

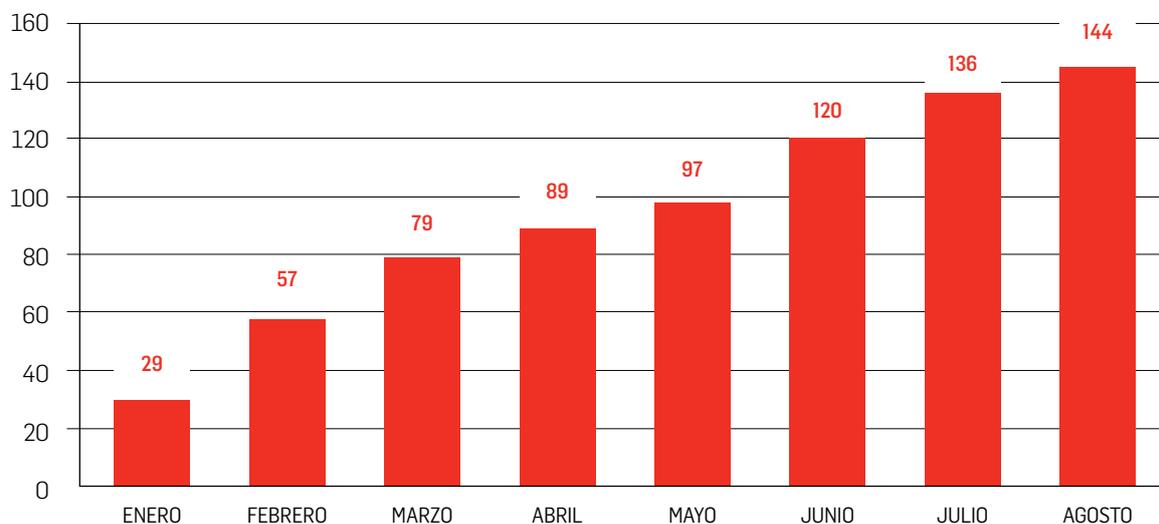
Sabemos que el 53,5% (n=9.672) de los 18.071 pacientes candidatos iniciales con ICC-FER no llegaron a la fase de doble ciego. PARADIGM-HF informa del perfil epidemiológico y clínico de los incluidos¹¹, pero nada sabemos acerca de este perfil en el caso de los excluidos, salvo que la mayoría lo fueron por no tener suficientemente elevados los PN, por comorbilidades o anomalías en pruebas en la fase de selección y por efectos secundarios

o anomalías en pruebas en el periodo de rodaje. Importa tanto conocer el perfil de los pacientes en los que SAC/VAL mostró eficacia como el de aquellos en los que la eficacia no está demostrada. Especialmente si sabemos que en el análisis de subgrupos hubo una interacción significativa dependiendo de la clase funcional basal, con un mayor efecto en la variable principal en los pacientes menos graves (NYHA I/II) en comparación con los más graves (NYHA III/IV) ($p = 0,03$)¹⁴. Por ello, convendría conocer las diferencias entre los pacientes incluidos y los excluidos respecto de algunas variables como, por ejemplo, la edad, el sexo, la clase de la NYHA, la fracción de eyección, el título de los PN y algunas comorbilidades de interés. Sólo Novartis y los dos investigadores principales de ensayo (el Dr. Packer y el Dr. McMurray), conocen el detalle del perfil de los miles de pacientes excluidos que no llegaron al doble ciego (todos ellos, por cierto, con ICC-FER).

Utilización de Sacubitrilo/Valsartan en Navarra

La figura 2 muestra el número de pacientes tratados con SAC/VAL prescrito en receta oficial del Sistema Nacional de Salud en Navarra entre enero y agosto de 2017. Los datos proceden del Sistema de Información de Consumo Farmacéutico del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Durante este periodo, el número de pacientes se ha quintuplicado al pasar de 29 en enero a 144 en agosto. La media de edad es de 76,7 años (75,2 los varones y 79,7 las mujeres) y el 68% son varones (en el PARADIGM-HF, 63,8 años y 78% respectivamente). Estos datos hacen pensar en la existencia de cierta inadecuación en la prescripción del fármaco. La mayor edad de los pacientes en los que se prescribe SAC/VAL en Navarra respecto de los pacientes incluidos en el doble ciego del PARADIGM-HF, sugiere que el fármaco se está prescribiendo en pacientes más comórbidos y con la enfermedad más evolucionada e inestable que los del ensayo, especialmente en el caso de las mujeres.

Figura 2. Número de pacientes tratados con sacubitrilo/valsartan en Navarra. Periodo enero-agosto de 2017, receta del Sistema Nacional de Salud.



Fuente: Sistema de Información de Consumo Farmacéutico del Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea.

Conclusiones

El ensayo PARADIGM-HF no aclara si se inhibió en similar intensidad el SRAA en ambos brazos al no aislar el efecto añadido por la acción de sacubitrilo.

Hay indicios de una mayor intensidad del bloqueo del SRAA en el brazo de SAC/VAL que podría explicar al menos parte de las diferencias y que es consecuencia de utilizar una dosis proporcionalmente mayor de valsartan que de enalapril y del refuerzo que ejercería sacubitrilo sobre el bloqueo del SRAA.

Otros factores limitantes de la validez externa de los resultados de eficacia (supraestimándola) y de seguridad (infraestimando el riesgo de efectos secundarios) son la finalización anticipada del ensayo por beneficio y la presencia de estrictos y numerosos criterios de inclusión y exclusión.

La edad, sexo, clase funcional y comorbilidad de los pacientes incluidos en el ensayo tienen poco que ver con las del conjunto de pacientes con ICC que reciben atención médica ambulatoria o que ingresan en nuestros hospitales. De hecho, las exploraciones muestran que una reducida proporción de pacientes con ICC-FER sería elegible para tratamiento con SAC/VAL en la vida real teniendo en cuenta los criterios de PARADIGM-HF.

Todo ello desaconseja considerar a SAC/VAL como fármaco de primera elección en el tratamiento de los pacientes con ICC-FER. Por motivos de eficacia y seguridad, se deben seleccionar de forma exquisita aquellos que más se puedan beneficiar del fármaco. Es decir, aquellos que más similitudes clínico-epidemiológicas guarden con los incluidos en la fase doble ciego del PARADIGM-HF y que en España son, como grupo, aquellos controlados en las consultas de cardiología.

Bibliografía

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ 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 the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975.
2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194-202.
3. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez N, Alonso Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 1041-9.
4. Tendencias de las principales causas de muerte en Navarra. Boletín de Salud Pública de Navarra. Julio 2015.
5. Memoria del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra 2014:170.
6. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013; 34:1404-13.
7. Sánchez G, Cortés A, Afonso P, Sánchez-Montes S, Navarro M, Aguilar JA. Péptidos natriuréticos. *Clínica y laboratorio. Química Clínica* 2004; 23 (6) 410-416.
8. Bayes-Genis A, Lupón J. Neprilisin: indicaciones, expectativas y retos. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(7):647-649.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-327.
10. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitril/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la IC crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 993-1004.
12. Entresto (sacubitril/valsartan). Product Monograph. Including patient medication information. Novartis Pharmaceuticals. August, 2016.
13. Protocol for: McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
14. Informe Europeo de Evaluación (EPAR) de Entresto®.
15. Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Cifras de población. Series detalladas desde 2002. Resultados nacionales. Población residente por fecha, sexo, grupo de edad y nacionalidad.
16. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, et al. The Persistent Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure. *Arch Intern Med*.2011;171:550-556.
17. Gázquez Pérez R, Sierra Sánchez JF Martínez López, Fraga Fuentes MD. Sacubitrilo/ valsartán para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Informe Génesis (SEFH), 2016. Disponible en:
18. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649-656.
19. Montés Santiago J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca: aproximación al paciente real en Galicia. *Galicia Clin*. 2012; 73 (Supl.2): S5-S11.
20. Anguita Sánchez M, investigadores del Registro BADA-PIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1159-69.
21. Varela-Roman A, Grigorian L, Barge E, Bassante P, de la Peña MG, Gonzalez-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart* 2005;91:489-494.
22. Packer M. Angiotensin neprilysin inhibition for patients with heart failure: what if sacubitril/valsartan were a treatment for cancer? *JAMA Cardiol*.2016;1(9):971-972.
23. McDowell TZ, Smith K. Clinical Review NDA 207620 Entresto (sacubitril/valsartan). May 15, 2015. Food and Drug Administration. US Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 207620Orig1s000. Medical Review.
24. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure; results of the Co-operative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316: 1429-35.
25. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E, et al. Adecuación en España a las recomendaciones terapéuticas de la guía de la ESC sobre insuficiencia cardiaca: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:785-93.
26. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD003040.

27. [Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction \(PARAGON-HF\)](#). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01920711.

28. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. [Natriuretic peptides](#). N Engl J Med 1998;339:321-8.

29. Judge P, Haynes R, Landray MJ, Baigent C. [Neprilysin inhibition in chronic kidney disease](#). Nephrol Dial Transplant (2015) 30 (5): 738-743.

30. Volpe M. [Natriuretic peptides and cardio-renal disease](#). Int J Cardiol. 2014 Oct 20;176(3):630-9.

31. Wills B, Prada LP, Rincón A, Buitrago AF. [Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina \(ARNI\): una alternativa en los pacientes con falla cardiaca](#). Rev Col Cardiol 2016;23:120-7.

32. Sabe MA, Jacob MS, Taylor DO. [A new class of drugs for systolic heart failure: The PARADIGM-HF study](#). Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2015 October;82(10):693-701.

33. Sanders GD, Coeytaux R, Dolor RJ, Hasselblad V, Patel UD, Powers B et al. [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors \(ACEIs\), Angiotensin II Receptor Antagonists \(ARBs\), and Direct Renin Inhibitors for Treating Essential Hypertension: An Update \[Internet\]](#). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Jun. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 34.) Results.

34. [Ficha Técnica de Enalapril](#). Agencia Española del Medicamento. Abril 2016.

35. [Ficha Técnica de Valsartan](#). Agencia Española del Medicamento. Febrero 2016.

36. [Ficha Técnica de Aliskiren](#). Agencia Europea del Medicamento.

37. [Ficha Técnica de Sacubitrilo/Valsartan](#). Agencia Europea del Medicamento.

38. [Highlights of prescribing information. DIOVAN® \(valsartan\)](#). Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, NJ 07936 © Novartis T2017-17/T2017-19 February 2017/February 2017.

39. Fogari R, Zoppi A. [A drug safety evaluation of valsartan](#). Expert Opinion on Drug Safety. 2011; 10 (2): 295-303.

40. Pablos-Méndez A, Barr RG, Shea S. [Run-in periods in randomized trials: implications for the application of results in clinical practice](#). JAMA. 1988; 279 (3): 222-5.

41. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q et al. [Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis](#). JAMA. 2010 Mar 24;303(12):1180-7.

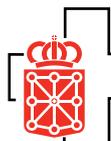
42. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F et al. [Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry](#). Eur J Heart Fail. 2013; 15: 1173-84.

43. Lainscak M, Coats AJ. [The PARADIGM of ARNI's: Assessing reasons for non-implementation in heart failure](#). International Journal of Cardiology. 2016; 212:187-9.

44. Juillière Y, Ferrières J. [Nouvelle ère thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : quelle population de patients français cela concerne-t-il? Annales de cardiologie et d'angéiologie](#). 2016 ; 4934 (4) : 237-9.

45. Muk B, Szabo B, Dekany M, Bogyi P, Vagany D, Majoros ZS. et al. [The effect of treatment optimization on the suitability of ARNI among patients followed at a heart failure outpatient clinic](#). Eur. Heart J. 2015;36:556.

46. Pellicori P, Urbinati A, Shah P, MacNamara A, Kazmi S, Dierckx R, et al. [What proportion of patients with chronic heart failure are eligible for sacubitril-valsartan?](#) Eur J. Heart Fail. 2017 Feb 27. doi: 10.1002/ejhf.788.



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubizaray

Víctor Napal Lecumberri

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Juan Erviti López

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

EDITOR

Javier Garjón Parra