

Criterios para la utilización de sacubitrilo/valsartán en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida

Criterios

Contenidos	
Introducción	
Alcance y objetivos	
Resumen de la evidencia	Eficacia Seguridad
Limitaciones del ensayo PARADIGM-HF	
Conclusión Informe de Posicionamiento Terapéutico	
Criterios de utilización	Criterios de inicio del tratamiento Evaluación y seguimiento de las personas en tratamiento con sacubitrilo/valsartán. Consideraciones prácticas
Bibliografía	

Coordinadores:

Jose Alfonso Jurado. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Blanca Novella Arribas.
Subdirección de Farmacia y PS.

Marta Alcaraz Borrajo.
Subdirección de Farmacia y PS

Autores:

(por orden alfabético):

Javier Abellán Martínez. Medicina Interna.

Ramón Bover Freire. Cardiología.

Cristina Casado Reina. Farmacia.

Patricia de Sequera Ortiz. Nefrología.

Juan Francisco Delgado Jiménez. Cardiología.

Ana Gangoso Feroso. Farmacia.

Cristina García Benito. Medicina de Familia.

Francisco Javier Martín Sánchez. Geriatria.

Henar Martínez Sanz. Farmacia.

M. Soledad Mayayo Vicente. Medicina de Familia.

Juan Carlos Obaya Rebolgar. Medicina de Familia.

Javier Segovia Cubero. Cardiología.

Maite Vidan Astiz. Geriatria.



Edita: Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

ISSN: 2174-405X

Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/Protocolos.aspx>
<http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017943.pdf>

El documento ha sido publicado en la intranet y se ha enviado a los Hospitales y Direcciones Asistenciales de Atención Primaria para la revisión externa por los profesionales del SERMAS. El Laboratorio Titular ha tenido la oportunidad de enviar comentarios al documento.

Revisado y aprobado por el Comité Director en Farmacoterapia: Diciembre 2016.

Se autoriza la reproducción total o parcial de los contenidos de este documento de carácter público, siempre que se cite la fuente, no se manipulen ni alteren los contenidos y no se utilicen directamente con fines comerciales.

Este documento se citará como:

Criterios para la utilización de sacubitrilo/valsartán en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; Diciembre 2016. 10 p. (Criterios; no. 8). Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017943.pdf>

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo, progresivo que se caracteriza por el aumento de los síntomas que conducen a hospitalizaciones repetidas, mala calidad de vida y una alta tasa de mortalidad.

Dentro del síndrome de la IC se distinguen clásicamente dos grupos diferenciados en relación a la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI): aquellos con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada (IC-FEP) y los que presentan una FEVI reducida (IC-FER). Recientemente se ha añadido una tercera categoría de IC con FEVI en rango intermedio (40-49%)¹. En comparación con los pacientes con FEVI reducida, los pacientes con IC-FEP son de mayor edad, más comúnmente mujeres con antecedentes de hipertensión arterial y fibrilación auricular, siendo menos frecuente el antecedente de infarto de miocardio. La mayoría de los ensayos clínicos publicados con fármacos han seleccionado a los pacientes en función de la FEVI incluyendo aquellos con FEVI inferior a 40% y los realizados con FEVI \geq 40% arrojan resultados contradictorios, por lo que solamente se ha demostrado reducción de morbi-mortalidad en estos pacientes.

En el tratamiento de la IC crónica con FEVI reducida, la inhibición neuro-hormonal, con IECA (ARA II en caso de intolerancia), beta-bloqueantes y antagonistas de aldosterona (también conocidos como antagonistas del receptor mineralocorticoideo), ha demostrado beneficio disminuyendo la mortalidad e ingresos hospitalarios. Actualmente, salvo contraindicación, estos fármacos se recomiendan para el tratamiento de todos los pacientes sintomáticos con IC-FER¹⁻⁴.

A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico (dispositivos implantables, trasplante, rehabilitación cardiaca, educación para la salud...), la mortalidad, los ingresos y el deterioro de la calidad de vida relacionados con IC siguen siendo elevados^{5,6}. Durante años se han estado explorando otras posibles dianas terapéuticas para intentar reducir el riesgo residual de eventos graves en pacientes con IC-FER, entre ellas la potenciación del sistema de péptidos natriuréticos. Recientemente se ha comercializado el sacubitrilo, inhibidor de neprilisina, en asociación con valsartán (SAC/VAL) indicado⁷ en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. La inhibición de neprilisina aumenta la actividad de los péptidos natriuréticos y otros péptidos vasoactivos que potencialmente ejercen efectos favorables a largo plazo, pero por otra parte también conduce a un aumento de la angiotensina II, razón por la cual es necesario añadir de forma simultánea un fármaco que inhiba su actividad.

ALCANCE Y OBJETIVOS

El objetivo de este documento es establecer criterios comunes para la Comunidad de Madrid sobre el lugar en la terapéutica de SAC/VAL en el tratamiento de pacientes con IC crónica sintomática con fracción de eyección reducida con el objetivo de

reducir el riesgo de mortalidad y de hospitalización por IC.

Dicho documento ha sido consensado por diferentes grupos de profesionales de distintos ámbitos asistenciales y especialidades médicas, adaptando a la Comunidad de Madrid la mejor evidencia científica disponible.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se dispone de información acerca de la eficacia y seguridad de SAC/VAL en pacientes con IC crónica sintomática con fracción de eyección reducida gracias al ensayo clínico aleatorizado (ECA) PARADIGM-HF⁸. Adicionalmente, se ha publicado otro ECA, TITRATION⁹, comparando dos estrategias de titulación del fármaco: conservadora (en 6 semanas) frente a acelerada (en 3 semanas), con aceptable tolerancia en ambos brazos.

Se están llevando a cabo diferentes ECA para evaluar la eficacia del fármaco en otros tipos de pacientes con IC, como es el caso del ECA PARAGON-HF, en pacientes con IC crónica y FEVI preservada, o ECA PIONEER-HF para evaluar el inicio precoz del tratamiento con SAC/VAL tras una descompensación aguda. Hasta que no se disponga de los resultados en estos grupos de pacientes no está indicado utilizar SAC/VAL en estas poblaciones.

1. Eficacia

El PARADIGM-HF es un ensayo multinacional, doble ciego, aleatorizado:

- Se incluyeron **pacientes adultos con IC crónica** en tratamiento con IECA o ARA II y con betabloqueantes (excepto contraindicación); se recomendaba que, además de IECA o ARA y beta bloqueantes, los pacientes estuvieran tratados con antagonistas de aldosterona. Para su inclusión en el estudio, el paciente debía tener una *fracción de eyección reducida* [fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \leq 40%, modificada posteriormente a \leq 35%] y **estar sintomático, clasificación II-IV** de la escala de "New York Heart Association" (NYHA), **con unos niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético cerebral** (BNP) \geq 150 pg/ml o de fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) \geq 600 pg/ml si el paciente no había sido hospitalizado por IC en el último año; o un BNP \geq 100 pg/ml o NT-proBNP \geq 400 pg/ml si el paciente había estado hospitalizado por IC en el último año. Se excluyeron, entre otros, pacientes con historia conocida de angioedema, insuficiencia cardiaca aguda descompensada actual, hipotensión sintomática o una presión arterial sistólica $<$ 100 mm Hg, potasio sérico $>$ 5.4 mmol/L, insuficiencia renal o hepática grave.
- En el ensayo se **compara** sustituir el IECA o ARA que recibía el paciente por SAC/VAL (200 mg dos veces al día) o por enalapril (10 mg dos veces al día).
- La **variable principal** combina mortalidad cardiovascular (CV) o primera hospitalización por IC. Entre las variables secundarias de interés se midió la mortalidad total.

Tabla 1. Resultados de eficacia del SAC/VAL frente enalapril

Variable	Enalapril (N: 4.212)	SAC/VAL (N: 4.187)	HR (IC 95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)
Variable principal combinada	1.117 (26,5%)	914 (21,8%)	0,80 (0,73 – 0,87)	4,7 (2,8 - 6,5)	21 (15 -35)
Mortalidad CV	693 (16,5%)	558 (13,3%)	0,80 (0,71 – 0,89)	3,1 (1,6 - 4,6)	32 (22 - 62)
Primera hospitalización por IC	658 (15,6%)	537 (12,8%)	0,79 (0,71 – 0,89)	2,8 (1,3 - 4,3)	36 (23 - 77)
VARIABLES SECUNDARIAS					
Mortalidad total	835 (19,8%)	711 (17,0%)	0,84 (0,76 – 0,93)	2,8 (1,19 - 4,5)	35 (22 - 84)

Para poder valorar correctamente la posibilidad de extrapolar de los datos del PARADIGM-HF, es necesario tener en cuenta que previamente a la fase doble ciego en la que se comparan ambos tratamientos, hay dos fases en las cuales se van seleccionando los pacientes que finalmente son estudiados. **En la fase de cribado se descartaron el 42%** (7.534 de 18.071) de pacientes con IC crónica sintomática con FEVI reducida y en tratamiento con IECA o ARA y beta bloqueante, en su mayoría por presentar **niveles bajos de péptidos natriuréticos o por tener niveles elevados de potasio**^{10,11}. Los pacientes que superan la fase de cribado (n=10.513) entran en **la fase pre-aleatorización**, en la cual **se prueba de forma cruzada la tolerancia** a las dosis objetivo de los tratamientos que van a ser comparados. Para ello, se sustituye el tratamiento con IECA o ARA que recibía el paciente por enalapril 10 mg dos veces al día (2 semanas), y posteriormente se retira el enalapril y se titula la dosis de SAC/VAL a 200 mg 2 veces al día (4 semanas). **En total, un 20% de los pacientes no superaron la fase de pre-aleatorización**, principalmente por efectos adversos.

Los pacientes que entran en la fase de doble ciego tenían una edad media de 64 años, (19% tenían ≥ 75 años) y predominantemente eran varones (78%). En el momento de la aleatorización, el 70% de los pacientes tenían IC grado II de la NYHA, 24% de grado III y 0,7% de grado IV. La media de la FEVI fue el 29%. El 14,8% de los pacientes portaban un desfibrilador/cardioversor implantable (DCI) y el 7% tenían un marcapasos para resincronización cardíaca (CRT) (estimulación eléctrica biventricular). El 94% recibían beta-bloqueantes y un 58% antagonistas de aldosterona^{10,11}.

Tras una mediana de seguimiento de 27 meses el ensayo se interrumpió de forma anticipada de acuerdo con las premisas iniciales del mismo, al alcanzar SAC/VAL el límite de beneficio establecido.

SAC/VAL mostró ser superior a enalapril en la reducción del riesgo absoluto de muerte cardiovascular o primera hospitalización por IC, siendo necesario tratar a 21 pacientes de las características del ensayo con SAV/VAL 200 mg dos veces al día durante aproximadamente 2 años para evitar una muerte de causas CV o una hospitalización por IC, tal y como se muestra en la tabla 1. Este efecto se observó al inicio y se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo y fue consistente en todos los subgrupos de pacientes considerados.

Ambos componentes de la variable principal contribuyeron a la reducción del riesgo: los pacientes en tratamiento con SAC/VAL tuvieron menos muertes de origen CV y menos hospitalizaciones por IC. El efecto sobre la mortalidad CV se debió principalmente a un menor número de muerte súbita y por fallo de bomba¹⁰. Asociado a la reducción del riesgo de mortalidad CV **se produjo también un menor riesgo de muerte por cualquier causa**.

2. Seguridad

Es importante tener en cuenta que las estimaciones de riesgo derivadas del periodo de doble ciego de PARADIGM-HF podrían subestimar el verdadero riesgo de SAC/VAL¹⁰. Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían estar ya en tratamiento con IECA o ARA y para llegar a la fase en la que se comparaba SAC/VAL con enalapril, **debían superar la fase de prealeatorización**. En esta fase **se excluyeron un 20% de los pacientes que la iniciaron**, mayoritariamente por efectos secundarios, hipotensión, insuficiencia renal o hiperpotasemia.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con SAC/VAL o con enalapril en el periodo doble ciego fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal (Tabla 2). El riesgo de hiperpotasemia e insuficiencia renal en los pacientes tratados con SAC/VAL fue similar a la de los pacientes tratados con enalapril. Sin embargo **en la utilización de SAC/VAL se asoció con un mayor riesgo de hipotensión sintomática** en comparación con enalapril (HR 1,4; IC95% 1,3 a 1,5). Sin embargo, no hubo diferencias entre los tratamientos en cuanto a la necesidad de suspensión del fármaco por hipotensión, y la mayoría de los eventos se resolvieron gracias a un ajuste de la dosis¹⁰. La hipotensión fue notificada más frecuentemente en pacientes con edad ≥ 65 años, enfermedad renal, PAS basal por debajo de 112 mm Hg, pacientes sin tratamiento concomitante con antagonistas de la aldosterona y pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa.

También se notificó angioedema (0,45% con SAC/VAL vs 0,24% con enalapril); en pacientes de raza negra se observó una mayor incidencia con SAC/VAL 2,4% y enalapril 0,5%.

Tabla 2: Resultados de seguridad del SAC/VAL y enalapril.

Efecto secundario	SAC/VAL	Enalapril
Angioedema	19 (0,45%)	10 (0,24%)
Hipotensión		
Sintomática	588 (14,0%)	388 (9,2%)
Sintomática con PAS < 90 mmHg	112 (2,7%)	59 (1,4%)
Hiperpotasemia		
> 5,5 mmol/l	674 (16,1%)	727 (17,3%)
> 6,0 mmol/l	181 (4,3%)	236 (5,6%)
Elevación creatinina sérica		
≥ 2,5 mg/dl	139 (3,3%)	188 (4,5%)
≥ 3,0 mg/dl	63 (1,5%)	83 (2,0%)

En estudios realizados en animales, sacubitrilo inhibió la neprilisina en el líquido cefalorraquídeo aumentando potencialmente la cantidad del subtipo 1-38 y 1-40 de sustancia beta-amiloide cerebral, lo cual podría contribuir al depósito del beta amiloide en el sujeto sano y en otros tipos de demencia. Por ello, la Agencia Europea del Medicamento¹¹ ha considerado el deterioro cognitivo como un riesgo potencial, que debe de ser evaluado post-autorización.

LIMITACIONES DEL ENSAYO PARADIGM-HF

El estudio PARADIGM-HF presenta diversas limitaciones e incertidumbres en cuanto a su interpretación, las cuales incluyen:

- Una de las principales limitaciones del estudio son los criterios restrictivos con los que se incluyeron los pacientes en el PARADIGM-HF. Por esto, es importante comprobar que los pacientes cumplen los criterios de inclusión y no presentan los de exclusión previamente a la indicación de este fármaco. Sin que en este momento se pueda extrapolar los resultados a otros grupos de sujetos con insuficiencia cardiaca.
- Tamaño del efecto esperable en la práctica en relación a la parada prematura del estudio y a los abandonos en la fase de pre-inclusión. Históricamente, cuando los ensayos se suspenden antes, tienden a representar una selección de resultados extremos y el efecto real es normalmente menor que el estimado, así como disminuyen la frecuencia de potenciales reacciones adversas. Por otro lado, el diseño de estudio PARADIGM-HF incluyó una rigurosa fase de pre-aleatorización en la que se descartó para su inclusión a los pacientes que no podían tolerar el enalapril o el SAC/VAL (aproximadamente un 20%), principalmente por hipotensión arterial o hiperpotasemia, por lo que es posible que en la práctica clínica los efectos secundarios sean mayores que los del ensayo clínico. Los análisis de sensibilidad realizados para explorar las consecuencias de la alta tasa de abandonos en la fase de pre-inclusión, sugerían una disminución en el tamaño del efecto, (en concreto la

reducción relativa del riesgo observada en el análisis original se redujo del 20% a valores del 15%-16%). No obstante se mantenía la significación estadística y clínica.

- Dosis objetivo de enalapril utilizada en el estudio fue de 10 mg/12 horas, inferior a la dosis objetivo de 20 mg/12 horas que se recomienda generalmente en las guías de práctica clínica, a diferencia del valsartán que se utiliza a dosis máxima. Aunque la dosis de 40 mg/diarios es peor tolerada y un elevado porcentaje de pacientes hubieran estado tratados a dosis menores, no puede descartarse que en los pacientes que sí la toleren el efecto comparativo de SAC/VAL pueda ser menor que el obtenido en el estudio PARADIGM-HF.
- Uso limitado de desfibrilador/cardioversor implantable o con estimulación biventricular (14% y 7% respectivamente), menor a las cifras de utilización en Europa. Estas tecnologías han demostrado reducir la muerte y discapacidad en los pacientes con IC-FER, y por lo tanto no se sabe si el acceso a ellos habría mitigado algunos de los beneficios del tratamiento.

CONCLUSION DEL INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios junto con el Ministerio de Sanidad y las Comunidades Autónomas, tras revisión por Sociedades Científicas, ha elaborado un Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT)¹² en el que se describen las características clínicas de los pacientes, en los que considera el uso adecuado de este fármaco.

En este sentido el IPT concluye que: "SAC/VAL es una opción de tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida ($FEVI \leq 35\%$) y niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-proBNP que presenten un mal control (de forma que continúen sintomáticos con grado II-III de la NYHA) pese al tratamiento con dosis estables de IECA o ARA II en combinación con betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona (salvo intolerancia o contraindicación a los mismos) a las dosis máximas toleradas, tras haber valorado que el mal control no es debido a incumplimiento terapéutico."

CRITERIOS DE UTILIZACIÓN

1. Criterios de inicio para el tratamiento

Previo a considerar la modificación de cualquier tratamiento conviene comprobar el cumplimiento de las medidas farmacológicas y no farmacológicas, así como la interacción con fármacos¹³ u otros procesos que pueden estar provocando una reagudización de la insuficiencia cardiaca.

Se recomienda valorar la indicación de SAC/VAL en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y estable:

- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo $\leq 35\%$
- Clase funcional NYHA II-III
- Tratamiento previo optimizado, estable y bien tolerado con IECA o ARAII, y betabloqueante y antagonista de la aldosterona, salvo contraindicación o intolerancia
- Y péptidos natriuréticos elevados.

No iniciar el tratamiento en pacientes con:

- Antecedentes de angioedema
- Niveles de potasio sérico $> 5,4$ mmol/L
- Filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 ml/min/1,73 m²
- Hipotensión sintomática o PAS < 100 mm Hg.
- Insuficiencia hepática grave.

En el caso de iniciar tratamiento con SAC/VAL, se debe suspender el IECA o el ARA-II, manteniendo el resto de la medicación. No se debe iniciar hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de IECA.

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida $\leq 35\%$.

Los puntos de corte para definir una fracción de eyección ventricular reducida o preservada han ido variando a lo largo del tiempo. El punto de corte de la IC con fracción de eyección preservada establecido en las guías europeas (ESC 2016¹) y americanas (ACC/AHA 2013²) es de $\geq 50\%$. La mayoría de los ensayos clínicos en pacientes con IC-FER han incluido principalmente a pacientes con FEVI $< 35\%$ o 40% ^{1,2}. Sin que existan estudios dirigidos a conocer el tratamiento óptimo en los pacientes con FEVI entre el intervalo 35-40% a 50%, denominado zona gris¹ o borderline y aquellos con FEVI preservada (FEVI $\geq 50\%$)^{1,2}.

Los beneficios del SAC/VAL han sido demostrados en pacientes con FEVI $\leq 35\%$, inicialmente el criterio de inclusión fue que los pacientes tuvieran un FEVI $< 40\%$ que se modificó al 35% a lo largo del estudio. Por lo tanto, y en espera de los resultados del estudio PARAGON-HF no es posible extrapolar los resultados del estudio a pacientes con FEVI $> 35\%$.

Tratamiento optimizado

Se conoce como tratamiento óptimo de la IC a la utilización de IECA (ARA II como alternativa), betabloqueante y antagonistas de la aldosterona. La combinación de estos fármacos a las dosis adecuadas son las que han demostrado un beneficio pronóstico disminuyendo la mortalidad y los ingresos hospitalarios. Es importante tener en cuenta que las dosis objetivo en el tratamiento de IC son, en general, superiores a las recomendadas en otras patologías.

La sólida evidencia acumulada en los distintos ECA hace que, en la actualidad, las guías de práctica clínica recomienden el uso de IECA y betabloqueantes a las dosis máximas toleradas en todos los pacientes con clínica de IC con fracción de eyección reducida⁴⁻⁹, el uso de ARA II como alternativa en pacientes que no toleren los IECA⁴⁻⁹, y el uso de antagonista de aldosterona en aquellos pacientes con síntomas persistentes a pesar de tratamiento con IECA y betabloqueantes⁴⁻⁹, siempre que el paciente lo tolere o no exista contraindicación.

Los beneficios del SAC/VAL han sido demostrados en pacientes que estaban con tratamiento previo con IECA/ARA II, el 94% recibían beta bloqueantes y un 58% antagonistas de aldosterona^{10,11}, por lo tanto no se considera este nuevo fármaco como una opción terapéutica en aquellos pacientes en los que no se haya evaluado previamente los beneficios del tratamiento óptimo, durante un tiempo superior a 4 semanas.

Pacientes con IC crónica sintomática

Existen, en el momento actual, varios sistemas de estadije de esta enfermedad, siendo el más clásico la utilizada por la NYHA basado en la situación clínica del paciente, reflejada por la cantidad de actividad física necesaria para desencadenar los síntomas típicos de la insuficiencia cardíaca. Se ha pretendido correlacionar esta clasificación con la de estadios estructurales de la enfermedad (Tabla 3) de modo que los pacientes incluidos en clase funcional II-III representarían aquellos con enfermedad cardíaca estructural con síntomas iniciales o habituales de IC, (estadio C), mientras que aquellos con síntomas avanzados, se correlacionan con estadio D (insuficiencia cardíaca refractaria que requiere intervenciones especializadas).

Los beneficios del SAC/VAL han sido demostrados en pacientes que estuvieran sintomáticos, al menos en estadio II de la NYHA a pesar del tratamiento optimizado. El 70% de los pacientes tenían IC clase II de la NYHA y un 24% de clase III, es decir tenían enfermedad estructural con síntomas. Apenas un 0,7% tenían una IC refractaria en clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se puede afirmar los beneficios de esta asociación en este subgrupo.

Tabla 3: Comparación de los Estadios de IC de la ACCF/AHA y la Clasificación Funcional NYHA.

Estadios de IC de la ACCF/AHA		Clasificación funcional de la NYHA	
A	Alto riesgo de IC pero sin enfermedad cardiaca estructural ni sintomatología de IC	Ninguno	
B	Enfermedad cardiaca estructural pero sin síntomas ni signos de IC	I	Sin limitación para la actividad física. La actividad física habitual no causa síntomas de IC
C	Enfermedad cardiaca estructural con síntomas iniciales o habituales de IC	I	Sin limitación para la actividad física. La actividad física habitual no causa síntomas de IC
		II	Ligera limitación para la actividad física. Confortable en el reposo, pero la actividad física habitual provoca síntomas de IC
		III	Marcada limitación para la actividad física. Confortable en el reposo, pero la actividad física inferior a la habitual provoca síntomas de IC
D	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas	IV	Imposible llevar a cabo cualquier actividad física sin presentar síntomas de IC, o síntomas de IC con el reposo

Modificada de Dickstein K et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008)

Péptidos natriuréticos elevados

El control de la evolución y el ajuste del tratamiento se hacen habitualmente mediante el seguimiento de los síntomas y signos de la enfermedad, aunque se ha propuesto utilizar la monitorización de los niveles de péptidos natriuréticos, NT-proBNP y BNP, moléculas que se liberan en la sangre como parte de la activación neuro-hormonal que ocurre en la IC como mecanismo compensatorio¹⁴.

Está bien establecido el uso de estos marcadores en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes. No obstante, hay que tener en cuenta que los niveles plasmáticos de NT-proBNP y BNP pueden estar elevados en una amplia variedad de procesos cardiológicos y no cardiológicos, entre los que destacan, la edad avanzada, taquiarritmias auriculares, miocardiopatías, valvulopatías, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia, y enfermedades metabólicas¹⁵.

Sin embargo, en el momento actual no hay una fuerte evidencia a favor de su uso en la monitorización. Las últimas guías europeas¹ reconocen que existen dudas razonables acerca de la utilidad de la monitorización con péptidos natriuréticos. Los estudios publicados muestran resultados divergentes, por lo que no se puede recomendar la utilización generalizada de esta aproximación en el tratamiento.

Los beneficios del SAC/VAL han sido demostrados en

pacientes con niveles plasmáticos elevados de péptidos natriuréticos. En concreto en el estudio PARADIGM, debido a su alto valor predictivo negativo y también a su valor pronóstico, era un criterio de inclusión que los pacientes presentaran niveles plasmáticos de BNP ≥ 150 pg/ml o 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. Es importante tener en cuenta que cerca de un 26% (N: 4661) de los pacientes cribados con IC-FER sintomática pese a estar en tratamiento para IC optimizado, no cumplían el criterio de inclusión de tener péptidos natriuréticos elevados.

No iniciar el tratamiento en pacientes con:

- Angioedema: La utilización de SAC/VAL está contraindicada en pacientes con antecedentes conocidos de angioedema relacionado con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA o ARA II y en pacientes con angioedema hereditario o idiopático⁷.
- Niveles de potasio sérico $> 5,4$ mmol/L. El uso de SAC/VAL se puede asociar con un aumento del riesgo de hiperpotasemia⁷.
- Hipotensión sintomática o PAS < 100 mmHg⁷.
- La experiencia clínica es muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (FGe < 30 ml/min/1.73m²) estos pacientes podrían tener un riesgo mayor de hipotensión. No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en estadio final y no se recomienda el uso de SAC/VAL⁷.
- SAC/VAL está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis (clasificación Child-Pugh C)⁷.
- No se recomienda el uso durante el 1^{er} trimestre de embarazo y está contraindicado durante el 2^o y 3^{er} trimestre de embarazo⁷.
- No se recomienda el uso concomitante de aliskireno con SAC/VAL⁷.

2. Evaluación y seguimiento de las personas en tratamiento con SAC/VAL

Eficacia:

Las principales conclusiones del PARADIGM-HF son que SAC/VAL es eficaz en reducir la mortalidad y las hospitalizaciones en una población bien definida.

Sin embargo, el clínico no tiene un indicador específico y medible para determinar en cada paciente tratado, la eficacia de SAC/VAL. El BNP no es un biomarcador adecuado para seguimiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con SAC/VAL debido a que es un sustrato de la neprilisina, y aunque el NT-proBNP sí parece mantener su valor como biomarcador en el seguimiento de estos pacientes, no existe evidencia suficiente sobre su utilidad en el seguimiento de

pacientes tratados con SAC/VAL, por lo que su uso no está estandarizado.

Tras el inicio del tratamiento, se debe comprobar la ausencia de progresión de los síntomas y de los eventos desfavorables de la enfermedad, así como de los posibles efectos adversos del tratamiento, siendo la estabilidad en el tiempo de estos pacientes, la principal comprobación de la eficacia de este fármaco.

Seguridad:

Ante la indicación de un fármaco de mecanismo innovador es muy importante estar atento y monitorizar los posibles efectos secundarios. Por ello que el Plan de Gestión de Riesgos aprobado para este fármaco incluye la vigilancia de los efectos adversos importantes identificados: angioedema, hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal.

- Si se produce **angioedema**, se debe interrumpir SAC/VAL inmediatamente y no se debe volver a reiniciar.
- Si se produce **hipotensión** durante el tratamiento se recomienda una reducción temporal de la dosis o la interrupción de SAC/VAL. Se debe considerar un ajuste de dosis de diuréticos, antihipertensivos concomitantes y el tratamiento de otras causas de la hipotensión (p. ej.: hipovolemia)⁷.
- Se recomienda la monitorización de los **niveles séricos de potasio**, especialmente en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipoadosteronismo, o los que toman dietas ricas en potasio o aquellos tratados con antagonistas de mineralocorticoides. Si los pacientes experimentan **hiperpotasemia** clínicamente significativa, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis o la interrupción de SAC/VAL. Si el nivel de potasio sérico es >5.4 mmol/l, se debe considerar la interrupción⁷.
- Considerar la reducción gradual o la suspensión de SAC/VAL en pacientes que desarrollen una **disminución significativa de la función renal**.
- La limitada representación en los ECA del grupo etario de los mayores de 75 años, y el mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la medicación de esta población, obliga a una monitorización estrecha durante el inicio de un nuevo tratamiento farmacológico, especialmente en aquellos con insuficiencia renal y polifarmacia, recomendándose iniciar a bajas dosis e ir aumentando progresivamente.

3. Consideraciones prácticas

3.1 Inicio del tratamiento y titulación^{7,9}

- En el caso de iniciar tratamiento con SAC/VAL, hay que tener en cuenta que éste sustituye al IECA o ARA II, por lo que se debe suspender el IECA o el ARA II, manteniendo el resto de

la medicación. No se debe iniciar hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de IECA. En el caso de que el paciente estuviera tratado con ARA II, se puede empezar inmediatamente. También hay que esperar 36 horas en caso de sustitución de SAC/VAL por IECA.

- La dosis inicial de SAC/VAL es 49/51 mg de SAC/VAL dos veces al día, excepto en pacientes con insuficiencia renal moderada (FGe 30-60 ml/min/1.73 m²), TAS cercanas a 100 mmHg y hepatopatías en clase funcional B de Child-Pugh o valores de transaminasas mayores a dos veces el límite normal que se iniciará con dosis de 24/26 mg de SAC/VAL dos veces al día.
- Si es bien tolerada, la dosis inicial se debe doblar cada 2-3 semanas hasta la dosis objetivo de un comprimido de 97/103 mg dos veces al día, en función de la tolerabilidad del paciente, siendo más probable la cumplimentación cuando se titula durante 6 semanas⁹.

3.2 Seguimiento del tratamiento

- Durante el seguimiento del fármaco, sobre todo en la fase de inicio y titulación se debe realizar control de tensión arterial de forma periódica. En caso de hipotensión valorar reducción de tratamiento diurético debido al efecto natriurético del sacubitrilo.
- Se deben hacer controles periódicos de potasio y creatinina al inicio del tratamiento y durante el seguimiento y la titulación, especialmente a pacientes con enfermedad renal crónica, diabetes, insuficiencia cardiaca descompensada, depleción de volumen y edad avanzada. En estos pacientes además, se recomienda suspender los fármacos que reducen la excreción renal de potasio (AINE, diuréticos ahorradores de potasio), evitar sustitutivos de la sal y plantas medicinales que contengan potasio.
- Si los pacientes experimentan hiperpotasemia clínicamente significativa, TAS entre 95 y 100 mmHg o una disminución significativa de la función renal, se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes o la disminución temporal de la dosis.
- Si el nivel de potasio sérico es > 5,4 mmol/l, la PAS < 95 mmHg o FGe estimada <30 ml/min/1,73m² se debe considerar la interrupción de SAC/VAL.
- Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas de SAC/VAL a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia con especial hincapié en el angioedema, ortostatismo, deterioro cognitivo o interacciones con estatinas, sildenafilo, AINE, litio, metformina, u otros fármacos que pueden elevar el potasio, para una posible detección precoz que conlleve un posible reporte como reacción adversa y una investigación más exhaustiva en el paciente.

3.3 Retirada del fármaco

- En el caso de olvido o imposibilidad de tomar el SAC/VAL durante una sola dosis, el medicamento se reestablecerá en la siguiente dosis sin duplicarla.
- Si la supresión del SAC/VAL es definitiva por reacción adversa grave o intolerancia contrastada, éste se cambiará por un IECA salvo contraindicación, para retomar el tratamiento óptimo previo a su indicación. Este último no se debe iniciar hasta 36 horas después de haber tomado la última dosis de SAC/VAL.

Application number:

207620Orig1s000http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000MedR.pdf (2015).

11. CHMP. Agencia europea del Medicamento. Informe Europeo de Evaluación (EPAR) de Entresto®http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf (2015).
12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática en pacientes con fracción de eyección reducida. PT-ENTRESTO/V1/XXX2016. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-.pdf>.
13. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e32-69.
14. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 824-839.
15. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart Br Card Soc* 2011; 97: 959-963.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147-239.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scotland, Healthcare Improvement Scotland. *Management of chronic heart failure: a national clinical guideline*. 2016.
4. National Clinical Guideline Centre. Chronic heart failure in adults: management <https://www.nice.org.uk/guidance/cg108> (2010, accessed 12 September 2016).
5. Pons F, Lupón J, Urrutia A, et al. Mortality and cause of death in patients with heart failure: findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 303-314.
6. Carmona M, García-Olmos LM, García-Sagredo P, et al. Heart failure in primary care: co-morbidity and utilization of health care resources. *Fam Pract* 2013; 30: 520-524.
7. Ficha Técnica autorizada de Entresto®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf.
8. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
9. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1193-1202.
10. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Medical Review on Entresto (sacubitril/valsartan).

El presente documento establece criterios comunes de utilización en la Comunidad de Madrid de sacubitrilo/valsartán en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Para ello se revisa el ensayo clínico PARADIGM-HF y, basado en las conclusiones del Informe de Posicionamiento Terapéutico se recomiendan criterios de inicio y de seguimiento del tratamiento. .