

TERCER ESCALÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: SACUBITRILO/VALSARTÁN Y GLIFLOZINAS

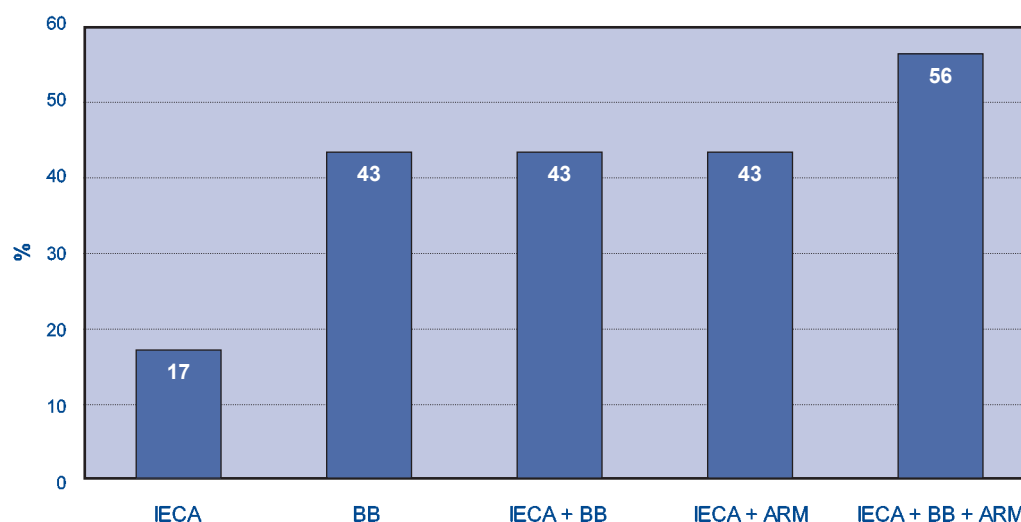
Tejada Cifuentes F¹, Arroyo Pineda V², Pérez Veiga JP³
Farmacéuticos Atención Primaria. ¹GAI de Albacete. ²GAI de Talavera de la Reina.
Coordinación Regional de Farmacia. Dirección General de Asistencia Sanitaria³.

La insuficiencia cardíaca (IC) es una entidad clínica con una elevada prevalencia, carga asistencial y mortalidad, que ocupa una parte importante de las consultas de atención primaria y especializada. Con un tratamiento correcto, se puede mantener estable o incluso asintomática por un tiempo, pero su curso es progresivo, con episodios intercalados de agudizaciones (disnea, fatiga extrema, acumulación de líquidos), produciendo un deterioro funcional gradual. Ello, junto con su asociación a múltiples comorbilidades, condiciona una reducción de la calidad de vida y la supervivencia, directamente correlacionada con el grado de deterioro de la función cardíaca. En este contexto de elevado impacto en salud, en esta hoja abordamos en profundidad la eficacia y seguridad que pueden tener dos nuevos tipos de fármacos introducidos en la terapéutica, que han mostrado beneficios añadidos a la terapia estándar optimizada de la insuficiencia cardíaca.

TERAPIA ESTÁNDAR Y NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

El pilar del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FER) consiste en la asociación, siempre que sea posible, de la denominada terapia secuencial: **inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)** –o **antagonistas del receptor angiotensina II (ARA II)** en caso de intolerancia–, **beta-bloqueantes (BB)** y **antagonistas del receptor mineralocorticoide/aldosterona (ARM)**, estos últimos si persisten los síntomas o en clase funcional II de la NYHA. Estos fármacos han demostrado consistentemente que reducen las hospitalizaciones y la mortalidad y mejoran la clínica y la progresión de la IC (Figura 1). Los diuréticos forman parte fundamental del tratamiento, pero sólo son efectivos para el abordaje de la congestión sin impacto en la mortalidad¹.

Figura 1. Reducción de la mortalidad de la terapia estándar vs placebo en pacientes con IC-FER^{2,3}.



Un aspecto fundamental del tratamiento farmacológico de la IC-FEr es la escalada de dosis para lo que se recomienda comenzar cada medicamento a la dosis más baja e incrementarla gradualmente hasta la dosis objetivo o la máxima tolerada por el paciente (Tabla 1).

Tabla 1. Dosis inicial y objetivo de los fármacos de la terapia secuencial estándar

	Fármacos	Dosis inicial	Dosis objetivo
IECA	Enalapril	2,5 mg/12 h	20 mg/12 h
	Lisinopril	2,5-5 mg/24 h	20-35 mg/24 h
	Ramipril	2,5 mg/24 h	10 mg/24 h
	Trandolapril	0,5 mg/24 h	4 mg/24 h
	Perindopril	2-4 mg/24 h	4-8 mg/24 h
	Captopril	6,25 mg/8 h	50 mg/8 h
ARA II	Candesartán	4-8 mg/24 h	32 mg/24 h
	Valsartán	40 mg/12 h	160 mg/12 h
	Losartán	25-50 mg/24 h	150 mg/24 h
BB	Bisoprolol	1,25 mg/24 h	10 mg/24 h
	Carvedilol	3,125 mg/12 h	25 mg/12 h
	Metoprolol	12,5-25 mg/24 h	200 mg/24 h
	Nebivolol	1,25 mg/24 h	10 mg/24 h
ARM	Espironolactona	12,5-25 mg/24 h	50 mg/24 h
	Eplerenona	25 mg/24 h	50 mg/24 h

La combinación de **sacubitrilo y valsartán (SAC/VAL)**, comercializada en el año 2015, es una asociación a dosis fija de un inhibidor de la neprilisina (SAC) y un ARA-II (VAL) autorizada en la IC-FEr sintomática. La neprilisina es una endopeptidasa neutra dependiente de zinc, que degrada más de 20 péptidos, incluidos los péptidos natriuréticos, la angiotensina II, la endotelina-1 y la bradicinina. Los efectos netos de esta combinación son complejos y tienen una influencia variable sobre los péptidos natriuréticos biológicamente activos. Es probable que la respuesta individual de cada paciente difiera según las causas subyacentes de la IC y los perfiles neurohormonales dinámicos^{4,6}.

Más recientemente dos antidiabéticos, **dapagliflozina y empagliflozina**, han sido autorizados para el tratamiento de la IC-FEr. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), también conocidos como “gliflozinas” en pacientes diabéticos habían mostrado en los estudios de seguridad cardiovascular un beneficio que en su mayor parte se relacionaba con la reducción de hospitalizaciones por IC. El beneficio en IC no está completamente dilucidado. Se ha relacionado con el aumento del suministro de sodio al túbulo distal, lo que se cree que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, podría conducir a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión sanguínea y a una disminución de la precarga y la poscarga, que puede tener efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco⁷.

SACUBITRILO/VALSARTÁN

EFICACIA

Se han llevado a cabo estudios con SAC/VAL en pacientes con IC con fracción de eyección tanto reducida como conservada. En los pacientes con FEr ha mostrado resultados positivos en la variable principal de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC. En pacientes con FEc (indicación no autorizada en Europa) el estudio PARAGON-HF fue negativo al no mostrar significación estadística frente a la variable principal.

PARADIGM-HF: Pacientes con IC-Fer^{4,7,11}

En este ensayo se incluyen pacientes adultos con IC crónica sintomáticos [clasificación II-IV de la “New York Heart Association” (NYHA)] y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$, modificada posteriormente a $\leq 35\%$, que estaban al menos durante cuatro semanas en tratamiento con dosis estables de IECA o ARA II (equivalentes al menos a 10 mg diarios de enalapril) y con betabloqueantes. Otro criterio de inclusión era tener unos

niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (BNP) ≥ 150 pg/ml si el paciente no había sido hospitalizado por IC en el último año, o un BNP ≥ 100 pg/ml si el paciente había estado hospitalizado por IC en el último año. El ensayo tenía 3 fases:

- Cribado, se eliminaron 7.534 pacientes, la mayoría por presentar niveles bajos de péptidos natriuréticos.
- Pre-aleatorización, los pacientes recibieron de forma secuencial ambos fármacos y 2.071 no superaron esta fase principalmente por efectos adversos.
- Doble ciego, donde 8.442 pacientes fueron aleatorizados para recibir SAC/VAL 97-103 mg (n=4187) o enalapril 10 mg dos veces al día (n=4212).

El ensayo se finalizó de forma anticipada al alcanzar SAC/VAL el límite de beneficio establecido en un análisis intermedio, tras una mediana de seguimiento de 27 meses.

Se observó una reducción absoluta del 4,7% en la variable principal combinada de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, con un NNT=21 (IC95%: 15 a 35), así como la mortalidad cardiovascular en un 3,2% (NNT=31), la muerte por cualquier causa en un 2,8% (NNT=36), y la hospitalización por IC en 2,8% (NNT= 36).

En la práctica clínica, el tamaño del efecto de SAC/VAL probablemente será menor y la frecuencia de aparición de efectos adversos mayor que las observadas en el estudio PARADIGM-HF por las siguientes razones:

- Interrupción temprana del ensayo, por lo que por selección de resultados, el efecto real podría ser menor que el estimado.
- Numerosos criterios de exclusión y un riguroso período de prealeatorización en el que el 20% de los pacientes abandonaron por efectos adversos, principalmente disfunción renal, hiperpotasemia e hipotensión, en ambos grupos. Si estos pacientes hubieran sido aleatorizados, la reducción relativa del riesgo (RRR) en la variable principal podría pasar del 20% al 15-16%, lo que disminuiría las diferencias entre los tratamientos.
- No se permitió en el brazo de enalapril, titular hasta la dosis máxima diaria de 40 mg que se encuentra indicada en insuficiencia cardíaca y es utilizada en la práctica clínica (la dosis media fue de 18,9 mg/día), y, sin embargo, sí se utilizaron en el 76% de los pacientes, dosis máximas de VAL (equivalentes a 320 mg/día), cuya tolerancia se había ensayado previamente en la fase de prealeatorización. No hubo brazo de control con VAL. No se conoce, por tanto, qué parte del beneficio se debe a la inhibición de la neprilisina o a la elevada dosis de VAL.
- En el ensayo, el uso del desfibrilador/cardioversor implantable con/sin estimulación biventricular fue de 14% y 7% respectivamente, cuando en Europa se han publicado cifras de utilización de aproximadamente el doble. Estas tecnologías han demostrado reducir la muerte y discapacidad en los pacientes con IC-FE_r, y por lo tanto no se sabe si el acceso a las mismas habría mitigado algunos de los beneficios del tratamiento.

Otras dudas que cuestionan la validez externa del ensayo son la infrarrepresentación de pacientes con IC clase IV (0,7%; 24% IC clase III y 70,5% clase II) y la media de edad de los pacientes que fue de 64 años (± 11 años), estando los mayores de 75 años poco representados en el ensayo (19%) lo que hace que la evidencia de seguridad y eficacia en estos pacientes sea débil.

PARAGON-HF: Pacientes con IC-FE_c^{7,12,13}

En este ensayo se comparó el tratamiento con SAC/VAL (97/103 mg/12 h) frente a VAL (160 mg/12 h, equivalente a 103 mg en la asociación SAC/VAL) en 4.822 pacientes con IC-FE_c (> 50 años, NYHA II-IV, FEVI $\geq 45\%$, niveles elevados de péptidos natriuréticos, evidencia de cardiopatía estructural, en tratamiento sintomático con diuréticos) y tuvo un seguimiento de 35 meses. No se observaron diferencias en la variable compuesta por las hospitalizaciones por IC y la mortalidad CV entre ambos grupos (reducción del riesgo 0,87 [IC 95%: 0,75-1,01]). Es de destacar que la fase de comparación doble ciego se llevó a cabo con sólo el 47% del total de 10.359 pacientes elegidos inicialmente debido a los criterios de exclusión del protocolo y a los abandonos en la fase de prealeatorización.

Los resultados negativos de este ensayo no apoyan la utilización de SAC/VAL en IC-FE_c.

Posteriores subanálisis del ensayo PARAGON en pacientes con o sin tratamiento de base con un ARM no mostraron diferencias en cuanto a seguridad y eficacia entre los grupos de SAC/VAL y VAL. Este estudio presenta importantes limitaciones como la no aleatorización de los pacientes en tratamiento con un ARM y no se tuvo en cuenta el historial previo de intolerancia a ARM anterior al reclutamiento.

PIONEER-HF: Inicio de tratamiento en pacientes con descompensación aguda de IC-Fer^{7,14,16}

Este ensayo del año 2019 se realizó en pacientes con IC con fracción de eyección reducida que requieren ingreso hospitalario por descompensación de la IC. Tras la estabilización hemodinámica 440 pacientes recibieron SAC/VAL (97 y 103 mg/12 h respectivamente) y 441 pacientes con enalapril (10 mg/12 h). La variable principal fue el cambio en las concentraciones de NT-proBNP desde el inicio hasta las semanas 4 y 8. Las variables de seguridad analizadas fueron: empeoramiento de la función renal, hiperpotasemia, hipotensión sintomática y angioedema.

En este ECA sólo el 65% de los pacientes tenían un diagnóstico previo de IC. Se observaron mayores reducciones de NT-proBNP en relación al valor basal con SAC/VAL que con enalapril (-46,7% vs -25,3%; 0,71, IC 95%: 0,63-0,81). La reducción en la concentración de NT-proBNP con SAC/VAL frente a enalapril se evidenció desde la primera semana.

Aspectos a tener en cuenta en este ensayo:

- Únicamente el 48% de los pacientes estaban en tratamiento con un IECA y el 59% con un BB.
- Puesto que el objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de SAC/VAL, destaca la elección como variable principal de una variable subrogada como es la variación en la concentración de NT-proBNP. La ausencia de diferencia significativa en la mortalidad, pero sí una menor tasa de rehospitalización a las 8 semanas en el grupo de SAC/VAL hace que este hallazgo tenga limitada evidencia y aplicabilidad.

En la población de este ensayo, SAC/VAL únicamente ha demostrado disminuir una variable subrogada como es la concentración de NT-proBNP y la información sobre su seguridad en este contexto es bastante limitada, por lo que con los datos disponibles es difícil establecer su utilidad en esta indicación.

PARADISE-MI: Pacientes con IAM e IC-FEC^{5,17,18}

En este ECA 5.661 pacientes se aleatorizaron y se trataron 2.830 pacientes con SAC/VAL (97 y 103 mg/12 h respectivamente) y 2.831 pacientes con ramipril (5 mg/12 h) añadidos a la terapia recomendada. El objetivo del estudio es investigar si el SAC/VAL reduce la incidencia de muerte de origen cardiovascular o la aparición de insuficiencia cardíaca sintomática frente ramipril cuando el tratamiento se inicia precozmente en pacientes que han sufrido un IAM.

Los hallazgos en PARADISE-MI no respaldan el uso de SAC/VAL antes del alta hospitalaria después de un infarto agudo de miocardio, para lo cual un IECA o ARA-II es el tratamiento recomendado por las guías.

PARALLAX: Pacientes con IC-FEC^{19,20}

En este ensayo se evaluó el efecto de SAC/VAL sobre los niveles de NT-proBNP, distancia recorrida en 6 minutos y la calidad de vida. De 4.632 pacientes iniciales, se seleccionaron 2.572 pacientes con insuficiencia cardíaca, FE > 40%, valores de NT-proBNP elevados y calidad de vida disminuida. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1, 1.286 en tratamiento SAC/VAL y 1.286 con IECA o ARA-II.

En comparación con la terapia estándar, el uso de SAC/VAL resultó en una disminución significativamente mayor en los niveles de NT-proBNP en plasma a las 12 semanas, pero no mejoró la capacidad de ejercicio submáxima a las 24 semanas.

SEGURIDAD

Dentro del plan de gestión de riesgos establecido por la Agencia Europea del Medicamento para el SAC/VAL se recoge el seguimiento de los siguientes aspectos de seguridad: angioedema, hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal, efectos sobre la función cognitiva e interacciones medicamentosas con estatinas.

- **Función cognitiva:** la neprilisina está implicada en la degradación de los péptidos A β -amiloides, por lo que su inhibición podría aumentar el riesgo de aparición de Alzheimer, así como otras enfermedades relacionadas con el depósito de péptidos A β como la degeneración macular asociada a la edad y la angiopatía amiloide cerebral. Aunque los estudios preclínicos y clínicos han mostrado resultados prometedores, estos estudios han sido fuertemente criticados por la corta duración de los mismos y la población objeto de estudio. En el ensayo PARAGON no aparecen eventos adversos relacionados con deterioro cognitivo, pero los pacientes sólo tuvieron un seguimiento de 29 meses^{12,21}. El ensayo requerido por la FDA para evaluar el efecto a largo plazo del uso de SAC sobre la función cognitiva ofrecerá resultados a partir del año 2022.
- **Angioedema:** es uno de los riesgos asociados a la inhibición de la neprilisina. Este riesgo aumenta en el tratamiento concomitante con un IECA y en pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con el tratamiento de IECA o ARA-II. En el ensayo PARAGON¹² el porcentaje de aparición de angioedema fue más elevado en el grupo SAC/VAL que en el de enalapril (0,6% vs 0,2%, p=0,02).
- **Hipotensión:** en el estudio PARALLAX¹⁹ la hipotensión en el grupo de sacubitrilo fue superior al grupo comparador (14,1% frente a 5,5%).
- **Función renal:** La enfermedad renal es una de las comorbilidades más prevalentes (40-50%) en los pacientes con IC crónica e incrementa el riesgo de mortalidad total y cardiovascular²². En el plan de gestión de riesgos se incluyó la insuficiencia renal como aspecto de seguridad a estudiar. Los péptidos natriuréticos producen diversos efectos biológicos directos en el riñón, a nivel glomerular mejorando el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular e inhibiendo la liberación de renina, y a nivel tubular disminuyendo la reabsorción de sodio. Por lo tanto, se produce un beneficio neto en términos de natriuresis, diuresis y preservación de la función renal²³.
- Se han descrito casos de *hiponatremia*²⁴ y *movimientos musculares involuntarios*²⁵. En el caso de los movimientos musculares recogidos en Vigibase® no se ha podido establecer el mecanismo responsable de esta reacción adversa, por lo que se hace necesario realizar nuevos estudios para aclarar este tema.

DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA

Al igual que otros antidiabéticos, como requerimiento regulatorio han tenido que desarrollar ensayos de seguridad cardiovascular (DECLARE-TIMI con dapagliflozina y EMPA-REG-OUTCOME con empagliflozina), para probar que son seguros en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo cardiovascular elevado. El análisis de variables secundarias exploratorias en estos ensayos sugirió un posible beneficio en la reducción, con respecto a placebo, en las hospitalizaciones por IC²⁶.

A partir de ahí se puso en marcha el desarrollo clínico de estos fármacos para el tratamiento de la IC. Los estudios principales publicados hasta el momento son DAPA-HF²⁷ y EMPEROR-REDUCED²⁸, en pacientes con IC-FEr, y EMPEROR-PRESERVED²⁹ y DELIVER³⁰ en pacientes con IC-FEc.

EFICACIA

En los ensayos realizados en pacientes con IC-FEr estos dos antidiabéticos han mostrado beneficio en la reducción de las hospitalizaciones por IC, y la dapagliflozina además en mortalidad cardiovascular. En IC-FEc (indicación no autorizada en Europa para estos fármacos) sólo han mostrado hasta ahora beneficios en hospitalización por IC.

Ensayos en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Los estudios DAPA-HF y EMPEROR-Reduced son ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego, muy similares en sus diseños, que evaluaron la eficacia y seguridad de dapagliflozina y empagliflozina, respectivamente, frente a placebo, añadidos al tratamiento estándar de la IC. La variable principal de eficacia es una combinada de muerte cardiovascular con hospitalización por IC (estudio con empagliflozina) o combinada con empeoramiento de la IC (estudio de dapagliflozina). El empeoramiento de la IC incluía hospitalizaciones y consulta urgente que requiere tratamiento intravenoso para la IC.

Las características de las poblaciones de estudio fueron también muy similares en ambos ensayos: mayor proporción de hombres que de mujeres; edad media de 66 años; un 40-50% tenían DM2; la mayoría con clase funcional II-III de la NYHA y niveles elevados de péptidos natriuréticos. La FEVI media de los pacientes en el estudio con dapagliflozina fue del 27% y en el de empagliflozina del 30%. Es de destacar que un 42-48% de los pacientes seleccionados no fueron aleatorizados por no cumplir los criterios de inclusión, en su mayoría por no tener niveles de péptidos natriuréticos elevados.

Los resultados mostraron una reducción relativa de eventos respecto a placebo en la variable principal del 26% con dapagliflozina y del 25% con empagliflozina, (ver Tabla 2), con NNT de 25 y 19 respectivamente, cifras que se consideran de relevancia clínica. En el caso de la empagliflozina la reducción de la mortalidad cardiovascular no fue significativa.

Resultados en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

Para evaluar la eficacia de la empagliflozina en pacientes con FEVI conservada > 40%, se llevó a cabo el **ensayo EMPEROR-Preserved**, aleatorizado y doble ciego, en el que se comparaba con placebo durante 26 meses de seguimiento, en 5.988 pacientes con FEVI media del 54%, clase NYHA II-IV y valores elevados de péptidos natriuréticos. También en este ensayo, casi la mitad de los inicialmente seleccionados fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. La variable principal fue la combinada de muerte CV y hospitalización por IC.

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal, con un NNT de 31, si bien, en el análisis por subgrupos se observa que el efecto disminuye a medida que aumenta la fracción de eyección:

- FEVI < 50%: HR 0,71 (0,57-0,88).
- FEVI 50-60%: HR 0,80 (0,64-0,99).
- FEVI ≥ 60%: HR 0,87 (0,69-1,10).

Por otra parte, los datos de las variables por separado muestran efecto en reducción de las hospitalizaciones por IC, sin diferencias significativas en cuanto a mortalidad cardiovascular (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de eficacia en los ensayos con iSGLT2 en insuficiencia cardíaca^{27,30}

DAPA-HF N = 4.744; 18,2 meses	Dapagliflozina	Placebo	HR (IC 95%)	p	NNT
Variable combinada	11,6%	15,6%	0,74 (0,65-0,85)	< 0,0001	25
Empeoramiento de la IC	7,1%	10,1%	0,70 (0,59-0,83)	< 0,0001	34
Muerte cardiovascular	6,5%	7,9%	0,82 (0,69-0,98)	< 0,03	72
EMPEROR-REDUCED N = 3.730; 16 meses	Empagliflozina	Placebo	HR (IC 95%)	p	NNT
Variable combinada	15,8%	21,0%	0,75 (0,65-0,86)	< 0,0001	19
Hospitalización por IC	10,7%	15,5%	0,69 (0,59-0,81)	-	21
Muerte cardiovascular	7,6%	8,1%	0,92 (0,75-1,12)	-	-
EMPEROR-PRESERVED N = 5.988; 26 meses	Empagliflozina	Placebo	HR (IC 95%)	p	NNT
Variable combinada	13,8%	17,1%	0,79 (0,69-0,90)	< 0,001	31
Hospitalización por IC	8,6%	11,8%	0,71 (0,60-0,83)	-	-
Muerte cardiovascular	7,3%	8,2%	0,91 (0,76-1,09)	-	-
DELIVER N = 6.263; 27,6 meses	Dapagliflozina	Placebo	HR (IC 95%)	p	NNT
Variable combinada	16,4%	19,5%	0,82 (0,73-0,92)	< 0,001	32
Hospitalización por IC	10,5%	13,3%	0,77 (0,67-0,89)	-	35
Muerte cardiovascular	7,4%	8,3%	0,88 (0,74-1,05)	-	-

Resultados muy similares se han observado en el caso de la dapagliflozina, de la que acaba de publicarse el estudio **DELIVER**³⁰, en el que a 6.263 pacientes con ICC FEc o levemente disminuida, se les añade al tratamiento habitual dapagliflozina 10 mg/24 h o placebo. Sólo el 60% de los pacientes reclutados fueron aleatorizados, debido fundamentalmente a no tener niveles elevados de péptidos natriuréticos. La media de edad de los seleccionados fue de 71 años, con una FEVI media del 54%, el 35% eran diabéticos DM2, el 88% hipertensos y el 74% tenían una ICC con NYHA II. La variable principal fue una combinada de empeoramiento de la ICC (ingreso hospitalario o visita a urgencias) y muerte cardiovascular.

Los resultados muestran diferencias significativas en la variable principal, con un NNT de 32, si bien, al igual que en el EMPEROR-Preserved, en las subvariables que la componen sólo se alcanza significación estadística en las hospitalizaciones por IC, pero no en la mortalidad CV.

SEGURIDAD

Los dos fármacos tienen un perfil de seguridad conocido, dada su experiencia post-comercialización en DM2. En la Tabla 3 se muestran los principales eventos adversos notificados en los ensayos, siendo los más frecuentes las **infecciones genitourinarias** y los relacionados con la depleción de volumen (**hipotensión, deshidratación, hipovolemia**).

Tabla 3. Principales eventos adversos en los estudios DAPA-HF y EMPEROR-REDUCED^{27,28}

DAPA-HF			EMPEROR-Reduced		
Evento adverso (EA)	Dapagliflozina	Placebo	Evento adverso (EA)	Empagliflozina	Placebo
Depleción de volumen	7,2%	6,5%	Relacionados con el tratamiento	15,2%	12,2%
EA Renales	6,0%	6,7%	Depleción de volumen	10,6%	9,9%
Discontinuación por EA	4,7%	4,9%	Infecciones del tracto urinario	4,9%	4,5%
Amputaciones*	1,1%	0,8%	Infecciones genitales	1,7%	0,6%

**Sólo en el grupo de pacientes diabéticos y las diferencias no tuvieron significación estadística.*

La guía ESC recoge aspectos importantes a considerar antes y durante del tratamiento:

- Chequear la **función renal** al inicio y de forma regular. El filtrado glomerular suele tener una leve caída inicial que luego se restablece. Tras la instauración del tratamiento, se puede esperar una pequeña reducción de la tasa de filtrado glomerular (FG), que es reversible. Dapagliflozina no se debe iniciar si el FG es menor de 25 y empagliflozina si es menor de 20 ml/min.
- Monitorizar posibles síntomas/signos de **infección fúngica genitourinaria**.
- Los iSGLT2 pueden intensificar la diuresis, por lo que para evitar los eventos adversos relacionados con la depleción de volumen (deshidratación, hipotensión, fallo renal), se ha de monitorizar la **presión arterial** y la **volemia**, y ajustar la dosis de diuréticos y la ingesta de líquidos, especialmente en ancianos y pacientes frágiles.
- En pacientes diabéticos tener en cuenta su efecto hipoglucémico, y por tanto monitorizar regularmente los niveles de **hemoglobina glicosilada** y de **glucemia**, así como ajustar los tratamientos para la diabetes, si se precisa. Identificar los fármacos que predisponen a la **cetoacidosis** y eliminarlos si es posible.

A lo anterior, hay que añadir la necesidad de monitorizar a los pacientes con factores de riesgo de **amputación no traumática** en miembros inferiores, tal y como advertía la AEMPS en su nota informativa 1/2017³¹.

Para ampliar información sobre la seguridad de estos fármacos, consultar el Boletín Farmacoterapéutico del Sescam titulado “*Gliflozinas: no todo es seguridad cardiovascular*”, publicado en 2020.

Tanto desde el punto de vista de las **condiciones de financiación restringida** en nuestro país, como del posicionamiento oficial vinculante para todo el Sistema Nacional de Salud, tanto SAC/VAL como dapagliflozina constituyen un tercer escalón en el tratamiento de la IC-FER después de la terapia estándar.

- SAC/VAL se financió en 2016 conforme al Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento, como una opción de tratamiento en los pacientes con IC crónica sintomática con FER (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 BB y ARM (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. A la vista de los resultados obtenidos en los últimos ensayos publicados no parece que la indicación de uso de SAC/VAL vaya a ser ampliada con respecto a las recogidas en el IPT.
- Por su parte, dapagliflozina también conforme a su IPT publicado en 2022, ha sido financiado para el tratamiento de la IC crónica sintomática con FER en pacientes no controlados con las terapias de primera (IECA o ARA II con BB) y segunda línea (ARM). No existen datos suficientes para recomendar este medicamento en clase IV de la NYHA.
- Aunque empagliflozina aún no está financiada en esta indicación, es esperable que las condiciones sean las mismas que las de la dapagliflozina.

No existen comparaciones directas entre dapagliflozina y SAC/VAL. El NICE en su informe que posiciona también a la dapagliflozina como terapia añadida a la estándar, ha realizado una comparación indirecta por el método Bucher en la que concluye que la eficacia de ambos fármacos sería probablemente similar en las variables: tiempo para hospitalización por IC o muerte CV, tiempo para hospitalización por IC, muerte CV y tiempo para muerte por cualquier causa³².

El **análisis económico del IPT** identifica un ahorro por la utilización preferente de dapagliflozina (641 €/año) frente a SAC/VAL (2.232 €/año). Aunque la evidencia de eficacia existente en combinación con SAC/VAL procede de tan sólo un 11% de pacientes en el ensayo DAPA-HF, existe la posibilidad de tratamiento combinado entre ambos fármacos en pacientes seleccionados. El impacto presupuestario en este escenario es muy elevado para asumir una utilización generalizada de esta combinación.

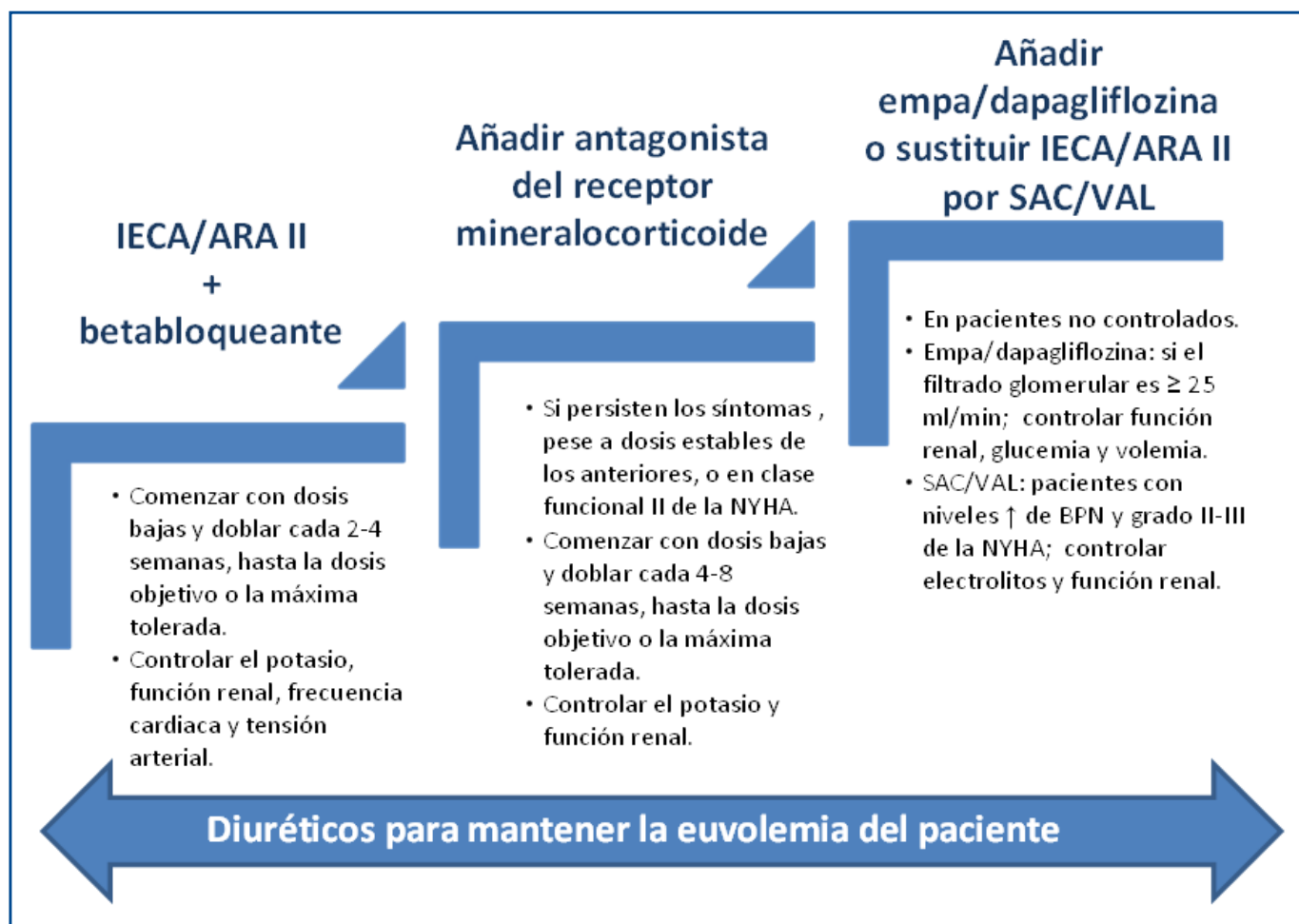
Frente al posicionamiento oficial y el consenso existente hasta hace poco sobre la terapia secuencial (Figura 2) o escalonada de la IC-FER, se han venido publicando guías clínicas con **otros posicionamientos**:

- Introducción de gliflozinas en el primer escalón del tratamiento en pacientes con DM2, y de forma condicionada en el resto de pacientes³³.
- Terapia cuádruple prácticamente desde el inicio incluyendo SAC/VAL y gliflozinas³⁴⁻³⁶.

Estos posicionamientos:

- No valoran razones de eficiencia, ni el impacto presupuestario elevado que, para un Servicio de Salud con recursos limitados, puede suponer utilizar de forma generalizada fármacos de alto coste en patología de alta prevalencia.
- No consideran tampoco el aumento de la carga de efectos adversos asociado a los medicamentos, constituyendo esta consideración una de las razones que justifican siempre el tratamiento escalonado en la terapéutica.
- No están apoyados en la evidencia existente de estos fármacos, siempre estudiados como terapia añadida a la terapia estándar, en población seleccionada por el mal control de los síntomas.
- No son aplicables en el sistema sanitario público español conforme a las condiciones de financiación establecidas por el Ministerio de Sanidad.

Figura 2. Terapia secuencial de la IC-FEr (FEVI \leq 35%)



CONCLUSIONES

- La **terapia estándar optimizada** con IECA o ARA II, BB y antagonistas del receptor de la aldosterona, ha demostrado consistentemente que reduce las hospitalizaciones y la mortalidad y mejora la clínica y la progresión de la IC.
- El beneficio adicional de SAC/VAL y dapagliflozina como terapia añadida ha determinado su financiación y posicionamiento como **tercer escalón** en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, y mal control (de forma que continúen sintomáticos con grado II-III de la NYHA).
- A falta de comparaciones directas, la eficacia de ambas opciones parece similar, siendo preferible por su menor coste la dapagliflozina.
- Aunque la evidencia es limitada, en población seleccionada existe la posibilidad de combinar ambas opciones a la terapia estándar. En todo caso, tal como se indica en el IPT, la generalización de esta terapia no es eficiente y es inasumible desde el punto de vista de su impacto presupuestario.
- Se debe establecer una verdadera coordinación entre niveles asistenciales para lograr un **uso adecuado** de los fármacos en IC y así evitar la aparición de reacciones adversas sobre todo en pacientes pluripatológicos, ancianos y frágiles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortes-Pastor G, de Gispert-Uriach B. Insuficiencia cardiaca. *AMF* 2021;17(6): 314-324.
2. Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJ, Deschaseaux C et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: A network meta-analysis. *Circ Heart Fail.* 2017 Jan;10(1):e003529. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529. PMID: 28087688; PMCID: PMC5265698.
3. Up-titrating heart failure medicines – a practical guide. *NPS MEDICINEWISE NEWS.* May 2021 (<https://www.nps.org.au/news/up-titrating-heart-failure-medicines>, Fecha de consulta: agosto 2022).
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. *PT-ENTRESTO/V1/27102016.* AEMPS 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medi-camentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf [Fecha de consulta: julio 2022].
5. Dillon EM, Wei SD, Gupta DK, Nian H, Rodibaugh BS, Bachmann KN et al. Active B-Type natriuretic peptide measured by mass spectrometry and response to Sacubitril/Valsartan. *J Card Fail.* 2021 Nov;27(11):1231-1239. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.05.026. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34133968; PMCID: PMC8578199.
6. Stevenson LW, DeFilippis AP. Drawing boundaries around PARADISE. *N Engl J Med.* 2021 Nov 11;385(20):1906-1907. doi: 10.1056/NEJMe2115471. PMID: 34758258.
7. Novedades en insuficiencia cardiaca. *INFAC.* 2021;29(2). Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2021/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_29_2_insuficiencia-cardiaca.pdf [Fecha de consulta: julio 2022].
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.
9. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015 Jan 6;131(1):54-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25403646.
10. Hoja de evaluación de medicamentos de Castilla La Mancha, SESCAM. Sacubitrilo-Valsartán. Vol. XVII, N.º10 Año 2016. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/10_hoja_sacubitrilo-valsartan_10_2016_0.pdf.
11. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi. Sacubitrilo/Valsartán Ficha Nuevo Medicamento a Examen 2017; N.º244. Disponible en: www.osakidetza.euskadi.net/cevime. [Fecha de consulta: agosto 2020].
12. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>.
13. Jering KS, Zannad F, Claggett B, Mc Causland FR, Ferreira JP, Desai A et al. Cardiovascular and renal outcomes of mineralocorticoid receptor antagonist use in PARAGON-HF. *JACC Heart Fail.* 2021 Jan;9(1):13-24. doi: 10.1016/j.jchf.2020.08.014. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33189633.
14. Velázquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K R, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-548. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>.
15. Berg DD, Samsky MD, Velazquez EJ, Duffy CI, Gurmu Y, Braunwald E et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in high-risk patients in the PIONEER-HF Trial. *Circ Heart Fail.* 2021 Feb;14(2):e007034. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007034. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33530704; PMCID: PMC7908815.
16. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker S.D, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland J.G. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Consensus document. *ESC 2019. European Journal of Heart Failure.* 2019;21:1169–1186. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.1531> [Fecha de consulta: julio 2022].
17. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2021 Nov 11;385(20):1845-1855. doi:10.1056/NEJMoa2104508. Erratum in: *N Engl J Med.* 2021 Dec 30;385(27):2592. PMID: 34758252.
18. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP et al. Impact of Sacubitril/Valsartan versus ramipril on total heart failure events in the PARADISE-MI Trial. *Circulation.* 2022 Jan 4;145(1):87-89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057429. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34797725; PMCID: PMC8716414.
19. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szczepoedy P, Ibram G et al. Effect of Sacubitril/Valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The PARALLAX randomized clinical trial. *JAMA.* 2021 Nov 16;326(19):1919-1929. doi: 10.1001/jama.2021.18463. PMID: 34783839; PMCID: PMC8596197.
20. Redfield MM, Borlaug BA. Quality of life and exercise ability in heart failure with preserved ejection fraction: no time for therapeutic complacency. *JAMA.* 2021 Nov 16;326(19):1913-1915. doi: 10.1001/jama.2021.15874. PMID: 34783856.
21. Galo J, Celli D, Colombo R. Effect of Sacubitril/Valsartan on neurocognitive function: current status and future directions. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021 May;21(3):267-270. doi: 10.1007/s40256-020-00445-7. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33063249; PMCID: PMC7561468.
22. De la Espriella R, González M, Górriz JL, Soler MJ, Díez J, de Sequera P et al. Bases para la creación de las unidades clínicas cardiorrenales. Documento de consenso de los grupos de trabajo cardiorrenal de la SEC y la SEN. *RECCard ioClinics.* 2021;5 6(4):284–295. doi.org/10.1016/j.rccl.2021.05.005.

23. Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Sep 21;7(5):445-452. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab030. PMID: 33822031; PMCID: PMC8453284.
24. Fuzaylova I, Lam C, Talreja O, Makaryus AN, Ahern D, Cassagnol M. Sacubitril/Valsartan (Entresto®)-induced hyponatremia. *J Pharm Pract*. 2020 Oct;33(5):696-699. doi: 10.1177/0897190019828915. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30776953.
25. Bejan-Angoulvant T, Genet T, Vrignaud L, Angoulvant D, Fauchier L. Three case reports of involuntary muscular movements as adverse reactions to sacubitril/valsartan. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 May;84(5):1072-1074. doi: 10.1111/bcp.13545. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29512176; PMCID: PMC5903246.
26. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida en pacientes adultos. PT-DAPAGLIFLOZINA/V1/12-2022. AEMPS 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_12-2022-dapagliflozina.pdf?x62793. [Fecha de consulta: agosto de 2022].
27. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381:1995-2008.
28. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
29. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.
30. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, Demets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
31. Nota informativa 1/2017 de la AEMPS. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance TA679. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta679/resources/dapagliflozin-for-treating-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-pdf-82609327985605> [Fecha de consulta: agosto 2022].
33. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFPEF, and tafamidis in amyloidosis. *Canadian Journal of Cardiology* 2020; 36:159e169. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.036. PMID: 32036861.
34. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2022 Jan;24(1):4-131. doi: 10.1002/ejhf.2333. PMID: 35083827.
35. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033. PMID: 35363499.
36. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2021 Apr;37(4):531-546. doi: 10.1016/j.cjca.2021.01.017. PMID: 33827756.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
 burm@sescam.jccm.es
 Avda. Río Guadiana, 4. 45071 Toledo
 I.S.S.N.: 2530-8939