

VERICIGUAT EN INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA TRAS DESCOMPENSACIÓN RECIENTE CON NECESIDAD DE TRATAMIENTO INTRAVENOSO

Virginia Arroyo Pineda y Esther Marco Tejón.
Farmacéuticas de Área de las GAI de Talavera de la Reina y Guadalajara.

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida es una patología que se asocia con descompensaciones, que pueden requerir ingreso hospitalario o tratamiento diurético intravenoso. Existe un grupo de pacientes que presentan descompensaciones frecuentes y que, por tanto, tienen peor pronóstico. Como continuación de la Hoja nº 2 de 2022, titulada “Tercer escalón en el tratamiento de la Insuficiencia cardíaca: Sacubitrilo/valsartán y gliflozinas”, en este artículo se revisa la farmacología, eficacia, seguridad y lugar en terapéutica de un nuevo medicamento, vericiguat, que puede ser de utilidad en este grupo de pacientes de alto riesgo.

INTRODUCCIÓN: OTRA VÍA DE TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En la insuficiencia cardiaca (IC) se produce una alteración de la síntesis de óxido nítrico y, de forma secundaria, una reducción de la actividad de su receptor, la guanilato-ciclasa soluble. La normalización de esta molécula se traduce en beneficios clínicos cardiacos, vasculares y renales, entre otros. Vericiguat es un estimulador oral directo de esa molécula, lo que promueve la síntesis de GMP cíclico, sustancia implicada en la contractilidad cardiaca, el tono vascular, el flujo sanguíneo renal y el remodelado cardiaco^{1,2}.

A diferencia del otro estimulador de la guanilato-ciclasa comercializado, riociguat, empleado en la hipertensión pulmonar, vericiguat ha sido autorizado para el **tratamiento de la IC crónica sintomática en adultos con fracción de eyección reducida (FER), en pacientes estabilizados tras un episodio reciente de descompensación que haya requerido tratamiento por vía endovenosa**³. En el ámbito del SNS se limita su financiación, mediante visado, a situaciones concretas.

EFICACIA CLÍNICA: MODESTA Y HETEROGÉNEA

La eficacia y seguridad de vericiguat se ha estudiado en el ensayo de búsqueda de dosis SOCRATES-REDUCED⁴ y en el VICTORIA (único pivotal, fase III)⁵, ambos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo, en pacientes con IC-FER (< 45%).

En el estudio VICTORIA, ensayo clínico de fase III, se comparó vericiguat 1 vez al día (dosis objetivo 10 mg) añadido al tratamiento estándar, frente a placebo, en 5.050 pacientes sintomáticos con IC-FER, que habían padecido

una descompensación reciente de la IC (hospitalización en los 6 meses previos o necesidad de diuréticos endovenosos en los 3 meses anteriores). Entre los criterios de inclusión se encontraban: péptidos natriuréticos elevados; presión arterial sistólica de al menos 100 mmHg; y ausencia de tratamiento endovenoso 24 h antes de la inclusión. La media de edad de los participantes fue de 67 años, 76% varones, la FE media fue del 29% y el 40% se encontraban en clase funcional III de la NYHA. Los pacientes estaban siendo tratados, mayoritariamente, con terapia estándar: betabloqueantes (93%), IECA o ARA II o sacubitrilo-valsartán (87%) y antagonistas de los mineralocorticoides (70%).

Tras una mediana de seguimiento de 10,8 meses, la variable principal (combinación de muerte cardiovascular y primera hospitalización por IC) ocurrió en el 35,5% de los pacientes del grupo de vericiguat y en el 38,5% de los del placebo (HR = 0,90; IC95%, 0,82-0,98; p = 0,02), estimándose que es necesario tratar 24 pacientes para prevenir 1 evento al año. No obstante, y a pesar de registrarse un número de eventos elevado, el efecto sobre la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa no fue estadísticamente significativo⁵.

Tabla 1: Resultados del estudio VICTORIA⁵

Variables	Vericiguat (n = 2.526)		Placebo (n = 2.524)		Cociente riesgos (IC 95%) HR
	pacientes	%	pacientes	%	
Principal (muerte CV u hospitalización IC)	897	35,5%	972	38,5%	0,90 (0,82 a 0,98)
Hospitalización IC	691	27,4%	747	29,6%	0,90 (0,81 a 1,00)
Muerte CV	414	16,4%	441	17,5%	0,93 (0,81 a 1,06)
Muerte por todas las causas	512	20,3%	534	21,2%	0,95 (0,84 a 1,07)

CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca

En el análisis por subgrupos, previamente establecidos en el estudio, se observó **heterogeneidad de resultados**, no encontrando efecto beneficioso en pacientes con péptidos natriuréticos superiores a 5.314 pg/ml, fracción de eyección por encima del 40%, filtrado glomerular ≤ 30 ml/min/1,73 m² o edad de 75 o superior^{5,6}.

Tabla 2: Variable principal estudio VICTORIA por subgrupos de los análisis preespecificados¹

Características basales de subgrupos de pacientes		Vericiguat		Placebo		Cociente riesgos (IC 95%)
		pacientes	%	pacientes	%	
Fracción de eyección	< 40 %	733	35,8	851	39,4	0,88 (0,80-0,97)
	40-45 %	119	33,2	117	32,3	1,05 (0,81-1,36)
NT-proBNP (cuartiles) pg/ml	< 1.557	128	21,4	161	26,7	0,78 (0,62-0,99)
	1.556-2.816	165	26,9	201	34,1	0,73 (0,60-0,90)
	2.817-5.314	213	36,3	257	41,9	0,82 (0,69-0,99)
	> 5.314	355	57,6	302	51,6	1,16 (0,99-1,35)
Edad	< 75 años	579	33,3	669	38,4	0,84 (0,75-0,94)
	≥ 75 años	318	40,5	303	38,7	1,04 (0,88-1,21)
TFGe (ml/min/1,73m²)	> 60	346	29,8	372	31,7	0,92 (0,80-1,07)
	31-60	392	37,2	455	42,8	0,84 (0,73-0,96)
	< 30	143	55,2	128	51,8	1,06 (0,83-1,34)

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado

Además de los estudios anteriores, se dispone de los resultados del **estudio VITALITY-HFpEF**, cuyo objetivo era evaluar si el tratamiento mejoraba la calidad de vida. Se incluyeron 789 pacientes con IC-FEF, en los que se compararon vericiguat 15 mg/d, vericiguat 10 mg/d y placebo en términos de calidad de vida y de tolerancia al ejercicio, utilizando para ello el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), instrumento específico para la IC crónica. Tras 24 semanas no se observaron diferencias con significación estadística entre los grupos⁷.

PRINCIPALES ASPECTOS DE SEGURIDAD

Vericiguat fue bien tolerado tanto en el estudio VICTORIA como en los ensayos de fase II, siendo la mayoría de efectos adversos de severidad leve-moderada. Los más frecuentes se relacionaron con su efecto vasodilatador: hipotensión, cefalea y náuseas. En el estudio VICTORIA hubo más episodios de **hipotensión** sintomática (9,1% frente al 7,9% del placebo) y más **síncope**s (4% frente al 3,5%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La **anemia** también fue más frecuente en los pacientes tratados con vericiguat (7,6% vs 5,7%). Este efecto adverso se ha descrito anteriormente con riociguat, si bien, se desconoce el mecanismo implicado. La posibilidad de que aparezca anemia debe tenerse en cuenta en la selección y el seguimiento, debido al impacto que puede tener en pacientes con IC.

Se observaron efectos adversos **gastrointestinales** en proporción mayor a los tratados con placebo (25,3% vs 21,7%), pero ninguno considerado grave (dispepsia 2,7% vs 1,1%; náuseas 3,8% vs 2,7%). El fármaco pudo titularse hasta dosis objetivo en la mayoría de los casos (89%), aunque su retirada por efectos adversos fue ligeramente mayor en el grupo de vericiguat (6,6% vs 6,3%), fundamentalmente por hipotensión^{2,6}.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA: PARA PACIENTES SELECCIONADOS

Conforme al correspondiente informe de posicionamiento², vericiguat se ha financiado en el SNS, con visado previo a la dispensación, únicamente en pacientes:

- Con IC crónica y FEr < 40%.
- Que hayan presentado descompensaciones recientes con necesidad de diurético intravenoso a pesar del tratamiento médico óptimo.
- Que se encuentren estables y euvolémicos.
- Con especial precaución en los de edad avanzada, por la mayor susceptibilidad de efectos adversos y por un posible menor beneficio en eficacia.

Debe recordarse que la FEr no se trata de un grado de evolución de la enfermedad, sino de una característica prevalente en los pacientes con IC (50-70 %), que determina una distinta etiología, comorbilidades y respuesta a fármacos. Aunque el beneficio de vericiguat parece menor a otros tratamientos financiados en FEr tras terapia estándar optimizada, como son sacubitrilo/valsartán y los iSGLT2, las diferencias de los estudios, en cuanto a mayor riesgo basal y menor tiempo de seguimiento, no permiten comparar resultados².

Vericiguat en el estudio VICTORIA no ha mostrado beneficio en los subgrupos de pacientes con péptidos natriuréticos superiores a 5.314 pg/ml, en mayores de 75 años, ni en pacientes con insuficiencia renal grave. Respecto a las cifras de péptidos natriuréticos el EPAR indica que son dinámicas y se relacionan con estados de mayor descompensación de la IC⁶. Los pacientes que se incluyeron en el estudio más precozmente tras la descompensación presentaban valores más altos y no se beneficiaron del tratamiento con vericiguat, por no encontrarse clínicamente estables y requerir una mayor optimización de la volemia y del tratamiento médico. Por tanto, se recomienda asegurar una correcta optimización antes de iniciar el tratamiento, especialmente en pacientes con niveles elevados de péptidos natriuréticos.

La Sociedad Europea de Cardiología en la última versión de su guía recomienda el uso de vericiguat en la IC-FEr (indicación IIb, nivel de evidencia B), para reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC, en pacientes con clase II-IV de la NYHA que han empeorado a pesar del tratamiento con un IECA, un betabloqueante y un antagonista de los mineralocorticoides (p.e. espironolactona)⁸.

PRESENTACIONES, POSOLOGÍA Y COSTE

Vericiguat se comercializa en comprimidos recubiertos con película de 2,5 mg (dosis diaria inicial recomendada), 5 mg y 10 mg (dosis diaria objetivo de mantenimiento). La dosis inicial se debe doblar cada 2 semanas hasta alcanzar la de mantenimiento. En caso de hipotensión sintomática (PAS < 90 mmHg), se recomienda reducir temporalmente la dosis o interrumpir el tratamiento. No se debe iniciar el mismo si la PAS es menor de 100 mmHg. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve-moderada, ni en pacientes con filtrado glomerular por encima de 15 mL/min/1,73 m². Se debe tomar con alimentos³. Las presentaciones disponibles y su coste son:

- *Verquvo*® 2,5 mg comprimidos recubiertos con película 14 comprimidos (61,41€).
- *Verquvo*® 5 mg comprimidos recubiertos con película 14 comprimidos (61,41€).
- *Verquvo*® 10 mg comprimidos recubiertos con película 14 y 28 comprimidos (61,41 y 122,83 €).

CONCLUSIONES

- Vericiguat es un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble, que sólo aporta en pacientes en situaciones concretas de la insuficiencia cardiaca crónica, con las características de los incluidos en el estudio VICTORIA.
- El visado dirige, precisamente, su uso a esas situaciones concretas: Terapia añadida en adultos con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección por debajo del 40%, que hayan presentado descompensaciones recientes con necesidad de diurético intravenoso a pesar del tratamiento médico óptimo y que, tras la descompensación, se encuentren estables y euvolémicos.
- Su beneficio es modesto, no mostrando diferencias significativas en mortalidad ni en calidad de vida.
- No se ha encontrado beneficio en mayores de 75 años, ni en pacientes con péptidos natriuréticos superiores a 5.314 pg/ml.
- La validez externa de los resultados obtenidos en el estudio VICTORIA se ve limitada por la pérdida de seguimiento de casi 1 de cada 4 pacientes reclutados.
- Sus efectos adversos más frecuentes son hipotensión, anemia, mareo, cefalea y trastornos gastrointestinales. La hipotensión y la anemia deben tenerse en cuenta en la selección y seguimiento de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anguita M, Comín-Cole J, Manzano L, et al. Vericiguat: resultados del estudio VICTORIA. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2022; 22 (B):15-22.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de vericiguat (*Verquvo*®). 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-090-2023-Verquvo.pdf> [fecha de consulta: 8/05/23].
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica *Verquvo*® (vericiguat). 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211561023/FT_1211561023.html [fecha de consulta: 8/05/23].
4. Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al.; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of vericiguat, a soluble guanilate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA.* 2015; 314:2251-2262.
5. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Eng J Med.* 2020; 382:1883-1893.
6. European Medicines Agency (EMA). *Verquvo*®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/394228/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verquvo-epar-public-assessment-report_en.pdf [fecha de consulta: 8/05/23].
7. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324:1512-1521.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42, 3599-3726.

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