

Cartas científicas

Efecto inicial del sacubitrilo-valsartán sobre la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: estudio piloto



Early Sacubitril/Valsartan-driven Benefit on Exercise Capacity in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Pilot Study

Sr. Editor:

El rasgo clínico característico de la insuficiencia cardiaca (IC) es una reducción grave de la capacidad funcional que limita las actividades cotidianas de los pacientes y es un determinante crucial del mayor riesgo de resultados adversos¹. En pacientes con IC crónica y fracción de eyección reducida (IC-FEr), el sacubitrilo-valsartán redujo el riesgo de muerte cardiovascular o primera hospitalización por IC en un 20% comparado con el enalapril tras un seguimiento medio de 27 meses². No obstante, no hay pruebas que respalden la función de este tratamiento combinado en la mejora de la capacidad funcional a corto plazo.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar los efectos a corto plazo del sacubitrilo-valsartán en la capacidad funcional máxima evaluada a partir del consumo máximo de oxígeno (VO₂) de pacientes estables con IC-FEr sintomática. El secundario incluye los cambios en la eficiencia respiratoria durante el ejercicio (cociente VE/VCO₂).

Del 1 de marzo al 1 de julio de 2017 se realizó un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes con IC crónica visitados en la unidad de IC de un centro de atención especializada en España. Los criterios de inclusión fueron: a) fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%; b) clase funcional ≥ II de la *New York Heart Association* estable; c) capacidad para realizar una prueba inicial de ejercicio válida, y d) tratamiento previo con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o un antagonista del receptor de la angiotensina II.

Para los pacientes aptos, el tratamiento con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o un antagonista del receptor de la angiotensina II se sustituyó por sacubitrilo-valsartán. Todos los pacientes dieron el consentimiento informado y el comité ético de investigación aprobó el protocolo según los principios de la Declaración de Helsinki y regulaciones nacionales.

En cada visita (evaluación inicial y a los 30 días de inicio del tratamiento con sacubitrilo-valsartán), se llevó a cabo el registro de información demográfica, antecedentes clínicos, constantes vitales, electrocardiograma de 12 derivaciones, pruebas funcionales cardiopulmonares, calidad de vida (cuestionario *Minnesota Living with Heart Failure*), pruebas analíticas estándares y tratamientos farmacológicos. Se prescribieron dosis de sacubitrilo-valsartán según las recomendaciones establecidas¹. Por protocolo, no se produjeron cambios terapéuticos entre las 2 visitas.

La capacidad funcional máxima se evaluó mediante una prueba cardiopulmonar progresiva limitada por síntomas (CORTEX Metamax 3 B), en una bicicleta estática ergométrica, empezando con una carga de trabajo de 10 W y aumentando paulatinamente a incrementos de 10 W cada 1 min. Los datos relativos al intercambio de gases y las variables cardiopulmonares se promediaron cada 10 s. Como VO₂ máximo, se consideró el valor más alto de VO₂ durante los últimos 20 s del ejercicio. El gradiente VE/VCO₂ se determinó midiendo el cociente durante todo el ejercicio.

Tabla

Características iniciales de la población del estudio

Variables	Pacientes incluidos (n = 16)
<i>Demografía, antecedentes clínicos y constantes vitales</i>	
Edad (años)	72 [61-75]
Varones	12 (75)
Hipertensión	12 (75)
Diabetes mellitus	6 [37,5]
Dislipemia	14 [87,5]
Cardiopatía isquémica	9 [56,3]
NYHA basal III/IV	6 [37,5]
Fibrilación auricular	9 [56,3]
Presión arterial sistólica (mmHg)	115 ± 20
Presión arterial diastólica (mmHg)	64 ± 11
Frecuencia cardiaca (lpm)	70 ± 13
<i>Pruebas analíticas</i>	
Potasio sérico (mEq/l)	4,3 ± 0,4
Sodio sérico (mEq/l)	139 ± 3
Creatinina sérica (mg/dl)	1,28 [0,9-1,72]
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	52,5 [41,7-75,2]
Hemoglobina (g/dl)	14,3 ± 1,5
NT-proBNP (pg/ml)	2.055 [792-4.283]
<i>Ecocardiografía</i>	
DDVI (mm)	68 [63-74]
VAI (ml/m ²)	88 [75-126]
FEVI (%)	32 ± 8
Cociente E/e'	13 [11-16]
TAPSE	20 [16-22]
<i>Tratamiento</i>	
Furosemida	15 (93,8)
Bloqueadores beta	16 (100)
Antagonista de la aldosterona	13 [81,3]
Dosis inicial de sacubitrilo-valsartán 24+26 mg	10 [62,5]
<i>Ejercicio</i>	
6-MWT (m)	315 [255-391]
<i>Calidad de vida</i>	
Puntuación MLHF	29 [15-33]
<i>Prueba de esfuerzo cardiopulmonar</i>	
VO ₂ máximo (ml/min/kg)	11,6 ± 2,5
VE/VCO ₂	42,9 ± 8,3
RER	1,14 ± 0,13

6-MWT: prueba de los 6 min de marcha; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; lpm: latidos por minuto; MLHF: puntuación del cuestionario *Minnesota Living with Heart Failure*; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; RER: tasa de intercambio respiratorio; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricúspide; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*); VAI: volumen auricular izquierdo por el método biplano de Simpson modificado; VE/VCO₂: relación entre la ventilación minuto y la tasa de eliminación de CO₂; VO₂ máximo: consumo máximo de oxígeno. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según corresponda; las variables discretas, como porcentajes. En un diseño ANCOVA, los cambios en el VO_2 máximo se analizaron con un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas. El modelo incluyó como covariables las dosis de sacubitrilo-valsartán y el valor inicial del VO_2 máximo. Se estableció un valor de p bilateral $< 0,05$ como criterio para la significación estadística.

Se sometió a cribado de idoneidad a un total de 33 pacientes consecutivos con IC-FER y al final fueron 16 los incluidos en el estudio (figura 1 del material suplementario). Los principales motivos de falta de idoneidad fueron una presión arterial sistólica inicial < 100 mmHg ($n = 7$), una tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m² ($n = 5$) e incapacidad ortopédica o neurológica para realizar una prueba de ejercicio cardiopulmonar válida ($n = 4$).

La mediana [intervalo intercuartílico] de edad fue 72 [61-75] años; el 75% eran varones, el 56,3% había sufrido una cardiopatía isquémica y el 37,5% se hallaba en clase funcional III de la *New York Heart Association*. Las medias \pm desviación estándar de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el VO_2 máximo y el cociente VE/VCO₂ fueron del $32 \pm 8\%$, $11,6 \pm 2,5$ ml/min/kg y $42,9 \pm 8,3$ respectivamente. Para 10 pacientes (62,5%), la dosis inicial de sacubitrilo-valsartán fue de 24+26 mg. Las características basales se muestran en la tabla. Utilizando valores brutos, se constató una mejora de al menos un 10% del VO_2 máximo inicial en 5 pacientes (31,3%) y del cociente VE/VCO₂ en 4 (25%).

Comparado con el valor inicial, el VO_2 máximo aumentó considerablemente a los 30 días ($+\Delta = 0,92$; intervalo de confianza

del 95%, 0,06-1,77; $p = 0,035$), lo que corresponde a un aumento del 7,9% a partir del valor inicial (figura A). Asimismo se observó una mejora considerable del cociente VE/VCO₂ a los 30 días ($-\Delta = 3,89$; intervalo de confianza del 95%, 6,70-1,07; $p = 0,007$), que corresponde a una reducción del 9,1%, tal como se muestra en la figura B. Al mismo tiempo, se registró una mejora considerable de otros criterios de gravedad, como la calidad de vida y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (el 32,22 y el 5,29% de reducción respectivamente) (figura 2 del material suplementario). No se detectaron cambios considerables en la tasa de filtrado glomerular (figura 2 del material suplementario).

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que indica que el inicio de sacubitrilo-valsartán, principalmente a dosis bajas, podría llevar a un aumento a corto plazo del VO_2 máximo. Curiosamente, este efecto favorable se relacionó con una mejoría considerable de otros criterios de gravedad de la prueba funcional cardiopulmonar, como la eficiencia respiratoria. Aunque los mecanismos por los que el sacubitrilo-valsartán podría mejorar la capacidad funcional precoz en la IC-FER aún están poco claros, nuestra hipótesis es que la inhibición de la neprilisina por el sacubitrilo amplificaría intensamente los efectos hemodinámicos de los péptidos natriuréticos y otros péptidos vasoactivos³, lo que a corto plazo resultaría en una mejora de la tolerancia al ejercicio.

La principal limitación de este estudio es el reducido tamaño muestral y la falta de grupo de control. No obstante, creemos que estos prometedores hallazgos abren una nueva vía de investigación cuyo objetivo es explorar el mecanismo fisiopatológico por medio del cual el sacubitrilo-valsartán mejora la tolerancia al ejercicio en

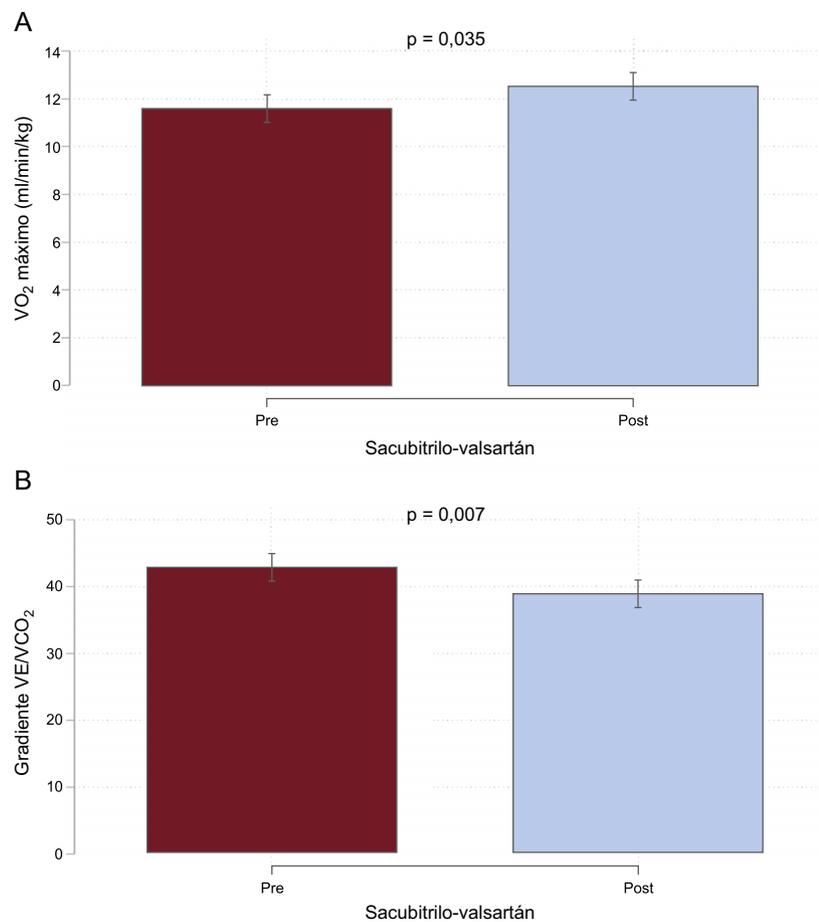


Figura. Efectos del sacubitrilo-valsartán en parámetros de la CPET a los 30 días. A: cambios en el VO_2 máximo. B: cambios en el gradiente VE/VCO₂. CPET: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; VE/VCO₂: ventilación minuto/producción dióxido de carbono; VO_2 máximo: consumo máximo de oxígeno. Ajustado por los valores basales de ambas exposiciones.

la IC-FEr. De hecho, actualmente está en marcha un ensayo clínico que evalúa el efecto del sacubitrilo-valsartán en la tolerancia al ejercicio durante 6 meses en pacientes con insuficiencia cardiaca (NEPRIExTol) (NCT03190304).

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado en parte por subvenciones de CIBER CV 16/11/00420, 16/11/00403; FEDER y PIE15/00013.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.019>

Patricia Palau^{a,◇}, Anna Mollar^{b,◇}, Eloy Domínguez^a, Juan Sanchis^{b,c,d}, Antoni Bayés-Genís^{d,e,f} y Julio Núñez^{b,c,d,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Castellón, Universitat Jaume I, Castellón, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, España

^cDepartamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

^dCIBER Cardiovascular, Madrid, España

^eServicio de Cardiología y Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^fDepartament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: yulnunez@gmail.com (J. Núñez).

◇ Ambos autores han contribuido por igual en la redacción de este artículo.

On-line el 5 de marzo de 2018

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 J Heart Fail.* 2016;18:891–975.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
3. Bayés-Genís A, Barallat J, Richards AM. A Test in Context: Neprilysin: Function, Inhibition, and Biomarker. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:639–653.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.019>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Seguimiento a largo plazo de pacientes sintomáticos adultos con miocardiopatía no compactada



Long-term Follow-up of Symptomatic Adult Patients With Noncompaction Cardiomyopathy

Sr. Editor:

Se cree que la miocardiopatía no compactada (MNC) tiene su origen en una detención del proceso de compactación miocárdica normal que se produce durante la vida intrauterina¹. Las manifestaciones clínicas incluyen insuficiencia cardiaca, eventos embólicos y arritmias². El pronóstico difiere mucho entre distintos estudios y continúa siendo en gran parte desconocido.

El objetivo de este estudio es definir mejor la evolución de los pacientes adultos sintomáticos (definidos como pacientes de edad > 18 años que presentaban insuficiencia cardiaca, arritmias auriculares o ventriculares y eventos embólicos) con MNC y compararla con la de una cohorte contemporánea de pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (MDI).

En este estudio retrospectivo se incluyó a todos los pacientes consecutivos que cumplían los criterios ecocardiográficos de MNC³ tratados en 2 centros terciarios entre 2001 y 2015. Formaban el grupo de comparación todos los pacientes consecutivos con MDI sintomáticos tratados en el Programa de Insuficiencia Cardiaca de uno de los centros participantes entre 2008 y 2015. Se recogieron los datos de los eventos adversos durante el seguimiento, definidos como arritmias ventriculares sostenidas, eventos cardioembólicos, muerte cardiovascular o trasplante cardiaco. El estudio recibió la aprobación de los comités de ética de investigación clínica de ambos centros. El análisis comparativo de los 2 grupos se llevó a cabo con la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas y la de χ^2 para las variables discretas. Se realizaron análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier y se evaluaron las diferencias mediante *log-rank test*.

Para determinar si la MNC predecía los resultados en comparación con la MDI, se llevó a cabo un análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox escalonado y retrógrado.

En la [tabla](#) se muestran las características iniciales de los pacientes y el tratamiento. Un total de 75 pacientes con MNC cumplían los criterios de inclusión. En 65 (86,7%) pacientes, la insuficiencia cardiaca era el trastorno índice, mientras que 9 (12%) tenían arritmias (6 de origen auricular y 3 con taquicardia ventricular [2 con TV sostenida y estabilidad hemodinámica y 1 con episodios frecuentes de TV no sostenida sintomática]) y en 1 paciente (1,3%) el trastorno inicial fue un evento embólico (ictus); el 17% de los pacientes con MNC tenía antecedentes familiares de miocardiopatía conocidos en el momento del diagnóstico, pero no se había realizado anteriormente un examen de detección sistemática en la familia.

Los pacientes con MDI eran de más edad y tenían mayor diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo y menor fracción de eyección.

Se dio seguimiento a los pacientes durante una mediana de 5 (2,4–6,7) años. Durante el seguimiento, 14 (18,7%) pacientes del grupo de MNC sufrieron un primer evento adverso (5 arritmias ventriculares, 3 muertes cardiovasculares, 4 eventos embólicos cerebrovasculares y 2 trasplantes de corazón), frente a 35 (26,7%) del grupo de MDI (13 arritmias ventriculares, 12 muertes cardiovasculares, 3 eventos embólicos cerebrovasculares y 7 trasplantes de corazón). Ninguno de los pacientes con eventos cerebrovasculares había recibido tratamiento con anticoagulantes antes del evento.

En el grupo de MNC, se implantó un DAI a 19 pacientes (25,3%), en 12 de ellos con fines de prevención primaria y en 7, para prevención secundaria. En el grupo de MDI, se implantó un DAI a 48 (36,6%), 24 en prevención primaria y 24 en prevención secundaria. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a la tasa de implante de DAI. Solo en los pacientes cuya indicación fue la prevención secundaria se observaron tratamientos del DAI durante el seguimiento.

En la [figura](#) se muestran las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin un primer evento clínico y sin muerte