

De las guías a la práctica clínica. Tratamiento del paciente con IC-FER

Vericiguat: resultados del estudio VICTORIA

Manuel Anguita Sánchez^a, Josep Comín-Colet^b, Luis Manzano^c, José Luis Zamorano^d
y José Ramón González-Juanatey^{e,f,g,*}^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, Córdoba, España^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^cServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Universidad de Alcalá, Madrid, España^dServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España^eServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España^fCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^gInstituto de Investigación (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España.**Palabras clave:**Guanilato ciclasa soluble
Insuficiencia cardíaca
Péptidos natriuréticos
Sistema nervioso simpático
Vericiguat
VICTORIA**RESUMEN**

El vericiguat, un estimulador oral de la guanilato ciclasa soluble de administración una vez al día, se ha estudiado ampliamente en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (IC-FER). El estudio VICTORIA es un ensayo clínico de fase 3 que comparó frente a placebo el vericiguat añadido al tratamiento recomendado por las guías, en 5.050 pacientes sintomáticos con IC-FER y una descompensación reciente de la IC (hospitalización por IC en los 6 meses previos o necesidad de diuréticos intravenosos en los 3 meses previos), que representan a una población en alto riesgo y vulnerable no bien caracterizada en otros ensayos clínicos. En ese estudio, el vericiguat redujo significativamente el riesgo de la variable primaria combinada de muerte cardiovascular o primera hospitalización por IC, con un excelente perfil de seguridad. En comparación con otros ensayos clínicos de IC-FER, como el PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED o GALACTIC-HF, los pacientes incluidos en el VICTORIA eran mayores, estaban más sintomáticos y tenían concentraciones de péptidos natriuréticos más altas. En términos absolutos, en comparación con estos estudios, los resultados del VICTORIA fueron similares o incluso mejores en algunos casos. Por lo tanto, el vericiguat proporciona beneficios adicionales en el abordaje de esta población.

Vericiguat: VICTORIA trial results**ABSTRACT**

Vericiguat, a once-daily oral stimulator of soluble guanylyl cyclase, has been studied extensively in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). The VICTORIA study was a phase-3 trial that compared vericiguat with placebo, given in addition to guideline-recommended therapy, in 5050 symptomatic HFrEF patients and recent decompensated heart failure (i.e. heart failure-related hospitalization in the previous 6 months or the need for intravenous diuretics in the previous 3 months). These patients constitute a high-risk, vulnerable population that has not been well characterized in other clinical trials. In the VICTORIA study, vericiguat significantly reduced the risk of the combined primary end point of cardiovascular death or first hospitalization for heart failure. The safety profile was excellent. Compared with patients in other HFrEF clinical trials, such as the PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced and GALACTIC-HF trials, those in the VICTORIA trial were older, had more symptoms, and had higher natriuretic peptide levels. Overall, the results of the VICTORIA trial were similar to those of other studies but were even better in some cases. Consequently, vericiguat offers additional benefits in the management of this patient population.

Keywords:Guanylyl cyclase
Heart failure
Natriuretic peptides
Vericiguat
VICTORIA trial**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DEL VERICIGUAT**

El vericiguat es un estimulador oral de la guanilato ciclasa soluble, mecanismo por el que se restablece la vía óxido nítrico-guanilato ciclasa soluble-guanosina monofosfato cíclico (GMPc)¹⁻³. El GMPc está alterado en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), y su normalización se traduce en beneficios clínicos cardíacos, vasculares y renales, entre otros^{4,5}. El vericiguat, que se administra una vez al día, esti-

mula la guanilato ciclasa soluble de manera dependiente de la concentración, esto es, a mayor concentración de vericiguat, mayor estimulación de la enzima³.

La biodisponibilidad absoluta del vericiguat con la comida es elevada (93%), un 19% mayor que en los sujetos en ayunas, por lo que se recomienda la administración concomitante con los alimentos. Tras la ingestión de vericiguat 10 mg, la concentración máxima se alcanza aproximadamente a las 4 h tras una comida con alto contenido en calorías y grasas, y $\leq 2,5$ h cuando se administra en ayunas. En estado estacionario, el volumen de distribución es de aproximadamente 44 l en voluntarios sanos. La unión a proteínas es elevada (98%), principalmente a la albúmina sérica. En pacientes con IC, la vida media es de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Jose.Ramon.Gonzalez.Juanatey@sergas.es (J.R. González-Juanatey).

Abreviaturas

IC: insuficiencia cardiaca

IC-Fer: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

30 h (18-22 h en voluntarios sanos). En voluntarios sanos, aproximadamente el 53% del vericiguat se excreta por la orina y el 45% por las heces. La vía principal de metabolismo es mediante la glucuronidación, a través de UGT1A9 y UGT1A1, mientras que el metabolismo mediado por el citocromo P450 es muy pequeño, lo que disminuye el riesgo de interacciones con otros fármacos^{2,3,6-9}.

Aunque la exposición al vericiguat aumenta con el deterioro de la función renal respecto a los sujetos con función renal normal, este incremento no se considera clínicamente significativo, si bien no hay datos suficientes en pacientes con enfermedad renal grave o en hemodiálisis. Del mismo modo, aunque también la exposición al vericiguat aumenta con el deterioro de la función hepática, este incremento no es clínicamente significativo, aunque tampoco hay datos en el caso de daño hepático grave. Igualmente, la farmacocinética de vericiguat no se modifica significativamente por la edad, el sexo, el peso corporal, la raza o los valores basales de péptidos natriuréticos. En consecuencia, no hay que ajustar la dosis en función de ninguna de estas características^{2,3,6-9}.

Se ha estudiado el riesgo de interacciones farmacológicas con diferentes tratamientos para múltiples comorbilidades, incluida la IC, como el ácido acetilsalicílico, la warfarina, el sacubitrilo-valsartán o la nitroglicerina, y el riesgo de interacciones es bajo. Sin embargo, no se recomienda el tratamiento concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa 5, por el riesgo de hipotensión^{2,3,10-12}.

DESARROLLO CLÍNICO DEL VERICIGUAT EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

El vericiguat se ha estudiado ampliamente en diferentes ensayos clínicos, principalmente los estudios SOCRATES¹³⁻¹⁵ y VICTORIA^{16,17}.

El programa SOCRATES consistió en 2 ensayos clínicos de fase II, multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo: el SOCRATES-REDUCED, para pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección (FE) reducida (ICFER) (< 45%), y el SOCRATES-PRESERVED, para pacientes con FE ≥ 45%¹³. El SOCRATES-REDUCED se llevó a cabo con el objetivo de encontrar la dosis óptima de vericiguat. Incluyó a 456 sujetos de Europa, América del Norte y Asia clínicamente estables en las 4 semanas siguientes a un evento de empeoramiento de IC crónica, definido como hospitalización por IC o necesidad de diuréticos intravenosos para la IC pero sin hospitalización, FE < 45%, en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II-IV, péptidos natriuréticos elevados y una tasa de filtrado glomerular estimada ≥ 30 ml/min/1,73 m² (tabla 1). Se aleatorizó a los pacientes a placebo o una de las 4 dosis de vericiguat (1,25, 2,5, 5 o 10 mg) durante 12 semanas. La variable primaria del estudio fueron los cambios en la concentración de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) a lo largo del estudio. Aunque la diferencia entre el vericiguat (analizado en conjunto) y el grupo de placebo no fue significativa en cuanto al cambio en NT-proBNP (diferencia de medias, -0,122; intervalo de confianza del 90% [IC90%], -0,32 a +0,07; p = 0,15), análisis secundarios indican una relación dosis-respuesta del vericiguat, de modo que a mayor dosis, mayor reducción de NT-proBNP (p < 0,02). El vericiguat se toleró bien. Además, en un análisis secundario, numéricamente se observaron menores tasas de muerte y hospitalizaciones por IC en los grupos de vericiguat 5 mg y 10 mg en comparación con placebo¹⁴. En un subanálisis del estudio SOCRATES-REDUCED se objetivaron cambios de la proteína C reactiva ultrasensible a lo largo del estudio del +0,2%, el -19,5%, el

Tabla 1

Principales criterios de inclusión de los estudios SOCRATES-REDUCED y VICTORIA. Tabla elaborada con datos de Pieske¹³, Gheorghide¹⁴ y Armstrong^{16,17}

Estudio SOCRATES-REDUCED	Estudio VICTORIA
Empeoramiento de la IC que requiera hospitalización o diuréticos i.v. para la IC sin hospitalización	IC con FEVI < 45%
FEVI < 45%	Hospitalización por IC en los 6 meses previos o diuréticos i.v. para la IC en los 3 meses previos
Case funcional NYHA II-IV	Clase funcional NYHA II-IV
BNP ≥ 300 pg/ml (ritmo sinusal); ≥ 500 pg/ml (fibrilación auricular)	PAS: ≥ 100 mmHg
NT-proBNP: ≥ 1.000 pg/ml (ritmo sinusal); ≥ 1.600 pg/ml (fibrilación auricular)	Sin tratamiento i.v. ≥ 24 h previas a la inclusión
TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m ²	BNP: ≥ 300 pg/ml (ritmo sinusal); ≥ 500 pg/ml (fibrilación auricular)
	NT-proBNP: ≥ 1.000 pg/ml (ritmo sinusal); ≥ 1.600 pg/ml (fibrilación auricular)
	TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m ²

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; i.v.: intravenosos; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

-24,3%, el -25,7% y el -31,9% en los grupos de placebo y de vericiguat 1,25, 2,5, 5 y 10 mg respectivamente (vericiguat 10 mg frente a placebo, p = 0,035). Además, hubo una mayor proporción de sujetos en el grupo de vericiguat que alcanzaron cifras ≤ 3,0 mg/l de proteína C reactiva ultrasensible en comparación con el placebo. Con respecto al ácido úrico, estas cifras fueron +5,0%, -1,3%, -1,1%, -3,5% y -5,3% respectivamente (vericiguat 5 mg frente a placebo, p = 0,02; vericiguat 10 mg frente a placebo, p = 0,004). Hubo una mayor proporción de sujetos en el grupo de vericiguat que alcanzaron valores ≤ 7,0 mg/l de ácido úrico¹⁵. En consecuencia, los resultados del estudio SOCRATES-REDUCED indicaban un efecto beneficioso del vericiguat en péptidos natriuréticos, estado inflamatorio y eventos clínicos dependiente de la dosis, y este efecto fue máximo con vericiguat 10 mg.

El estudio VICTORIA es un ensayo clínico de fase III aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo para determinar la eficacia y la seguridad del vericiguat en pacientes con IC-Fer¹⁶. Incluyó a un total de 5.050 pacientes con IC y FE < 45%, en NYHA II-IV, con péptidos natriuréticos elevados (péptido natriurético cerebral [BNP], ≥ 300 pg/ml si ritmo sinusal, ≥ 500 pg/ml si en fibrilación auricular; NT-proBNP, ≥ 1.000 pg/ml si en ritmo sinusal, ≥ 1.600 pg/ml si en fibrilación auricular), que hubiesen ingresado por IC en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio o hubiesen recibido diuréticos intravenosos para la IC en los 3 meses previos, tuviesen la presión arterial sistólica ≥ 100 mmHg y sin tratamiento endovenoso al menos las 24 h previas a la inclusión (tabla 1). Se aleatorizó a los pacientes a vericiguat 1 vez al día (dosis objetivo, 10 mg) o placebo. La variable primaria del estudio fue la combinación de muerte de causa cardiovascular o primera hospitalización por IC^{16,17}.

En cuanto a las características basales de los pacientes incluidos, la media de edad fue de aproximadamente 68 años, la mayoría eran varones, en NYHA II-III y la FE media fue del 29%. Con respecto al evento índice, aproximadamente 2 tercios se habían hospitalizado en los 3 meses previos a la inclusión. Con respecto al tratamiento basal de la IC, el 93% de los pacientes tomaban bloqueadores beta; el 73%, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II; el 69%, antagonistas de la aldosterona; el 14%, sacubitrilo-valsartán y el 59%, tratamiento triple (figura 1)¹⁷. En consecuencia, se trata de una población con IC-Fer en tratamiento óptimo, lo que permite establecer el beneficio para este tipo de pacientes del vericiguat añadido al tratamiento médico óptimo recomendado por las guías de práctica clínica¹⁸.

Tras una mediana de seguimiento de 10,8 meses, la variable primaria ocurrió en el 35,5% de los pacientes del grupo de vericiguat y el 38,5% de los del grupo de placebo (*hazard ratio* [HR] = 0,90; IC95%, 0,82-0,98; p = 0,02). Asimismo, el 27,4 y el 29,6% de los pacientes se

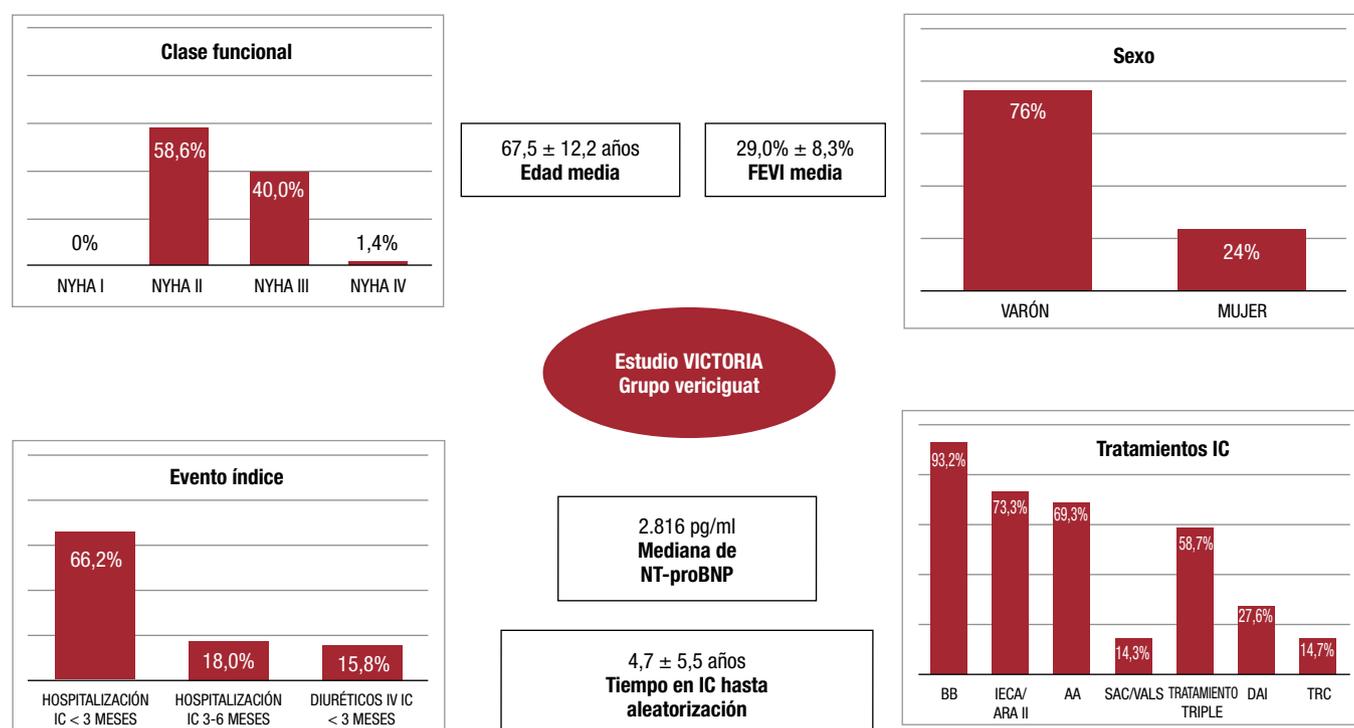


Figura 1. Características basales del grupo de vericiguat del estudio VICTORIA. Figura elaborada con datos de Armstrong¹⁷. AA: antagonistas de la aldosterona; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IV: intravenoso; NYHA: *New York Heart Association*; SAC/VALS: sacubitrilo-valsartán; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

hospitalizaron por IC (HR = 0,90; IC95%, 0,81-1,00). Con vericiguat también hubo una reducción significativa de las hospitalizaciones totales por IC. El vericiguat redujo significativamente la variable combinada de muerte por cualquier causa u hospitalización por IC (el 37,9 frente al 40,9%; HR = 0,90; IC95%, 0,83-0,98; $p = 0,02$). En cambio, no hubo diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular (tabla 2 y figura 2)¹⁷.

Los resultados del vericiguat frente a placebo con respecto a la variable primaria combinada fueron homogéneos entre los diferentes subgrupos de pacientes analizados, incluidos la edad, el sexo, la clase funcional, la función renal basal, la FE basal, el evento índice o la prescripción de sacubitrilo-valsartán (tabla 3)¹⁷.

Recientemente se han publicado diferentes subanálisis del estudio VICTORIA que han ayudado a entender mejor qué pacientes se van a beneficiar más del tratamiento con vericiguat.

Tabla 2
Resultados principales del estudio VICTORIA

	Hazard ratio*	Intervalo de confianza del 95%
Muerte CV o primera hospitalización por IC (variable primaria)	0,90	0,82-0,98
Muerte CV	0,93	0,81-1,06
Hospitalización por IC	0,90	0,81-1,00
Hospitalizaciones totales por IC	0,91	0,84-0,99
Muerte por cualquier causa o primera hospitalización por IC	0,90	0,83-0,98
Muerte por cualquier causa	0,95	0,84-1,07

Tabla elaborada con datos de Armstrong¹⁷. CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca.

*Vericiguat frente a placebo.

Tabla 3

Análisis de subgrupos de la variable primaria (muerte cardiovascular o primera hospitalización por insuficiencia cardiaca) en el estudio VICTORIA

	Hazard ratio*	Intervalo de confianza del 95%
<i>General</i>	0,90	0,82-0,98
<i>Edad</i>		
< 65 años	0,81	0,70-0,95
≥ 65 años	0,94	0,84-1,06
< 75 años	0,84	0,75-0,94
≥ 75 años	1,04	0,88-1,21
<i>Sexo</i>		
Varón	0,90	0,81-1,00
Mujer	0,88	0,73-1,08
<i>Clase funcional basal</i>		
NYHA I/II	0,91	0,80-1,04
NYHA III/IV	0,87	0,77-0,99
<i>TFGe basal</i>		
≤ 30 ml/min/1,73 m ²	1,06	0,83-1,34
> 30 a ≤ 60 ml/min/1,73 m ²	0,84	0,73-0,96
> 60 ml/min/1,73 m ²	0,92	0,80-1,07
<i>Fracción de eyección basal</i>		
< 35%	0,88	0,79-0,97
≥ 35%	0,96	0,81-1,14
< 40%	0,88	0,80-0,97
≥ 40%	1,05	0,81-1,36
<i>NT-proBNP basal por cuartiles</i>		
Q1 (≤ 1.556 pg/ml)	0,78	0,62-0,99
Q2 (1.556-2.816 pg/ml)	0,73	0,60-0,90
Q3 (2.816-5.314 pg/ml)	0,82	0,69-0,99
Q4 (> 5.314 pg/ml)	1,16	0,99-1,35
<i>Evento índice</i>		
Diuréticos intravenosos < 3 meses	0,78	0,60-1,02
Hospitalización < 3 meses	0,93	0,84-1,04
Hospitalización 3-6 meses	0,85	0,67-1,07
<i>Administración basal de sacubitrilo-valsartán</i>		
Sí	0,88	0,70-1,11
No	0,90	0,81-0,99

Tabla elaborada con datos de Armstrong¹⁷. NYHA: *New York Heart Association*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

*Vericiguat frente a placebo.

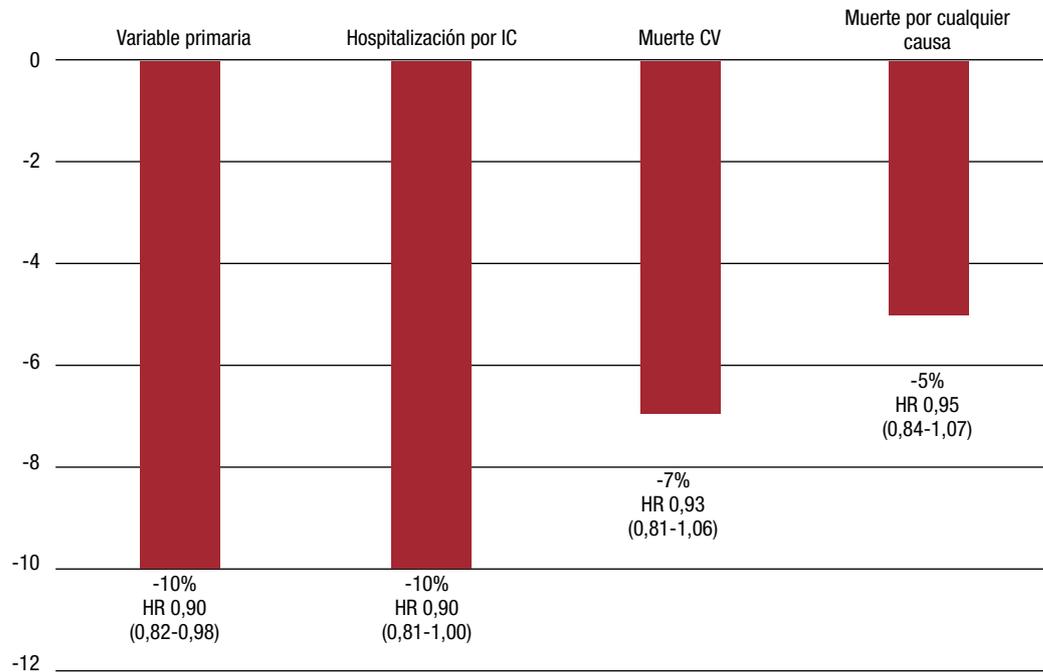


Figura 2. Resultados principales del estudio VICTORIA. Figura elaborada con datos de Armstrong¹⁷. Variable primaria: muerte CV o primera hospitalización por IC. CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardiaca.

Es bien conocido que el periodo tras una hospitalización por IC es especialmente vulnerable a complicaciones como la rehospitalización por IC o la muerte¹⁹. En un análisis preespecificado del estudio VICTORIA se analizó el efecto del vericiguat en función del evento índice (hospitalización por IC < 3 meses, hospitalización por IC de 3 a 6 meses y pacientes que requirieron diuréticos intravenosos por IC sin hospitalización). En general, los eventos fueron más frecuentes en los pacientes que se hospitalizaron, sobre todo en el grupo < 3 meses en comparación con el grupo de pacientes que precisaron diuréticos intravenosos sin hospitalizar. El beneficio del vericiguat fue homogéneo entre los 3 subgrupos analizados no solo en la variable primaria, sino también en la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por IC. Sin embargo, hubo una tendencia a un mayor beneficio con vericiguat conforme aumentaba el tiempo desde la hospitalización por IC²⁰.

Por otra parte, se hizo un análisis preespecificado en función de la concentración de NT-proBNP en el momento de la aleatorización. La mediana de NT-proBNP al inicio del estudio fue 2.816 [intervalo intercuartílico, 1.556-5.314] pg/ml. En este caso sí se observó una interacción significativa entre la eficacia del vericiguat y los valores de péptidos natriuréticos ($p = 0,002$). Así, el efecto positivo del vericiguat frente a placebo en la variable primaria fue evidente en los pacientes con NT-proBNP ≤ 8.000 pg/ml, que eran el 86% de la población del VICTORIA (HR = 0,85; IC95%, 0,76-0,95), pero más intenso en los pacientes con NT-proBNP ≤ 4.000 pg/ml, que eran el 65% de la población del VICTORIA (HR = 0,77; IC95%, 0,68-0,88). En cambio, este beneficio dejó de ser significativo en los sujetos con NT-proBNP > 8.000 pg/ml (HR = 1,16; IC95%, 0,94-1,41)²¹. En consecuencia, para los pacientes con péptidos natriuréticos muy aumentados (una pequeña proporción de los pacientes con IC-FEr), será necesario optimizar el tratamiento, incluyendo el tratamiento reductor adecuado para obtener el máximo beneficio del vericiguat.

La hemoglobina y la anemia se relacionan con eventos adversos en pacientes con IC-FEr²². Estudios previos habían observado una asociación entre el riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble, y la anemia y también en modelos animales entre la hemoglobina y la vía de la guanilato ciclasa, si bien el mecanismo resultaba incierto²³.

Dado que en el estudio VICTORIA hubo más casos de anemia con vericiguat (el 7,6 frente al 5,7%), se estudió específicamente la asociación entre el vericiguat y sus beneficios en función de las concentraciones de hemoglobina, así como la aparición de anemia. En el estudio VICTORIA se definió la anemia como hemoglobina < 13,0 g/dl en varones y < 12,0 g/dl en mujeres. En situación basal, el 35,7% de los pacientes ($n = 1.719$) tenían anemia. En la semana 16, 1.643 pacientes tenían anemia, de los que 284 fueron nuevos casos para vericiguat y 219 para placebo ($p < 0,001$). Después de la semana 16 no hubo más reducciones de la hemoglobina a lo largo del estudio. El beneficio del vericiguat fue independiente de los valores de hemoglobina²⁴. Por lo tanto, si bien con el vericiguat hubo un discreto descenso de las concentraciones de hemoglobina hasta la semana 16, esto no se tradujo en una menor eficacia.

En otro subanálisis del estudio VICTORIA se analizó si la eficacia del vericiguat variaba en función del tratamiento de base para la IC (inhibidores del sistema renina-angiotensina, sacubitrilo-valsartán, bloqueadores beta, antagonistas de la aldosterona, tratamiento triple), y se objetivó que el beneficio es independiente de que el paciente estuviera tomando cualquiera de estos tratamientos, solos o en combinación, o de la dosis objetivo alcanzada con cada uno de ellos²⁵. Por lo tanto, el vericiguat se puede añadir en cualquier momento, cualquiera sea el tratamiento de base para la IC, ya que siempre se va a obtener un beneficio adicional.

La insuficiencia renal, el empeoramiento de la función renal y la hiperpotasemia son relativamente frecuentes en el paciente con IC-FEr, en particular aquellos con una disfunción ventricular más grave. Por miedo al riesgo de efectos secundarios, para estos pacientes se emplean menos fármacos con demostrado beneficio clínico, sobre todo los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que empeora aún más el pronóstico para esta población²⁶⁻²⁹. El estudio VICTORIA incluyó a pacientes con tasas de filtrado glomerular estimadas de hasta 15 ml/min/1,73 m². Durante el seguimiento no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a variaciones de la función renal. Asimismo, el beneficio del vericiguat no se afectó por la función renal y también fue independiente de que el paciente sufriera un empeoramiento de la función renal³⁰. En con-

secuencia, el vericiguat supone un valor añadido para esta población en la que son frecuentes la insuficiencia renal o el empeoramiento de la función renal.

La fibrilación auricular es otra comorbilidad frecuente en la IC-FER, y su presencia se asocia con un peor pronóstico. Por otra parte, tratamientos como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o los bloqueadores beta pueden reducir la incidencia de fibrilación auricular en estos pacientes^{31,32}. En el estudio VICTORIA el 47% de los pacientes tenían antecedentes de fibrilación auricular. Los pacientes con fibrilación auricular tenían un mayor riesgo de muerte cardiovascular que los que no la presentaban. El beneficio del vericiguat tanto en la variable primaria como en sus componentes fue independiente de la presencia de fibrilación auricular. El 6,1% de los pacientes sin fibrilación auricular previa la sufrieron durante el seguimiento, y en esto no influyó el tratamiento con vericiguat³³.

Los resultados de los ensayos clínicos son importantes para establecer la eficacia y seguridad de un fármaco en condiciones controladas. Sin embargo, en ocasiones es difícil trasladar los resultados de los ensayos clínicos a la vida real³⁴. Así, los pacientes que sufren un empeoramiento de la IC en la práctica clínica tienen un peor perfil de riesgo y un mayor riesgo de eventos³⁵. Un reciente análisis del registro PINNACLE mostró que los pacientes incluidos en el estudio VICTORIA eran representativos de los pacientes con IC-FER atendidos en la práctica clínica diaria³⁶.

Los pacientes con IC-FER que ya han tenido un empeoramiento de la IC consumen gran cantidad de recursos sanitarios, lo que incrementa de manera notable los costes asociados al cuidado médico^{37,38}. Por otra parte, el principal componente del gasto sanitario en el paciente con IC es las hospitalizaciones, por lo que los fármacos que las reduzcan de manera significativa también van a disminuir los costes asociados³⁹. Un reciente análisis realizado en Estados Unidos observó que la adición de vericiguat al tratamiento médico recomendado por las guías se asociaba con menores costes sanitarios, precisamente por su capacidad para reducir las hospitalizaciones por IC⁴⁰.

SEGURIDAD

El 89,2% de los pacientes alcanzaron la dosis objetivo de vericiguat de 10 mg. Los principales efectos adversos observados en el estudio VICTORIA se muestran en la tabla 4. En general, los efectos adversos graves fueron numéricamente menos frecuentes con el vericiguat que con placebo (el 32,8 frente al 34,8%). En cuanto a los efectos adversos

Tabla 4
Efectos adversos cardiovasculares más relevantes del estudio VICTORIA

	Vericiguat (%)	Placebo (%)
Al menos 1 efecto adverso	32,8	34,8
Hipotensión sintomática	9,1	7,9
Anemia	7,6	5,7
Efecto adverso grave	1,6	0,9
Daño renal agudo	5,3	5,0
Hiperpotasemia	4,4	5,6
Síncope	4,0	3,5
Fibrilación auricular	3,5	3,8
Gota	3,3	3,8
Dolor torácico	2,3	2,9
Astenia	1,9	2,3
Taquicardia ventricular	1,7	2,4
Diabetes	1,7	2,1

Tabla elaborada con datos de Armstrong et al¹⁷.

más relevantes, no hubo diferencias significativas en el riesgo de hipotensión sintomática (el 9,1 frente al 7,9%; $p = 0,12$) ni en el riesgo de síncope (el 4,0 frente al 3,5%; $p = 0,30$). Aunque hubo una ligera disminución de la presión arterial sistólica inicial en ambos grupos de tratamiento, posteriormente estas cifras volvieron a los valores basales. Sin embargo, se describieron más casos de anemia con vericiguat (el 7,6 frente al 5,7%), si bien los casos graves fueron poco frecuentes (el 1,6 frente al 0,9%). El cambio de la hemoglobina en las primeras 16 semanas del estudio fue una media de $-0,38 \pm 1,27$ g/dl con el vericiguat y $-0,14 \pm 1,30$ en el grupo de placebo¹⁷. En resumen, el vericiguat es un fármaco bien tolerado y con bajo riesgo de efectos secundarios que se puede emplear fácilmente en la práctica clínica.

EL ESTUDIO VICTORIA EN EL CONTEXTO DE LOS ESTUDIOS CONTEMPORÁNEOS DE IC-FER

En los últimos años se han publicado importantes ensayos clínicos sobre el tratamiento de pacientes con IC-FER, entre ellos los estudios PARADIGM-HF (sacubitrilo-valsartán), DAPA-HF (dapagliflozina), EMPEROR-REDUCED (empagliflozina) y GALACTIC-HF (omecamtiv mecarbil)⁴¹⁻⁴⁴.

En primer lugar, es importante señalar que no se pueden hacer comparaciones directas entre los distintos ensayos clínicos, ya que hay diferencias relevantes entre ellos en cuanto a criterios de inclusión y tiempo de seguimiento. Así, mientras que el PARADIGM-HF y el GALACTIC-HF incluyeron a pacientes con FE $\leq 35\%$, los estudios con los inhibidores del SGLT2 incluyeron FE $\leq 40\%$ y el VICTORIA, FE $< 45\%$. En cuanto al filtrado glomerular, el estudio VICTORIA incluyó a pacientes a partir de 15 ml/min/1,73 m²; el EMPEROR-REDUCED y el GALACTIC-HF, de 20 ml/min/1,73 m², y el PARADIGM-HF y el DAPA-HF, de 30 ml/min/1,73 m². También los puntos de corte de los péptidos natriuréticos fueron diferentes entre los distintos estudios, mayores en el estudio VICTORIA. Además, en los estudios PARADIGM-HF y DAPA-HF no era necesaria una descompensación reciente de IC, y en el EMPEROR-REDUCED los pacientes debían presentar IC crónica ≥ 3 meses. Esto hace que las características clínicas de los pacientes incluidos en los distintos estudios muestren diferencias relevantes (tabla 5). En general, los pacientes del estudio VICTORIA eran los que presentaban un peor perfil de riesgo, con más edad, valores de péptidos natriuréticos más altos y eventos clínicos más recientes^{17,41-44}.

Estas diferencias se hacen más evidentes cuando se analizan los eventos de la variable primaria en el brazo de control de los estudios (13,2, 15,6, 21,0, 26,3, y 37,8 eventos/100 pacientes-año en el PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED, GALACTIC-HF y VICTORIA respectivamente)^{17,41-44}. Es decir, las tasas de eventos del brazo de control del estudio VICTORIA pueden llegar a triplicar las de otros estudios, lo que indica que se incluyó a una población con alto riesgo. En este contexto, diferentes perfiles de riesgo, comparar los resultados en términos relativos no parece la mejor opción. En cambio, comparar las diferencias absolutas de riesgo anualizadas podría aportar más información^{45,46}. En las figuras 3 y 4 se muestran la reducción absoluta del riesgo y el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) de los diferentes ensayos clínicos. Así, el NNT para la variable primaria, mortalidad cardiovascular y primera hospitalización por IC del vericiguat, en el estudio VICTORIA fueron 24, 100 y 31, respectivamente, valores que están en línea con los de otros ensayos clínicos o incluso son mejores en algunos casos^{17,41-44}. En definitiva, estos datos confirman los beneficios de vericiguat en el tratamiento de pacientes con IC-FER, en la población con alto riesgo de eventos y más vulnerable.

CONCLUSIONES

El papel del vericiguat en el paciente con IC-FER se ha analizado principalmente a través de los ensayos clínicos SOCRATES-REDUCED y sobre todo el estudio VICTORIA. El estudio VICTORIA incluyó a un

Tabla 5

Características basales de los pacientes incluidos en los estudios PARADIGM HF, DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED, GALACTIC-HF y VICTORIA

	PARADIGM HF Sacubitrilo-valsartán	DAPA-HF Dapagliflozina	EMPEROR-REDUCED Empagliflozina	GALACTIC-HF Omecamtiv mecarbil	VICTORIA Vericiguat
Edad (años)	64	66	67	65	68
Varones, %	79	76	76	79	76
NYHA III-IV, %	25	32	25	47	41
FEVI (%)	30	31	28	27	29
NT-proBNP (pg/ml), mediana	1.608	1.437	1.906	2.001	2.816
Hospitalización por IC, %					
< 3 meses	19	8	NR	36	67
< 6 meses	31	16	NA	NR	84
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	68	66	62	59	62
TFGe 60 ml/min/1,73 m ² , %	37	41	48	52	53
Mediana de seguimiento (meses)	27	18	16	22	11

Tabla elaborada con datos de Armstrong¹⁷, McMurray⁴¹, Packer⁴², Teerlink⁴³ y Butler⁴⁴. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; NA: no aplicable; NR: no reportado; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

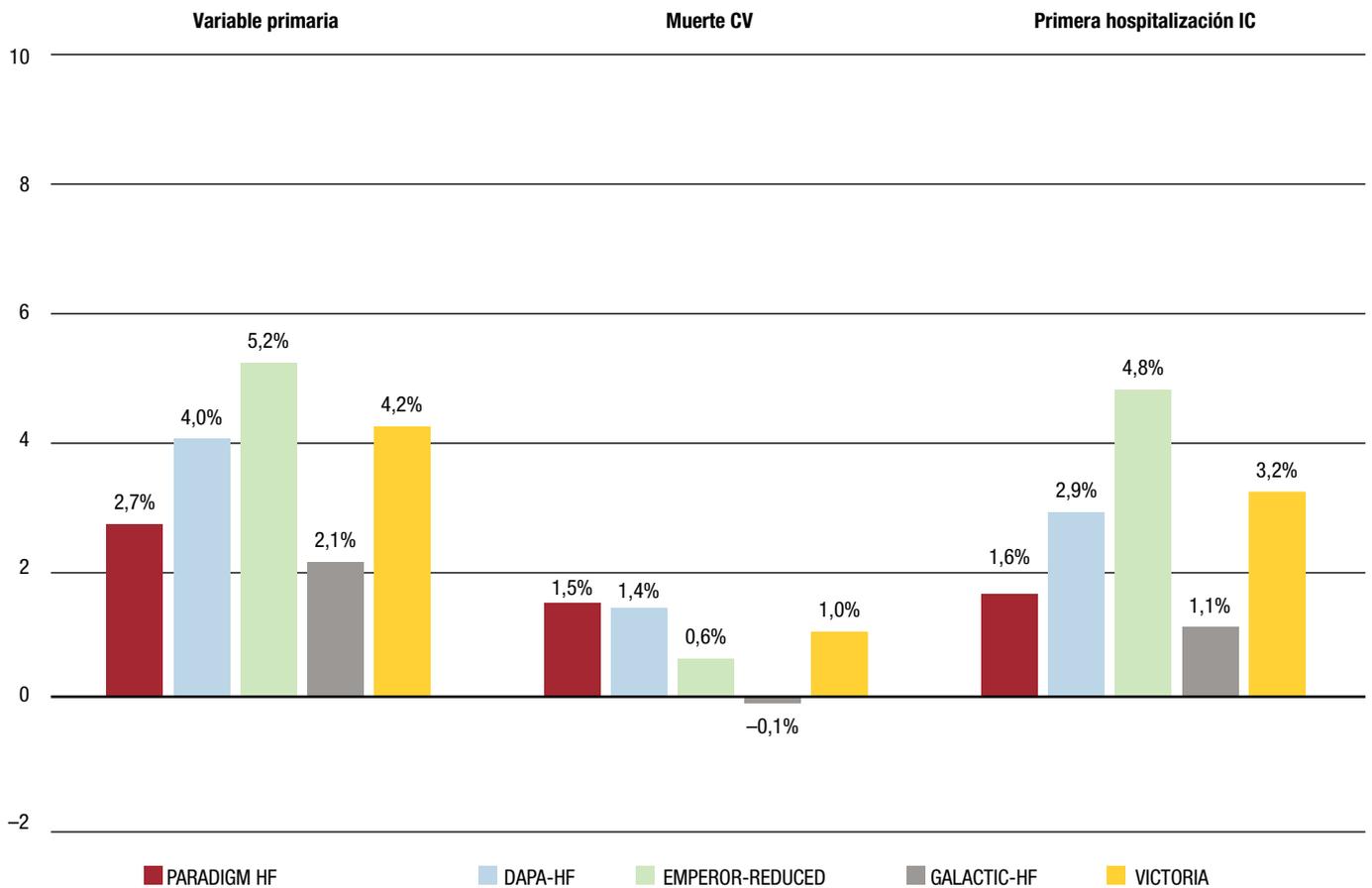


Figura 3. Reducción absoluta del riesgo en los estudios PARADIGM HF, DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED, GALACTIC-HF y VICTORIA. Figura elaborada con datos de Armstrong¹⁷, McMurray⁴¹, Packer⁴², Teerlink⁴³ y Butler⁴⁴. Variable primaria en el DAPA-HF, empeoramiento de la IC (hospitalización no programada/visita urgente que requiera tratamiento intravenoso para la IC) o muerte CV; en los demás, primera hospitalización por IC o muerte CV. CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca.

amplio número de pacientes sintomáticos con una descompensación reciente por IC, por lo que representa a una población con alto riesgo y vulnerable que no se había analizado de manera adecuada en estudio previos. El estudio VICTORIA fue positivo y se demostró que el vericiguat añadido al tratamiento médico estándar proporciona bene-

ficios adicionales, sobre todo en cuanto a la reducción de las hospitalizaciones. Los resultados fueron robustos y concordantes entre los diferentes subgrupos de pacientes analizados. Además, el perfil de seguridad del vericiguat es excelente, lo que permite su empleo en la práctica clínica de una manera sencilla.

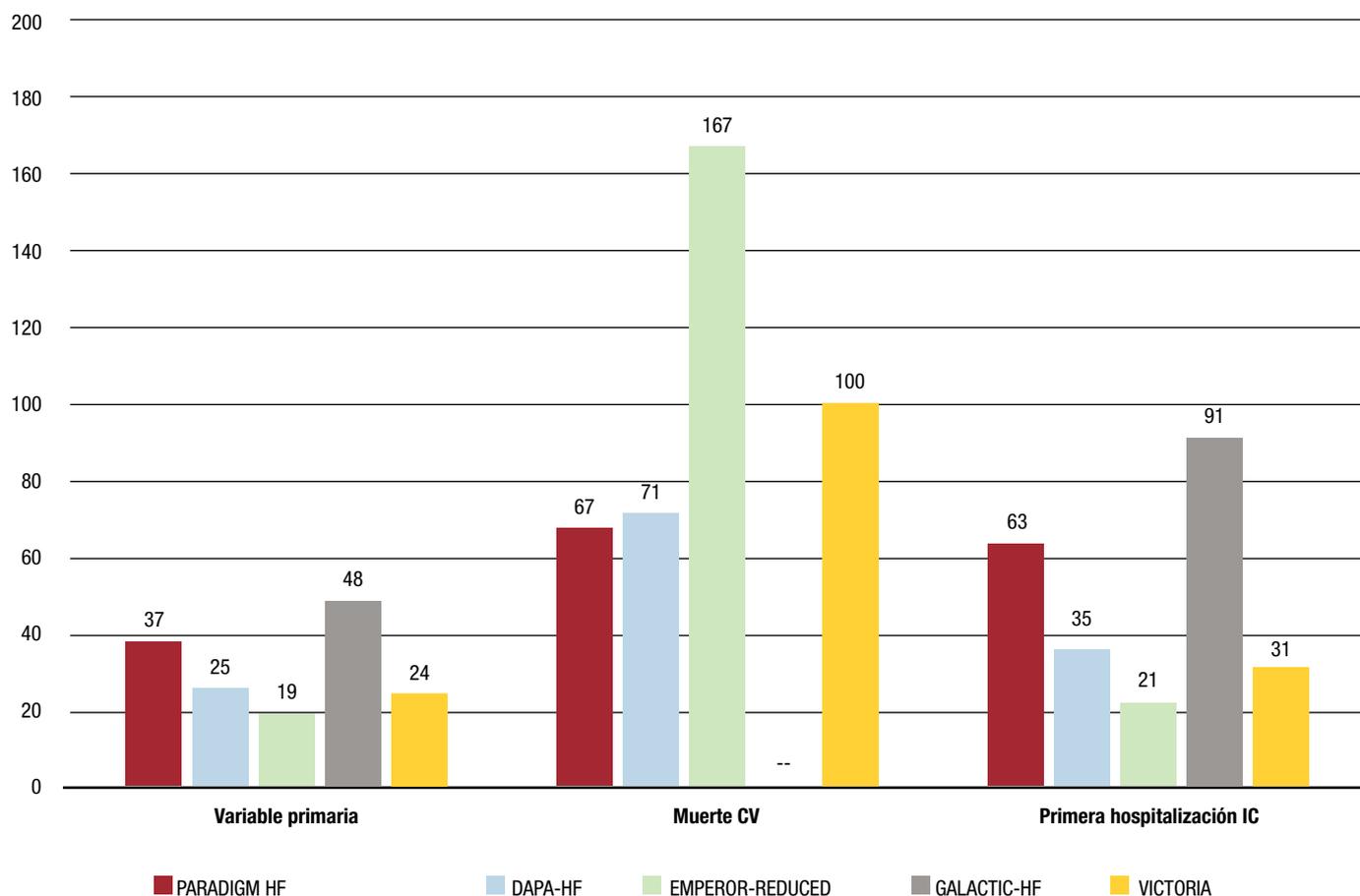


Figura 4. Número de pacientes que es necesario tratar de los estudios PARADIGM HF, DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED, GALACTIC-HF y VICTORIA. Figura elaborada con datos de Armstrong¹⁷, McMurray⁴¹, Packer⁴², Teerlink⁴³ y Butler⁴⁴. Variable primaria en DAPA-HF, empeoramiento de la IC (hospitalización no programada/visita urgente que requiera tratamiento intravenoso para la IC) o muerte CV; en los demás, primera hospitalización por IC o muerte CV. CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; NNT: número de pacientes que es necesario tratar (los valores se han anualizado ajustando al tiempo de duración de cada ensayo).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido significativamente al trabajo presentado en este artículo, en la concepción, el diseño o la adquisición de información o en el análisis y la interpretación de datos. Todos los autores han participado en la redacción o revisión del manuscrito y aceptan su publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

M. Anguita Sánchez ha recibido compensaciones por asesoría y ponencias de Bayer, Daiichi-Sankyo y Pfizer. J. Comín-Colet ha recibido honorarios como ponente de Bayer, no relacionado con el presente artículo. L. Manzano ha recibido compensaciones por asesoría y ponencias de Novartis, Bayer, AstraZeneca and Pfizer. J.L. Zamorano ha recibido honorarios por ponencias de Bayer y Daiichi-Sankyo. J.R. González-Juanatey ha recibido compensaciones por asesoría y ponencias de: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Daiichi-Sankyo, Ferrer International, Novartis, Lilly, Sanofi y Servier.

AGRADECIMIENTOS

Content Ed Net (Madrid) proporcionó asistencia editorial en la redacción de este manuscrito con financiación de Bayer Hispania.

BIBLIOGRAFÍA

- Hulot JS, Trochu JN, Donal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22:1847-1855.
- Markham A, Duggan S. Vericiguat: first approval. *Drugs*. 2021;81:721-726.
- Ficha técnica de vericiguat. Primera publicación 27-7-2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vericiguat-epar-public-assessment-report_en.pdf y https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152073/anx_152073_es.pdf.
- Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, Follmann M, Hobbs A, Stasch JP. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;264:355-394.
- Sandner P, Vakalopoulos A, Hahn MG, Stasch JP, Follmann M. Soluble guanylate cyclase stimulators and their potential use: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2021;31:203-222.
- Boettcher M, Thomas D, Mueck W, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:527-537.
- Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, et al. The place of vericiguat in the landscape of treatment for heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10146-1>.
- Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1795-1807.
- Ruehs H, Klein D, Frei M, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60:1407-1421.
- Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, et al. Metabolism and pharmacokinetic drug-drug interaction profile of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator: results from preclinical and phase I healthy volunteer studies. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:1407-1418.

11. Duengen HD, Donath F, Mikus G, et al. Vericiguat nitroglycerin clinical interaction (VENICE): a phase 1, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind group-comparison study in patients with stable coronary artery disease to evaluate tolerability and blood pressure effects of nitroglycerin after pre-treatment with multiple oral doses of vericiguat. *Circulation*. 2017;136 Suppl 1:abstract 19938.
12. Boettcher M, Loewen S, Gerrits M, Becker C. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction profile of vericiguat: results from three randomized phase I studies in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60:337-351.
13. Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al.; SOCRATES Investigators and Coordinators. Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heArT failure Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1026-1038.
14. Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al.; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of vericiguat, a soluble guanylate 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.
15. Kramer F, Voss S, Roessig L, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1675-1683.
16. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: the VICTORIA trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6:96-104.
17. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-1893.
18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
19. Gheorghide M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:391-403.
20. Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, et al. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event: insights from the VICTORIA trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:706-712.
21. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-terminal proB-type natriuretic peptide and clinical outcomes: vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study. *JACC Heart Fail*. 2020;8:931-939.
22. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138:80-98.
23. Ikuta T, Ausenda S, Cappellini MD. Mechanism for fetal globin gene expression: Role of the soluble guanylate cyclase-cGMP-dependent protein kinase pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:1847-1852.
24. Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, et al. Hemoglobin and clinical outcomes in the Vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). *Circulation*. 2021;144:1489-1499.
25. Ezekowitz JA, McMullan C, Westerhout C, et al. 999-Effect of vericiguat in VICTORIA according to guideline-directed medical therapy. *HFA*. 2020; abstract 2621. Disponible en: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9156/presentation/2621>.
26. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, et al.; Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1378-1389.
27. Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:584-603.
28. Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, et al. Potassium and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: data from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:923-930.
29. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017;38:1883-1890.
30. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1313-1321.
31. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:131-147.
32. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5:565-574.
33. Ponikowski P, Alemanyeh W, Oto A, et al. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1300-1312.
34. Maggioni AP, Andreotti F. Closing the gap between populations enrolled in traditional randomized controlled trials and patients encountered in clinical practice: the case of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2021;14:e008840.
35. Ezekowitz J, Mentz RJ, Westerhout CM, et al. Participation in a Heart Failure Clinical Trial: perspectives and opportunities from the VICTORIA trial and VICTORIA Simultaneous Registry. *Circ Heart Fail*. 2021;14:e008242.
36. Butler J, Djatche LM, Lautsch D, Yang L, Patel MJ, Mentz RJ. Representativeness of the VICTORIA trial population in clinical practice: analysis of the PINNACLE Registry. *J Card Fail*. 2021;27:1374-138.
37. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73: 935-944.
38. Butler J, Djatche L, Sawhney B, et al. Clinical and economic burden of chronic heart failure and reduced ejection fraction following a worsening heart failure event. *Adv Ther*. 2020;37:4015-4032.
39. Escobar C, Varela L, Palacios B, et al. Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:964.
40. Alsumali A, Lautsch D, Liu R, Patel D, Nanji S, Djatche LM. Budget impact analysis of vericiguat for the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction following a worsening event. *Adv Ther*. 2021;38:2631-2643.
41. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
42. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
43. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.
44. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al.; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:105-116.
45. Butler J, Anstrom KJ, Armstrong PW. Comparing the benefit of novel therapies across clinical trials: insights from the VICTORIA trial. *Circulation*. 2020;142:717-719.
46. Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, et al. Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35:1067-1076.