

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

PARAGON-HF: Mortalidad y Morbilidad CV en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI preservada, tratados con Sacubitril-Valsartán frente a Valsartán, durante 35 meses.

Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, on behalf of the PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Oct 24;381(17):1609-1620.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar o típica; EA: efectos adversos; FEVI: fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; Hosp: hospitalización HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas).

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,99 (0,88-1,12), quiere decir RR 0,99 (IC 95%, 0,88-1,12).

INTRODUCCIÓN: La neprilisina es una endopeptidasa que degrada: a) péptidos con acciones vasodilatadoras, como la bradiquinina, los péptidos natriuréticos y la adrenomedulina; y b) péptidos con acciones vasoconstrictoras, como la angiotensina-II (hormona peptídica). La inhibición farmacológica de neprilisina, permitirá mayor presencia de todos esos péptidos, traduciéndose en vasodilatación (a expensas de la mayor presencia de bradiquinina y de los péptidos natriuréticos), y en vasoconstricción (a expensas de la mayor presencia de angiotensina-II). Por estas razones, en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (< 40%) se utilizó Sacubitril, que es inhibidor de neprilisina, sumándolo a un IECA, porque los IECA han sido el tratamiento de elección en esa condición, en razón de que los IECA, inhiben la enzima que convierte la angiotensina-I en angiotensina-II, reduciendo con ello la presencia de angiotensina-II.

Es fácil adivinar que había que probar la combinación de sacubitril con los IECA, porque la menor presencia de angiotensina-2 debida a los IECA, compensa lo menos deseable de sacubitril, es decir, la vasoconstricción a expensas de la angiotensina-II. Sin embargo, en ensayos clínicos la combinación se asoció con angioedema severo. Tal efecto adverso podría intentar reducirse con un ARA-II, a pesar de que no eran el tratamiento de elección. Para averiguar esto se diseñó e implementó el ensayo PARADIGM-HF, que mostró beneficios en mortalidad, mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca (<http://evalmed.es/2021/04/10/vn-eca-paradigm-hf/>). Como consecuencia de ello otros investigadores se preguntaron si tal beneficio se mantendría en insuficiencia cardíaca, pero con fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$), y para averiguarlo diseñaron y llevaron a cabo el ensayo clínico PARAGON-HF.

OBJETIVO: Determinar la utilidad de Sacubitril-Valsartán (97 mg + 103 mg/ 12h) frente a Valsartán (160 mg/ 12h) en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica clase II ó III de la NYHA, y fracción de eyección preservada ($\geq 50\%$), en la disminución de la mortalidad cardiovascular y recurrencia de insuficiencia cardíaca.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS: Se evaluaron 4.796 pacientes (52% mujeres), de edad en el inicio 73 años (DE 8,5), con insuficiencia cardíaca crónica clase II ó III de la NYHA, con una FEVI preservada con un promedio del 57,5%, que fueron seguidos durante una media de 35 meses.

Los 10 factores clínicos y los 1 sociodemográfico en el inicio (baseline) estaban equilibradas con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que el tipo y grado de verdad¹ de cada resultado concreto están condicionados a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

Variables de resultados en salud experienciales

En 35 meses NO se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Primer evento de Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca**; 2) **Mortalidad por causa CV**; 3) **Mortalidad por cualquier causa**².

Variables de resultados en salud NO experienciales³

1º En 35 meses NO se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: **Primer evento de [Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca o Mortalidad por causa CV]**.

2º Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de Sacubitril-Valsartán en "**Variable renal combinada**": 1^{er} evento de **[Declinación de la FGe de ≥50% desde el inicio, Diálisis, Trasplante renal, o Muerte por Insuficiencia Cardíaca]**, con un 1,3% frente a un 2,6% de primeros eventos; **NNT 76 (48 a 208) en 35 meses**.

Efectos adversos (EA) registrados, no incluidos en las variables primarias ni secundarias

No se encontraron diferencias en: a) **Creatinina sérica > 2,5 mg/dL**: 4% vs 4,5%; b) **Creatinina sérica > 2,5 mg/dL**: 1,6 vs 1,7%; c) **EA relacionados con el hígado**: 6,2% vs 7,4%.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de Sacubitril-Valsartán en: a) **Creatinina sérica > 2 mg/dL**: 10,8% vs 13,7%; b) **Potasio sérico > 5,5 mmol/L (hiperpotasemia)**: 13% vs 15%; c) **Potasio sérico > 6 mmol/L (hiperpotasemia grave)**: 3,1% vs 4,2%.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de Sacubitril-Valsartán: a) **Hipotensión sintomática con PAS < 100 mmHg**: 15,7% vs 10,7%; b) **Angioedema**: 0,6% vs 0,2%.

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA registrado se ha atribuido a los tratamientos estudiados.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

¹ Sánchez-Robles GA. *PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de "Medicina Basada en la Evidencia"*. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

² Hemos calculado las medidas de los efectos por incidencias acumuladas crudas y por

³ Sánchez-Robles GA. *PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales*. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

Tabla nnt-1: Pacientes de 73 años (DE 8,5) con insuficiencia cardíaca clase II ó III de la NYHA y FEVI 58%.

ECA PARAGON-HF; media de seguimiento 34,8 meses	Sacubitril-Valsartán, n= 2.407	Valsartán, n= 2.389	Medidas del efecto en 35 meses calculadas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Variables experienciales

Mortalidad por cualquier causa	342/2407 (14,21%)	349/2389 (14,61%)	0,97 (0,85-1,12)	0,4% (-1,59% a 2,39%)	250 (42 a -63)	5,87%
Mortalidad por causa CV (Mort CV)	204/2407 (8,48%)	212/2389 (8,87%)	0,96 (0,79-1,15)	0,4% (-1,2% a 2%)	251 (50 a -83)	7,09%
1 ^{er} evento de [Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca] = 1 ^{er} evento de [Mort CV u Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca] - [Mort CV]	322/2407 (13,38%)	345/2389 (14,44%)	0,93 (0,8-1,07)	1,06% (-0,9% a 3,02%)	94 (33 a -111)	18,52%
<i>Primeros y recurrentes eventos de Hospitalización Insuf Cardíaca</i>	690	797				

Variables NO experienciales

"Variable renal combinada": 1 ^{er} evento de [Declinación de la FGe de ≥50% desde el inicio, Diálisis, Trasplante renal, o Muerte por Insuficiencia Cardíaca]	33/2407 (1,37%)	64/2389 (2,68%)	0,51 (0,34-0,78)	1,31% (0,48% a 2,1%)	76 (48 a 208)	89,57%
1 ^{er} evento de [Mort CV u Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca] <small>MortCvinsucár</small>	546/2407 (22,68%)	557/2389 (23,32%)	0,97 (0,88-1,08)	0,63% (-1,75% a 3,01%)	158 (33 a -57)	7,49%
<i>Primeros y recurrentes eventos de [Mort CV u Hosp InsCard], Cohorte completa</i>	894	1009				

Abreviaturas: CV: cardiovascular; FEVI: fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; FGe: filtración glomerular estimada, en ml/ min/ 1,73 m² de superficie corporal; IC: intervalo de confianza; ml/min: mililitros por minuto; Mort: mortalidad por cualquier causa; Mort CV: Mortalidad por todas las causas; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más que con el control; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento en 35 meses por cada 100 tratados con:	
Sacubitril-Valsartán	Valsartán

14	14
9	9
14	14

1	3
23	23

Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biográficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.

tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención	Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención	Resto de tiempo medio sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento
---	---	---	---------------------------------------

32,4	0	2,6	35	meses
33,4	0	1,6	35	meses
32,4	0	2,6	35	meses

34,3	0,2	0,5	35	meses
30,8	0	4,2	35	meses

Tabla 2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES DESPUÉS LA ALEATORIZACIÓN

ECA PARAGON-HF; media de seguimiento 34,8 meses	Sacubitril-Valsartán, n= 2.407	Valsartán, n= 2.389	Medidas del efecto en 35 meses calculadas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Hipotensión sintomática con PAS < 100 mmHg	380 (15,79%)	257 (10,76%)	1,47 (1,27-1,7)	-5,03% (-6,95% a -3,11%)	-20 (-32 a -14)	99,92%
Creatinina sérica ≥ 2 mg/dl	261 (10,84%)	328 (13,73%)	0,79 (0,68-0,92)	2,89% (1,03% a 4,74%)	35 (21 a 98)	86,1%
Creatinina sérica ≥ 2,5 mg/dl	97 (4,03%)	109 (4,56%)	0,88 (0,68-1,15)	0,53% (-0,63% a 1,69%)	188 (59 a -160)	14,68%
Creatinina sérica ≥ 3 mg/dl	38 (1,58%)	40 (1,67%)	0,94 (0,61-1,46)	0,1% (-0,64% a 0,83%)	1046 (121 a -157)	4,47%
Potasio sérico ≥ 5,5 mmol /litro (hiperpotasemia)	316 (13,13%)	361 (15,11%)	0,87 (0,76-1)	1,98% (0,01% a 3,95%)	50 (25 a 10296)	50,46%
Potasio sérico ≥ 6 mmol /litro (hiperpotasemia severa)	75 (3,12%)	101 (4,23%)	0,74 (0,55-0,99)	1,11% (0,03% a 2,18%)	90 (46 a 3208)	53,49%
Angioedema	14 (0,58%)	4 (0,17%)	3,47 (1,15-10,54)	-0,41% (-0,77% a -0,01%)	-241 (-11431 a -131)	65,01%
EA relacionados con el hígado	151 (6,27%)	178 (7,45%)	0,84 (0,68-1,04)	1,18% (-0,26% a 2,61%)	85 (38 a -382)	36,43%

Abreviaturas: EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; PAS: presión arterial sistólica; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento en 35 meses por cada 100 tratados con:

Sacubitril-Valsartán	Valsartán
----------------------	-----------

16	11
11	14
4	4
2	2
13	15
3	4
0,6	0,2
7	7