

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 endopetidasa que degrada: a) péptidos con acciones vasodilatadoras, como la bradiquinina, los péptidos natriuréticos y la adrenomodulina; 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 (< 45%), 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 ($\geq 45\%$), 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 ($\geq 45\%$), 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. Las características

sociodemográficas y clínicas en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la verosimilitud de cada resultado está condicionado a la validez de la evidencia, nosotros la hemos graduado para todos los resultados obtenidos mediante un test basado en el sistema GRADE (**suplemento 2**).

Variables de resultados en salud experienciales

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**¹.

Variables de resultados en salud NO experienciales²

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: **Primer evento de [Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca o Mortalidad por causa CV]**.

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

² 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 57,5% (DE 8).							Hoja información al usuario (FACT BOX)	
ECA PARAGON-HF; media de seguimiento 34,8 meses	Valsartan-sacubitril, n= 2.407	Valsartan, n= 2.389	Medidas del efecto en 35 meses calculadas por incidencias acumuladas				Nº de pacientes con evento en 35 meses por cada 100 tratados con:	
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia	Valsartán-Sacubitril	Valsartán
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%	14	14
Mortalidad por causa 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%	9	9
Nº de pacientes con un primer evento de Hospitalización Insuf Cardíaca	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%	14	14
<i>Primeros y recurrentes eventos de Hospitalización Insuf Cardíaca</i>	<i>690</i>	<i>797</i>						
Variables no experienciales								
Nº de pacientes con un primer evento de [Mort CV u Hosp Insuf Cardíaca]	526/2407 (21,85%)	557/2389 (23,32%)	0,94 (0,84-1,04)	1,46% (-0,9% a 3,83%)	68 (26 a -111)	22,69%	23	23
<i>Primeros y recurrentes eventos de [Mort CV u Hosp InsCard], Cohorte completa</i>	<i>894</i>	<i>1009</i>						
<p>Abreviaturas: CV: cardiovascular; FEVI: fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hosp: hospitalización; InsCard: insuficiencia cardíaca; Insuf: insuficiencia; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.</p>								

Tabla 2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES DESPUÉS LA ALEATORIZACIÓN

ECA PARAGON-HF	Valsartan-sacubitril, n= 2.407	Valsartan, n= 2.389	Medidas del efecto en 27 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%

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº eventos por cada 100 tratados con:	
Valsartán-Sacubitril	Valsartán
16	11
11	14
4	4
2	2
13	15
3	4
0,6	0,2
7	7

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.