

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

PARADISE-MI: Mortalidad y Morbilidad CV en pacientes que acaban de tener un Infarto de Miocardio, con FEVI 36% y/o Congestión pulmonar, tratados con Sacubitril-Valsartán frente a Ramipril, durante 21 meses.

- Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, on behalf of the PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1845-1855.
- Mann DL, Nicolas J, Claggett B, on behalf of the PARADISE-MI investigators. Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition in Patients With STEMI vs NSTEMI. J Am Coll Cardiol. 2024 Mar 5;83(9):904-914.

Abreviaturas: **CV:** cardiovascular; **EA:** efecto/s adverso/s; **IC:** intervalo de confianza; **IM:** infarto de miocardio; **NNT:** número necesario a tratar para evitar el evento en un 1 paciente más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; **3tB:** los 3 tiempos biográficos; **3dNNT:** los 3 destinos del NNT.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%, salvo que se indique expresamente otro. Por ejemplo, un RR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir RR 0,69 (**IC 95%**, 0,59-0,81).

INTRODUCCIÓN: El ensayo PARADIGM-HF¹ mostró beneficios en mortalidad, mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (27%) con Sacubitril-Valsartán (40 mg + 160 mg/12h) frente a Enalapril (10 mg/12h), pero en el ensayo PARAGON-HF² Sacubitril-Valsartán (97 mg + 103 mg/12h) frente a Valsartán (160 mg/12h) no mostró beneficios en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (58%). Se desconoce si Sacubitril-Valsartán (97 mg + 103 mg/12h) frente a Ramipril (5 mg/12h) podría beneficiar a pacientes que, sin insuficiencia cardíaca previa, acaban de tener un infarto de miocardio complicado, con una fracción de eyección reducida y/o congestión pulmonar.

El ensayo PARADISE-MI se diseñó e implementó para averiguarlo.

OBJETIVO: Comparar el número de “Primeros eventos de **[Mortalidad cardiovascular u Hospitalización por insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca ambulatoria]**” en pacientes de 64 años (DE 11) que acaban de tener un infarto de miocardio complicado, con una FEVI del 36% y/o Congestión pulmonar, sin insuficiencia cardíaca previa, a los que a su medicación de base se les asigna a un grupo con Sacubitril-Valsartán (97 mg + 103 mg/12h) frente a otro grupo con Ramipril (5 mg/12h), durante un tiempo de seguimiento que resultó ser de 21 meses.

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

RESULTADOS³: Se evaluaron los 2.830 asignados al grupo “Sacubitril-Valsartán” y 2.831 asignados al grupo “Ramipril”, durante una media de 21 meses de seguimiento.

Los 15 factores clínicos explicativos de los resultados (covariables) que asumieron los investigadores en el inicio (ver línea basal = riesgo basal) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

¹ Viñeta de evaluación del ECA PARADIGM-HF: <https://evalmed.es/2021/04/10/vn-eca-paradigm-hf/>

² Viñeta de evaluación del ECA PARAGON-HF: <https://evalmed.es/2021/04/11/vn-eca-paragon-hf-2/>

³ Hemos realizado los cálculos por incidencias acumuladas crudas (en RR, RAR y NNT) y también en tiempo hasta el evento (HR, RAR y NNT), y los resultados obtenidos son similares. Los mostramos por incidencias acumuladas porque la curva de Kaplan-Meier, para este tiempo de seguimiento, en este caso se puede asumir como una función lineal.

Dado que la clase de verdad⁴, resultado o evidencia de cada variable y su grado de verosimilitud-validez⁵ está condicionado al grado de acercamiento al “ensayo clínico canónico teórico” que los investigadores han alcanzado con sus operaciones, nosotros hemos estimado la clase de verdad de cada variable y su validez ayudándonos de un test basado en la metodología GRADE, modificado y adaptado por Evalmed para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD EXPERIENCIALES⁶

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas durante 21 meses de seguimiento entre:

1. las COHORTES COMPLETAS tratadas con Sacubitril-Valsartán frente a Ramipril en ninguna de las variables estudiadas: **1) Mortalidad por cualquier causa:** 7,5% vs 8,5%; **2) Mortalidad cardiovascular:** 5,9% vs 6,7%; **3) Hospitalización por insuficiencia cardíaca:** 6% vs 6,8%. La validez de estos 3 resultados o evidencias la hemos estimado ALTA-MODERADA (**tabla nnt-1**).

2. los Subgrupos de IM sin elevación del segmento ST tratados con Sacubitril-Valsartán frente a Ramipril en ninguna de las variables estudiadas: **1) Mortalidad por cualquier causa:** 11,9% vs 12,4%; **2) Mortalidad cardiovascular:** 10,3% vs 9,6%; **3) Hospitalización por insuficiencia cardíaca:** 7,9% vs 9%. La validez de estos 3 resultados o evidencias la hemos estimado MODERADA (**tabla nnt-1**).

3. los Subgrupos de IM con elevación del segmento ST tratados con Sacubitril-Valsartán frente a Ramipril en ninguna de las variables estudiadas: **1) Mortalidad por cualquier causa:** 6,1% vs 7,3%; **2) Mortalidad cardiovascular:** 4,5% vs 5,8%; **3) Hospitalización por insuficiencia cardíaca:** 5,3% vs 6,1%. La validez de estos 3 resultados o evidencias la hemos estimado la hemos estimado MODERADA (**tabla nnt-1**).

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables estudiadas.

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD NO EXPERIENCIALES

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas durante 21 meses de seguimiento entre las COHORTES COMPLETAS tratadas con Sacubitril-Valsartán frente a Ramipril en ninguna de las variables estudiadas: **1) “Primer evento de [Mortalidad cardiovascular u Hospitalización por insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca ambulatoria]:** 10,8% vs 11,8%; **2) “Primer evento de [Hospitalización por insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca ambulatoria]:** 7,1% vs 8,3%. La validez de estos 2 resultados o evidencias la hemos estimado formalmente (matemáticamente) ALTA-MODERADA (**tabla nnt-1**).

⁴ 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: <https://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

⁵ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Qué significan “validez”, “calidad” o “certeza” de un resultado en el campo de la epidemiología clínica, desde las coordenadas de la Teoría del Cierre Categorial de las Ciencias. Web evalmed, 19-feb-2023. Disponible en: <https://evalmed.es/2023/02/19/pv-que-significa-validez-calidad-o-certeza-de-un-resultado/>

⁶ 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: <https://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

Efectos adversos (EA) informados por los investigadores

A) EA de especial interés (AESI), predeterminados en el diseño para ser buscados por su potencial relación con los fármacos, que asignó un Comité independiente

1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en: **a)** Insuficiencia renal: 11,6% vs 10,5%; **b)** Hiperpotasemia: 10,6% vs 10%; y **c)** Angioedema: 0,5% vs 0,6%.

2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Sacubitril-Valsartán en: **a)** Tos: 9% vs 13%; y **b)** EA hepatotóxicos: 4,6% vs 5,9%.

3. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de Sacubitril-Valsartán en: **a)** Hipotensión: 28,3% vs 21,9%.

La validez de los resultados o evidencias de cada uno de estos efectos adversos de especial interés (AESI) la hemos estimado ALTA-MODERADA. Sus magnitudes pueden verse en la **tabla nnt-2**.

B) EA generales observados e informados localmente sin más operaciones de atribución

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en: **a)** EA de todos los grados: 83% vs 82%; **b)** EA graves (serious): 40,4% vs 39,7%; y **c)** EA que conducen a la discontinuación de los fármacos de estudio: 12,6% vs 13,3%.

La validez de los resultados o evidencias de cada uno de los efectos adversos, sobre los que los investigadores no han llevado a cabo las operaciones de imputar o descartar la relación con los fármacos de estudio, la hemos estimado MODERADA. Sus magnitudes pueden verse en la **tabla nnt-2**.

Variables de laboratorio informadas por los investigadores

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en: **a)** Creatinina sérica ≥ 2 mg/dl: 5,7% vs 6%; **b)** Creatinina sérica $\geq 2,5$ mg/dl: 2,3% vs 2,3%; **c)** Creatinina sérica ≥ 3 mg/dl: 0,8% vs 1,2%; **d)** Potasio sérico $\geq 5,5$ mmol /litro (hiperpotasemia): 14,2% vs 12,7%; y **e)** Potasio sérico ≥ 6 mmol /litro (hiperpotasemia severa): 3,2% vs 3,3% (**tabla nnt-2**).

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 en nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 64 años (DE 11) que acaban de tener un infarto de miocardio complicado, con una FEVI del 36% y/o congestión pulmonar, sin insuficiencia cardíaca previa.

ECA PARADISE-MI; media de seguimiento 21 meses [20,9 meses de media de seguimiento por cálculos sobre curva K-M variable principal]	Sacubitril-Valsartán, 97-103 mg/12h; n= 2.830	Ramipril, 5 mg/12h; n= 2.831	Medidas del efecto en 21 meses calculadas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Variables experienciales [tomadas de la Figura 3, Mann et al, 2024 (*)]

Mortalidad por cualquier causa (#)	213/2830 (7,53%)	242/2831 (8,55%)	0,88 (0,74-1,05)	1,02% (-0,4% a 2,44%)	98 (41 a -250)	29,25%
Subgrupo IM sin elevación del segmento ST	81/677 (11,96%)	86/693 (12,41%)	0,96 (0,73-1,28)	0,45% (-3,03% a 3,93%)	225 (25 a -33)	4,38%
Subgrupo IM con elevación del segmento ST	132/2153 (6,13%)	156/2138 (7,3%)	0,84 (0,67-1,05)	1,17% (-0,34% a 2,67%)	86 (38 a -292)	33,2%
Mortalidad por causa cardiovascular	168/2830 (5,94%)	191/2831 (6,75%)	0,88 (0,72-1,08)	0,81% (-0,47% a 2,08%)	123 (48 a -215)	23,91%
Subgrupo IM sin elevación del segmento ST	70/677 (10,34%)	67/693 (9,67%)	1,07 (0,78-1,47)	-0,67% (-3,86% a 2,54%)	-149 (39 a -26)	6,11%
Subgrupo IM con elevación del segmento ST	98/2153 (4,55%)	124/2138 (5,8%)	0,78 (0,61-1,02)	1,25% (-0,09% a 2,58%)	80 (39 a -1095)	45,44%
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	170/2830 (6,01%)	195/2831 (6,89%)	0,87 (0,71-1,06)	0,88% (-0,4% a 2,16%)	114 (46 a -247)	27,07%
Subgrupo IM sin elevación del segmento ST	54/677 (7,98%)	63/693 (9,09%)	0,88 (0,62-1,24)	1,11% (-1,87% a 4,1%)	90 (24 a -53)	11,09%
Subgrupo IM con elevación del segmento ST	116/2153 (5,39%)	132/2138 (6,17%)	0,87 (0,68-1,11)	0,79% (-0,62% a 2,19%)	127 (46 a -161)	19,58%

Variables NO experienciales

1 ^{er} evento de [Hospitalización por insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca ambulatoria]	201/2830 (7,1%)	237/2831 (8,37%)	0,85 (0,71-1,02)	1,27% (-0,13% a 2,66%)	79 (38 a -781)	43,13%
1 ^{er} evento de [Mortalidad cardiovascular u Hospitalización por insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca ambulatoria]	308/2830 (10,88%)	335/2831 (11,83%)	0,92 (0,8-1,06)	0,95% (-0,71% a 2,6%)	105 (38 a -142)	20,22%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; FEVI: fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

(*) Mann DL, Nicolas J, Claggett B, on behalf of the PARADISE-MI investigators. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition in Patients With STEMI vs NSTEMI. J Am Coll Cardiol. 2024 Mar 5;83(9):904-914.

(#) Según el CMDB, la tasa anual de Defunción por todas las causas en la Población de España (en promedio 1999-2020), en los tramos de edad de 65-69 y 70-74 años fue respectivamente de 1,15% y 1,86%. Extrapolando a 21 meses obtendremos 2,01% y 3,25%.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 21 meses por cada 100 tratados con:	
Sacubitril-Valsartán	Ramipril

8	8
12	12
7	7

6	6
10	10
5	5

6	6
9	9
6	6

8	8
11	11

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

20,0	0	0,9	21	meses
------	---	-----	----	-------

20,2	0	0,7	21	meses
------	---	-----	----	-------

20,2	0	0,7	21	meses
------	---	-----	----	-------

20,0	0	0,9	21	meses
19,7	0	1,2	21	meses

Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) más relevantes de los que informan y registran los investigadores.

ECA PARADISE-MI; media de seguimiento 21 meses [20,9 meses de media de seguimiento por cálculos sobre curva K-M variable principal]	Sacubitril-Valsartán, n= 2.830	Ramipril, n= 2.831	Medidas del efecto en 21 meses calculadas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento en 21 meses por cada 100 tratados con:	
Sacubitril-Valsartán	Ramipril

EA generales observados e informados localmente sin más operaciones de atribución

EA de todos los grados	2352/2830 (83,11%)	2325/2831 (82,13%)	1,01 (0,99-1,04)	-0,98% (-2,96% a 0,99%)	-102 (101 a -34)	16,25%
EA graves (serious)	1146/2830 (40,49%)	1126/2831 (39,77%)	1,02 (0,96-1,09)	-0,72% (-3,27% a 1,83%)	-139 (55 a -31)	7,97%
EA que conducen a la discontinuación de los fármacos de estudio	357/2830 (12,61%)	379/2831 (13,39%)	0,94 (0,82-1,08)	0,77% (-0,98% a 2,53%)	129 (40 a -102)	13,66%

83	83
40	40
13	13

EA de especial interés (AESI), predeterminados en el diseño para ser buscados por su potencial relación con los fármacos

Hipotensión	802/2830 (28,34%)	620/2831 (21,9%)	1,29 (1,18-1,42)	-6,44% (-8,7% a -4,19%)	-16 (-24 a -11)	99,99%
Tos	255/2830 (9,01%)	371/2831 (13,1%)	0,69 (0,59-0,8)	4,09% (2,46% a 5,72%)	24 (17 a 41)	99,84%
Insuficiencia renal	329/2830 (11,63%)	326/2831 (11,52%)	1,01 (0,87-1,17)	-0,11% (-1,78% a 1,56%)	-908 (64 a -56)	3,36%
Hiperpotasemia	301/2830 (10,64%)	285/2831 (10,07%)	1,06 (0,91-1,23)	-0,57% (-2,16% a 1,02%)	-176 (98 a -46)	10,43%
Angioedema	14/2830 (0,49%)	17/2831 (0,6%)	0,82 (0,41-1,67)	0,11% (-0,31% a 0,51%)	945 (197 a -328)	7,77%
EA hepatotóxicos	132/2830 (4,66%)	167/2831 (5,9%)	0,79 (0,63-0,99)	1,23% (0,06% a 2,4%)	81 (42 a 1644)	54,64%

28	22
9	13
12	12
10	10
0,5	0,5
5	6

Variables de laboratorio

Creatinina sérica ≥ 2 mg/dl	162/2830 (5,72%)	171/2831 (6,04%)	0,95 (0,77-1,17)	0,32% (-0,92% a 1,55%)	317 (65 a -109)	7,28%
Creatinina sérica ≥ 2,5 mg/dl	67/2830 (2,37%)	65/2831 (2,3%)	1,03 (0,74-1,44)	-0,07% (-0,87% a 0,73%)	-1399 (138 a -115)	3,74%
Creatinina sérica ≥ 3 mg/dl	23/2830 (0,81%)	34/2831 (1,2%)	0,68 (0,4-1,15)	0,39% (-0,16% a 0,92%)	258 (109 a -640)	30,96%
Potasio sérico ≥ 5,5 mmol/litro (hiperpotasemia)	403/2830 (14,24%)	361/2831 (12,75%)	1,12 (0,98-1,27)	-1,49% (-3,27% a 0,29%)	-67 (341 a -31)	37,41%
Potasio sérico ≥ 6 mmol/litro (hiperpotasemia severa)	92/2830 (3,25%)	95/2831 (3,36%)	0,97 (0,73-1,28)	0,1% (-0,83% a 1,04%)	954 (96 a -120)	4,1%

6	6
2,3	2,3
1	1
13	13
3,3	3,3

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; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.