

26 de agosto de 2022

GRUPO DE TRABAJO DE HIPERTENSION Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

El potencial efecto beneficioso de sacubitrilo/valsartán sobre el control glucémico

La diabetes mellitus (DM) y la insuficiencia cardiaca (IC) son entidades ampliamente relacionadas ¹. De hecho, la IC es una complicación frecuente en la DM, presentándose en hasta el 22% de las personas con DM y mostrando tasas de incidencia crecientes ¹. La prevalencia de IC está aumentando exponencialmente en los últimos años, especialmente en la población mayor de 65 años, siendo considerada una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial ^{2,3}. Es por ello que en los últimos años se ha producido un importante avance en el manejo de la IC. De hecho, en todos los pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFEr), está recomendada la cuádruple terapia (basada en el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina [ARNI], betabloqueantes cardioselectivos, antagonistas de los receptores mineralocorticoides e inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 [iSLGT2]), ya que ha demostrado beneficio clínico y reducir la mortalidad ^{3,4}. En el estudio PARADIGM-HF ⁵ un ARNI como el sacubitrilo-valsartán, en comparación con enalapril, demostró reducir la mortalidad y el riesgo de hospitalización por IC además de disminuir los síntomas y las limitaciones físicas de la IC. Por ello, sacubitrilo-valsartán ha pasado a formar parte del arsenal terapéutico habitual del paciente con IC, debido a esta clara mejoría a nivel pronóstico y en la calidad de vida ⁶. De hecho, actualmente los ARNI tienen una indicación IB en las guías europeas y una indicación IA en las guías americanas en el manejo de los pacientes con ICFEr ^{3,4}. Sin embargo, además de los beneficios demostrados en la IC, los ARNI presentan efectos a otros niveles:

- A nivel cardiovascular: descenso de la precarga y de la remodelación auriculoventricular.
- A nivel del sistema nervioso autónomo: inhibición del sistema nervioso simpático.
- A nivel renal: natriuresis.
- A nivel vascular: descenso de la resistencia vascular y de la presión arterial media.

- A nivel del metabolismo hidrocarbonado: mostrando mayor biodisponibilidad de GLP1.

Dentro de los efectos demostrados por sacubitrilo-valsartán, llama la atención este efecto sobre los hidratos de carbono (HC), que fue demostrado en un análisis post-hoc del estudio PARADIGM-HF ^{6,7} (Figura 1).

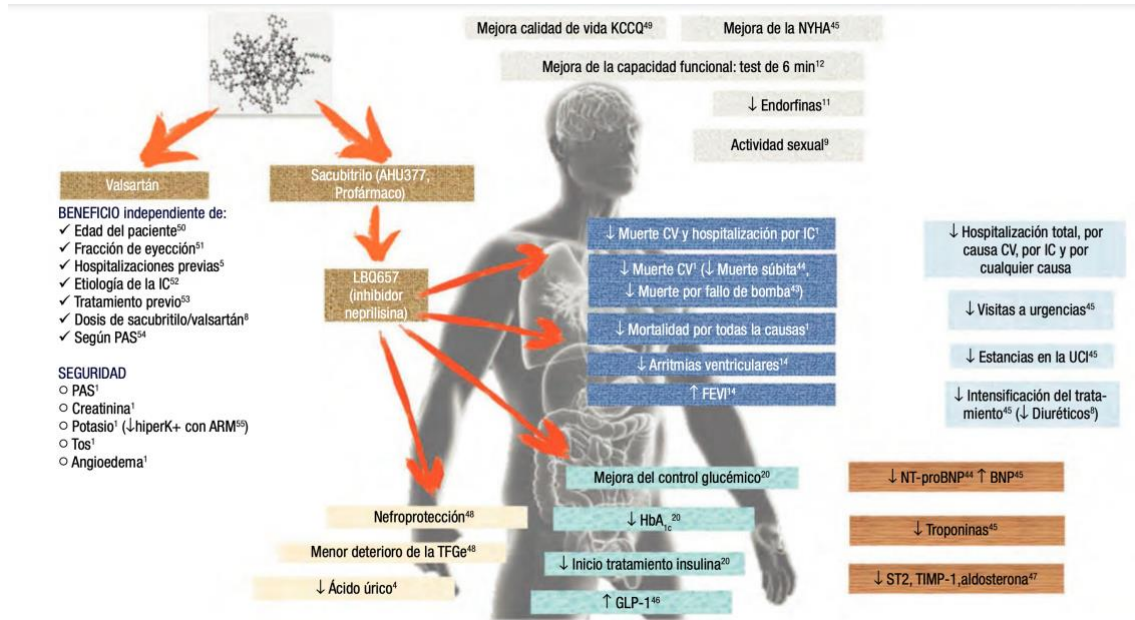


Figura 1. Efectos demostrados por sacubitrilo-valsartán a raíz de los estudios publicados. Extraído de cita 6 (A. Valle-Muñoz et al. / Rev Esp Cardiol Supl. 2019; 18(B):24-30).

Seferovic et al ⁷ incluyeron a 3.778 pacientes con DM conocida o una hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) ≥6,5 % en el cribado de 8.399 pacientes con IC FEr que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con sacubitrilo/valsartán o enalapril. La edad media de los participantes fue de 64 años, predominando los varones, con un índice de masa corporal (IMC) medio de 29,03 kg/m² y una presión arterial media de 129/78 mmHg. Asimismo, atendiendo a la categoría funcional de la IC, la mayoría fueron clasificados en un estadio II de la NYHA (New York Heart Association).

Durante el primer año de seguimiento, las concentraciones de HbA_{1c} disminuyeron un 0,16 % en el grupo de enalapril y un 0,26 % en el grupo de sacubitrilo/valsartán, siendo las concentraciones de HbA_{1c} significativamente más bajas en el grupo de sacubitrilo/valsartán durante los 3 años de seguimiento (Figura 2). El empleo de insulina fue un 29 % menor en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán en comparación con enalapril, con un mayor tiempo hasta inicio de insulinización (Figura 3).

La aparición de complicaciones, como hipoglucemias, no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos (44 en el grupo de enalapril y 53 en el de ARNI; p= 0,42). Respecto al perfil lipídico, en los triglicéridos no se describieron diferencias significativas, aunque sí hubo un aumento significativo de 0,02 mmol/L en el colesterol

de alta densidad (HDL-c) en el grupo de ARNI. Por último, incidiendo en el efecto sobre el IMC, se comunicó un aumento significativo de 0,28 kg/m² de media en el grupo de sacubitrilo-valsartán.

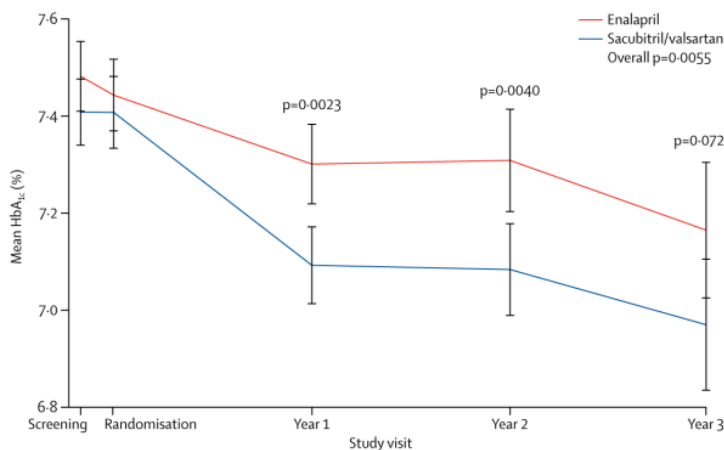


Figura 2. Cambios en la HbA_{1c} en los 3 años de seguimiento. Extraído de cita 7: Seferovic JP, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):333-40.

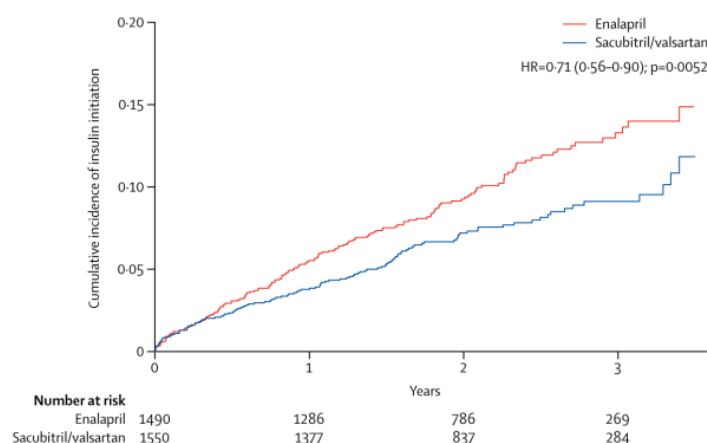


Figura 3. Tiempo medio hasta el inicio de la insulinización en los dos subgrupos analizados. Extraído de cita 7: Seferovic JP, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):333-40.

Por todo ello, y tras los resultados publicados en dicho estudio por Seferovic et al ⁷, los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán tuvieron una mayor reducción a largo plazo de HbA_{1c}, lo que sugiere que podría mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes e IC FEr. No obstante, se recomienda realizar más estudios al respecto para investigar estos potenciales efectos beneficiosos de sacubitrilo-valsartán sobre el control glucémico.

Bibliografía

1. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, Knight C, Levi M, Rasouli N, Richardson CR. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022;45(7):1670-90.
2. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(6):906-14.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18): e895-e1032.
5. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
6. Valle-Munoz A, et al. Sacubitrilo-valsartán e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en insuficiencia cardiaca: ¿separación de poderes o bienes gananciales? *Rev Esp Cardiol Supl*. 2019;18(B):24-30.
7. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):333-40.

Autores: *Fátima Villafañe Sanz, Miguel Turégano Yedro, M^a José Castillo Moraga, Vicente Pallarés Carratalá, en nombre del GT HTA y ECV de SEMERGEN*