

## ¿Tiene efectos sobre la función renal el sacubitrilo/valsartán?

Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;138:1505-14.

Análisis crítico: **Borja Quiroga**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

NefroPlus 2019;11(1):23-26

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado, con seguimiento durante 1 año y con evaluación de los pacientes en el momento inicial (basal), a 1, 3, 6, 9 y 12 meses. Se incluyeron pacientes entre noviembre de 2014 y enero de 2016.

### ■ Asignación

- Aleatorización 1:1 mediante un sistema informatizado que aseguraba una estratificación balanceada por edad, sexo, presión arterial sistólica (PAS), filtrado glomerular estimado (FGe), proteinuria y diabetes mellitus.

### ■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

### ■ Ámbito

- Se incluyó a 620 pacientes, de los que 566 (91%) cumplieron los criterios de inclusión y entraron en la prealeatorización. Finalmente, se aleatorizaron 414 (67%) pacientes del Reino Unido.

### ■ Pacientes

#### ■ Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años en el momento de la selección, con enfermedad renal crónica (ERC) establecida y que cumpliera uno de los siguientes criterios:
  - FGe por CKD-EPI  $\geq 20$ , pero  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
  - FGe por CKD-EPI  $\geq 45$ , pero  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y con índice albúmina/creatinina  $> 20$  mg/mmol.

#### ■ Criterios de exclusión

Contraindicación o intolerancia para el uso de ARA II (antagonistas del receptor de la angiotensina II); tratamiento con aliskiren; PAS  $> 180$  mmHg; potasio  $> 5,5$  mg/dl; síndrome nefrótico; trasplante renal; hospitalización reciente por síndrome coronario agudo, ictus o accidente isquémico transitorio; elevación de transaminasas hepáticas; antecedente de angioedema; embarazo, lactancia o posibilidad de embarazo, o historia clínica que impida completar el desarrollo normal del ensayo clínico.

### ■ Intervención

De los 620 pacientes seleccionados, 566 cumplieron los criterios de inclusión y 414 se aleatorizaron a 2 grupos de tratamiento:

- Grupo de sacubitrilo/valsartán 97/103 mg, 2 veces al día.
- Grupo de irbesartán 300 mg, 1 vez al día.

### ■ Variables de resultado

#### ■ Variable principal

FG medido (FGm) por Cr-EDTA, Tc-DTPA o por iohexol a los 12 meses.

#### ■ Variables secundarias

- Cociente albúmina:creatinina en orina a los 3, 6 y 12 meses.
- FGe por CKD-EPI a los 3, 6 y 12 meses.
- Metabolitos de sacubitrilo/valsartán a los 3 meses.

#### ■ Variables terciarias

- PAS a 1, 3, 6, 9 y 12 meses.
- Marcadores de daño renal (KIM-1 y NGAL) a los 6 y 12 meses.
- Marcadores de función tubular renal ( $\beta$ 2-microglobulina y proteínas ligadas al retinol) a los 6 y 12 meses.
- Biomarcadores cardíacos (troponina I y Nt-pro-BNP) a los 6 y 12 meses.
- GMP (guanosín monofosfato) cíclico unario a los 6 y 12 meses.
- Tasa de variación del FGe calculado a los 0, 1, 3, 6, 9 y 12 meses.

### ■ Tamaño muestral

- Se calculó un tamaño muestral mínimo de 400 pacientes para detectar una diferencia entre el FGm inicial y final de 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, con una potencia del 80% (asumiendo un 15% de abandonos).

### ■ Estadística

Se realizó una comparación entre el grupo sacubitrilo/valsartán y el grupo irbesartán por intención de tratar. La variable principal (FGm) se comparó mediante el test ANCOVA entre la medida basal y la de los 12 meses en ambos grupos. Se utilizaron los programas SAS 9.3 y R 3.3.3 y se asumió como significativa una  $p < 0,05$ .

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

**■ Promoción y conflicto de intereses**

Salvo J. McMurray, que recibe honorarios de Novartis por su participación en otros ensayos clínicos, el resto de autores no tienen conflicto de intereses. El estudio

se ha financiado por la Universidad de Oxford a través de una beca de Novartis, sin que esta empresa haya tenido ninguna intervención en el desarrollo del ensayo clínico.

**■ RESULTADOS PRINCIPALES****Análisis basal de los grupos**

No hay diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento. La edad media fue de 62 y 63 años, con mayor proporción de varones, del 71 y el 72% en los grupos sacubitrilo/valsartán e irbesartán, respectivamente. El grupo de tratamiento sacubitrilo/valsartán presenta una prevalencia de enfermedad coronaria del 10%, frente al 16% del grupo irbesartán. La PAS en ambos grupos fue de 146 mmHg. La media de FG<sub>e</sub> por CKD-EPI fue de 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y la media del cociente albúmina:creatinina, 34 mg/mmol. En el momento de la visita basal, el 84% de los pacientes de grupo sacubitrilo/valsartán tomaba bloqueantes del sistema renina-angiotensina, mientras que en el grupo de irbesartán los recibía el 80%.

**Variable principal**

A los 12 meses del estudio, la media de FG<sub>m</sub> en el grupo sacubitrilo/valsartán fue de 29,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mientras que en el grupo irbesartán fue de 29,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos (p = 0,86). Tampoco se detectó ninguna interacción cuando se estratificó el resultado por edad, sexo, FG<sub>m</sub> basal, albuminuria basal, causa de la enfermedad renal ni ninguna otra característica basal.

**Variables secundarias y terciarias**

No se encontraron diferencias significativas en el FG<sub>e</sub> ni en el cociente albúmina:creatinina en orina en ningún momento del seguimiento (aunque en esta última variable sí se apreció una tendencia, p = 0,08). Los pacientes asignados al grupo de tratamiento con sacubitrilo/valsartán tuvieron un descenso significativamente mayor de la PA y de los biomarcadores cardíacos estudiados (tabla 1).

**Efectos adversos**

Durante el seguimiento, abandonaron el estudio proporciones similares de pacientes en ambos grupos (16%). No se evidenciaron diferencias significativas en los efectos adversos entre ambos grupos de tratamiento (p = 0,7). Tampoco en el número de reacciones, aunque hubo un caso de angioedema en el grupo sacubitrilo/valsartán, que no requirió un abordaje específico. Aunque no se cataloga de efecto adverso, los pacientes del grupo sacubitrilo/valsartán tuvieron significativamente más hipotensión (p = 0,04). No hubo diferencias en la tasa de hiperpotasemia (p = 0,10) ni en los pacientes con deterioro del FG<sub>e</sub> superior al 25% (p = 0,75).

**■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

La combinación de sacubitrilo/valsartán se tolera adecuadamente y no tiene impacto en la función renal ni en la albuminuria en comparación con irbesartán en los pacientes con ERC. Adicionalmente, sacubitrilo/valsartán mejora los parámetros de daño cardíaco y la PA significativamente respecto a irbesartán.

**■ COMENTARIOS DEL REVISOR**

El estudio United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)-III revisado tiene como objetivo comprobar la seguridad de sacubitrilo/valsartán en población con insuficiencia renal crónica<sup>1,2</sup>. En los estudios realizados con anterioridad, incluyendo a pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica, se había evidenciado una posible nefroprotección con el uso de sacubitrilo/valsartán en comparación con el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina en monoterapia. Sin embargo, estos estudios, con el PARADIGM-HF a la cabeza, habían marcado una limitación en la inclusión de pacientes con FG < 30 ml/min/m<sup>2</sup> y no tenían como objetivo principal analizar la función renal. Por lo tanto, la necesidad del presente estudio radica en confirmar como objetivo principal la capacidad del sacubitrilo/valsartán para enlentecer la progresión de la ERC<sup>3,4</sup>.

Tras 1 año de seguimiento, los resultados de este estudio demuestran que el uso de sacubitrilo/valsartán produce efectos similares sobre el FG y la proteinuria en comparación con irbesartán. Sin embargo, este estudio presenta limitaciones importantes, y la más relevante es que la población incluida no tiene insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica, que es la indicación actual del fármaco. Por otro lado, la aleatorización de los grupos de tratamiento no tiene en cuenta que el fármaco se debe titular en función de la

**Tabla 1. Diferencias en las variables secundarias y terciarias en los grupos de estudio**

Momento de la visita	Grupo sacubitrilo/ valsartán (n = 207)	Grupo irbesartán (n = 207)	Diferencias entre ambos (IC del 95%)	p
<b>Índice albúmina:creatinina en orina (mg/mmol)</b>				
Basal	34,1 (4,6)	33,9 (4,5)		
3 meses	17,0 (1,0)	17,8 (1,0)	-4% (-19 a 12)	
6 meses	15,6 (1,0)	18,4 (1,1)	-15% (-28 a 0)	
12 meses	16,4 (1,2)	17,6 (1,3)	-6% (-23 a 14)	
Media del seguimiento	16,3 (0,6)	17,9 (0,7)	-9% (-18 a 1)	0,08
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>				
Basal	146 (1,1)	146 (1,1)		
1 mes	129 (1,1)	132 (1,1)	-3,5 (-6,5 a -0,6)	
3 meses	129 (1,1)	137 (1,1)	-7,3 (-10,3 a -4,3)	
6 meses	128 (1,1)	135 (1,1)	-6,9 (-10,0 a -3,7)	
9 meses	130 (1,2)	134 (1,2)	-4,0 (-7,3 a -0,8)	
12 meses	128 (2,5)	133 (2,2)	-4,4 (-10,9 a 2,1)	
Media del seguimiento	129 (0,8)	134 (0,7)	-5,4 (-7,4 a -3,4)	< 0,0001
<b>Presión arterial diastólica (mmHg)</b>				
Basal	81 (0,8)	80 (0,8)		
1 mes	73 (0,6)	74 (0,6)	-0,8 (-2,5 a 0,9)	
3 meses	73 (0,6)	76 (0,6)	-2,6 (-4,3 a -0,9)	
6 meses	72 (0,6)	75 (0,6)	-2,5 (-4,2 a -0,8)	
9 meses	73 (0,6)	74 (0,6)	-1,8 (-3,6 a -0,1)	
12 meses	72 (1,6)	75 (1,3)	-2,2 (-6,2 a 1,9)	
Media del seguimiento	73 (0,5)	75 (0,4)	-2,1 (-3,3 a -1,0)	< 0,0001
<b>Fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (ng/l)</b>				
Basal	254,5 (22)	250,9 (22)		
6 meses	175,6 (7,2)	219,7 (8,9)	-20% (-29 a -11)	
12 meses	210,2 (11)	247,5 (12)	-15% (-26 a -2)	
Media del seguimiento	188,7 (6,0)	230,4 (7,3)	-18% (-25 a -11)	< 0,0001
<b>Troponina I (ng/l)</b>				
Basal	7,3 (0,5)	7,5 (0,5)		
6 meses	5,4 (0,2)	6,6 (0,2)	-19% (-27 a -10)	
12 meses	6,3 (0,4)	7,1 (0,4)	-11% (-24 a 4)	
Media del seguimiento	5,7 (0,2)	6,8 (0,2)	-16% (-23 a -8)	< 0,0001

IC: intervalo de confianza.

tolerancia e iniciarse a dosis bajas (24/26 mg/1 comprimido cada 12 h) e ir aumentando hasta la dosis máxima (97/103 mg/1 comprimido cada 12 h), que en este estudio es la que se utiliza en el momento inicial. A pesar de ello, las conclusiones son relevantes, la tasa de abandonos, baja y las reacciones adversas, superponibles con ambos fármacos, lo que confirma el objetivo del estudio. Por otro lado, el fármaco elegido como rama placebo, irbesartán, no presenta exactamente las mismas características que el valsartán, por lo que los resultados se deben interpretar teniendo en cuenta esta situación. Como resultado secundario interesante, sí se ha demostrado que sacubitrilo/valsartán desciende la PA con mayor potencia que irbesartán, situación que se está analizando en ensayos clínicos aleatorizados<sup>5</sup>.

## ■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

Sacubitrilo/valsartán tiene un efecto similar a irbesartán sobre la progresión de la ERC, aunque produce un descenso significativamente mayor en la PA.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Enfermedad renal crónica

**Subtema:** Progresión de enfermedad renal crónica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica; neprilisina; sacubitrilo/valsartán; sistema renina-angiotensina

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

### Conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios de Novartis por la realización de conferencias, incluyendo datos relevantes del producto sacubitrilo/valsartán.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;138:1505-14.
2. UK HARP-III Collaborative Group. Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)- III-rationale, trial design and baseline data. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:2043-51.
3. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
4. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, McMurray JJV, Rouleau JL, Solomon SD, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:547-54.
5. De Vecchis R, Soreca S, Ariano C. Anti-Hypertensive Effect of Sacubitril/Valsartan: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Res*. 2019;10:24-33.