

## Original

# Experiencia clínica con sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia renal: la visión del nefrólogo

Borja Quiroga\*, Antonio de Santos, David Sapiencia, Yamila Saharoui y Vicente Álvarez-Chiva

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2018

Aceptado el 28 de enero de 2019

On-line el 23 de abril de 2019

#### Palabras clave:

Enfermedad renal crónica  
Insuficiencia cardiaca  
Insuficiencia renal  
Sacubitrilo/valsartán

### R E S U M E N

**Antecedentes y objetivo:** Sacubitrilo/valsartán ha demostrado ser eficaz en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con disfunción sistólica. El objetivo del presente estudio fue analizar la evolución de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tras el inicio de sacubitril/valsartán.

**Material y métodos:** Se incluyó a 66 pacientes consecutivos que acudieron a las consultas externas de Nefrología, con ERC y disfunción sistólica. Los criterios de inclusión fueron: presentar una clase funcional II a IV de la New York Heart Association (NYHA) con el tratamiento médico optimizado y ERC estadios 1 a 4. Se recogieron datos basales epidemiológicos y de comorbilidad en el momento de inicio del fármaco. En los meses 1 y 3 se tituló la dosis de sacubitril/valsartán (en función de la tolerabilidad). En cada visita se recogieron datos analíticos de función renal y biomarcadores cardiacos, entre otros. Se analizaron los datos a los 6 meses (fin del seguimiento).

**Resultados:** De los 66 pacientes, 42 eran varones (63%), con una edad media de  $73 \pm 15$  años. La creatinina media fue de  $1,42 \pm 0,5$  mg/dL (filtrado glomerular CKD-EPI  $50 \pm 19$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) media de  $31 \pm 9$ . Al final del seguimiento, la FEVI mejoró significativamente (basal  $31 \pm 9$  vs. final  $39 \pm 15$ ;  $p < 0,001$ ). En cuanto a la función renal, el filtrado glomerular por CKD-EPI presentó mejoría al mes ( $50 \pm 19$  vs.  $53 \pm 21$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,005$ ), que se mantuvo estable (filtrado glomerular al final del seguimiento  $51 \pm 18$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Abandonaron el tratamiento 7 pacientes (10,6%).

**Conclusión:** En nuestra experiencia, sacubitril/valsartán es seguro en los pacientes con insuficiencia renal crónica y estabiliza la función renal a los 6 meses.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [borjaqg@gmail.com](mailto:borjaqg@gmail.com) (B. Quiroga).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.01.005>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Sacubitril/valsartan in chronic kidney disease, the nephrologist point of view

### ABSTRACT

#### Keywords:

Chronic kidney disease  
Heart failure  
Renal failure  
Sacubitril/valsartan

**Background and objectives:** Sacubitril/valsartan reduces cardiovascular morbidity and mortality in patients with systolic dysfunction. The aim of the present study was to assess the evolution of chronic kidney disease (CKD) patients after initiating sacubitril/valsartan.

**Material and methods:** We included 66 consecutive CKD patients with systolic dysfunction followed up in outpatient care. Patients had to meet the inclusion criteria of having a New York Heart Association class II to IV, receiving maximum tolerated doses of optimal medical therapy and CKD stages 1 to 4. At baseline, comorbidities and epidemiological data were collected and low doses of sacubitril/valsartan were initiated. At month 1 and 3, doses of sacubitril/valsartan were increased up to the maximum doses if tolerated. In each visit, renal function and cardiac biomarkers were recorded. All the data were analyzed at the end of follow up (6 months).

**Results:** Of the 66 patients, 42 (63%) were men, with a mean age of  $73 \pm 15$  years. Mean creatinine at baseline was  $1.42 \pm 0.5$  mg/dL (glomerular filtration rate estimated by CKD-EPI was  $50 \pm 19$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was  $31 \pm 9\%$ . At the end of follow up, LVEF improved from  $31 \pm 9\%$  to  $39 \pm 15\%$  ( $P < 0.001$ ). After one month of treatment, renal function improved up to  $53 \pm 21$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $P = 0.005$ . For the remaining follow-up time, glomerular filtration rate remained stable (mean at end of follow-up  $51 \pm 18$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Seven patients (10.6%) withdrew from treatment.

**Conclusion:** In our experience, sacubitril/valsartan is safe in CKD, offering stability in CKD progression after 6 months.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un elevado riesgo de padecer eventos cardiovasculares, lo que ha propiciado que esta enfermedad se incluya como un factor de riesgo cardiovascular *per se*<sup>1</sup>. Esta situación es más grave en estadios avanzados de la ERC y, tal y como han demostrado grandes estudios poblacionales, cuanto más deterioro del filtrado glomerular presentan los pacientes, más probabilidad presentan de padecer dichos eventos<sup>2</sup>.

Por otro lado, la insuficiencia cardíaca (IC) es una situación clínica que se acompaña de elevada morbimortalidad. Como consecuencia de diferentes factores, que incluyen el infarto agudo de miocardio o la dilatación patológica del ventrículo izquierdo, la función cardíaca puede ver mermada su capacidad para mantener su fracción de eyección (disfunción sistólica o IC con fracción de eyección reducida) o para relajarse durante el llenado ventricular (disfunción diastólica o IC con fracción de eyección normal)<sup>3</sup>.

Ambas situaciones, la ERC y la IC, pueden ser causa y consecuencia la una de la otra, potenciar sus efectos deletéreos y constituir el denominado síndrome cardiorenal<sup>4</sup>.

Hasta la fecha, el tratamiento de la IC se había basado clásicamente en el uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en combinación con betabloqueantes o incluso antagonistas de la aldosterona. Recientemente, la inhibición de la neprilisina ha adquirido un papel relevante en el tratamiento de la IC, al demostrar

(en combinación con valsartán) su capacidad para reducir las hospitalizaciones e incluso la mortalidad en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida y que ya tenían el tratamiento médico optimizado<sup>5,6</sup>. En el momento actual, la indicación del sacubitrilo/valsartán incluye a pacientes que presenten una clase funcional II-IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) con el tratamiento médico optimizado y FEVI por debajo de 40%, aunque está en marcha el estudio PARAGON, cuyo objetivo principal es demostrar la eficacia del fármaco en pacientes con IC con fracción de eyección normal<sup>7</sup>.

En cuanto a la función renal, los ensayos clínicos han incluido a pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular [FG] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) aunque solo el UK HARP-III tenía como objetivo principal la variación del FG. En dicho estudio, se demostró una caída del FG similar en ambos grupos de tratamiento (irbesartán vs. sacubitrilo/valsartán) así como de la proteinuria, tras 12 meses de seguimiento<sup>8</sup>.

Más allá de los ensayos clínicos, la experiencia en la práctica real con el fármaco apenas ha sido reportada. Por dicho motivo, nos planteamos abordar un estudio con el objetivo de analizar el impacto del uso del fármaco sacubitrilo/valsartán en pacientes con ERC.

## Material y métodos

Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo incluyendo a todos los pacientes consecutivos a los que se les prescribió

sacubitrilo/valsartán en las consultas externas de Nefrología durante el año 2017. Como criterios de inclusión se estableció que fueran pacientes mayores de 18 años, con ERC estadios 1 a 4 y que presentaran criterios para recibir el tratamiento según las recomendaciones vigentes<sup>9,10</sup>. Según las guías en el momento del inicio del estudio, sacubitrilo/valsartán se recomendaba en sustitución de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (inferior a 40%) que, a pesar de recibir el tratamiento óptimo (incluyendo beta-bloqueantes e inhibidores de la aldosterona a dosis máximas toleradas), persistían sintomáticos (clase de la NYHA II-IV)<sup>11</sup>. Como criterios de exclusión, se establecieron los propios derivados de la contraindicación en la prescripción del fármaco, la hipotensión definida como presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o cifras de potasio sérico superiores a 5,4 mmol/L. El estudio incluyó a los pacientes que consultaron en el año 2017 y el seguimiento se extendió durante 6 meses; se dio por concluido el 30 de junio de 2018.

Basalmente se recogieron datos demográficos (edad y sexo), antecedentes personales como hipertensión arterial (según la definición del 8.º informe del Joint National Committee<sup>12</sup> o uso de al menos un antihipertensivo), dislipidemia según las guías ATP III (LDL colesterol superior a 160 mg/dL en pacientes con 0-1 factor de riesgo; superior a 130 mg/dL en pacientes con más de un factor de riesgo; superior a 100 mg/dL en pacientes con enfermedad coronaria o equivalente o en tratamiento con hipolipidemiantes)<sup>13</sup>, diabetes mellitus<sup>14</sup>, antecedentes de evento cerebrovascular, cardiopatía isquémica (definida como antecedente de infarto agudo de miocardio o angina) y parámetros ecocardiográficos (FEVI [por Teichholz], hipertensión pulmonar, disfunción diastólica, definida mediante el cociente de la onda E/A o E/e', si estaba disponible<sup>15</sup>). Asimismo, se recogieron datos de medicación concomitante y su variación durante el seguimiento de los pacientes.

La dosis de sacubitrilo/valsartán se fue titulando progresivamente; se inició en 24/26 mg cada 12 h, 49/51 mg cada 12 h al mes y finalmente, 97/103 mg cada 12 h a los 3 meses, siempre que se tolerara de forma adecuada. Los pacientes fueron evaluados en el momento del inicio del estudio y en las consultas sucesivas al mes, 3 meses y 6 meses de inicio del tratamiento, y se recogieron en todos esos momentos datos analíticos de función renal (creatinina, FG estimado [FGe] por CKD-EPI, cociente albúmina/creatinina [CAC] en orina), sodio, potasio, ácido úrico y péptido natriurético cerebral N-terminal (Nt-proBNP)<sup>16,17</sup>. Además, a los 6 meses se recogieron datos de un ecocardiograma de control realizado por protocolo. Durante el seguimiento se recogieron los acontecimientos adversos y los abandonos del tratamiento.

El estudio cumple la normativa vigente de protección de datos, así como los principios éticos y ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de La Princesa. Los pacientes expresaron su consentimiento expreso de participar en el estudio.

### Análisis estadístico

Las variables se expresan como media ± desviación estándar si siguen una distribución normal (según el test de

**Tabla 1 – Características basales de los pacientes**

Variable	Distribución n (%)
Sexo (varón)	42 (63)
Edad (años)	73 ± 15
Hipertensión arterial	64 (97)
Dislipemia	46 (70)
Diabetes	34 (51)
Antecedente de ictus	7 (10)
Cardiopatía isquémica	53 (80)
Hipertensión pulmonar	30 (45)
Disfunción diastólica	28 (41)
FEVI (%)	31 ± 9
Cr basal (mg/dL)	1,42 ± 0,5
CKD-EPI (mL/min/m <sup>2</sup> )	50 ± 19
CAC (mg/g) <sup>a</sup>	6 (2,8-48)

CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; Cr: creatinina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup> Solo disponible en 23 pacientes.

Kolmogorov-Smirnov) o como mediana (rango intercuartílico) en caso contrario. Al tratarse de un estudio pareado, se utilizaron los test de t de Student para muestras pareadas (cuando se comparó variables cuantitativas con cualitativas), el test de McNemar (para comparar 2 variables cualitativas) o ANOVA para medidas repetidas (para comparar 2 variables cuantitativas). Las comparaciones se hicieron tomando como referencia el momento basal (previo al inicio de la medicación).

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) versión 21.0. Una  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa.

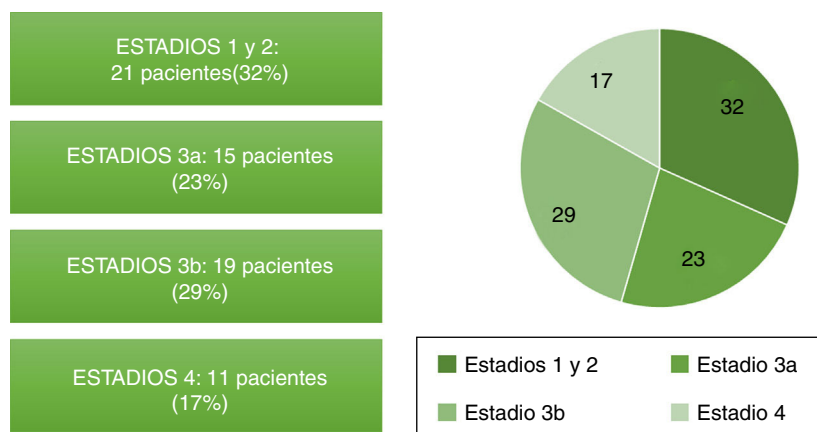
## Resultados

### Características basales

Se incluyó a 66 pacientes, de los que 42 (63%) eran varones. La edad media de la muestra fue de 73 ± 15 años. El 80% (53) de los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, y la FEVI media de la muestra fue de 31 ± 9%. En cuanto a la función renal, en el momento de la inclusión, la media de la creatinina fue de 1,42 ± 0,50 mg/dL, el FGe de 50 ± 19 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. El CAC solo estaba disponible en 23 pacientes y la mediana se situó en 6 (2-48) mg/g. La etiología de la ERC se distribuyó en: 37 (56%) pacientes con nefroangioesclerosis, 17 (26%) pacientes con nefropatía diabética y 12 (18%) no filiada. El resto de las características basales se muestran en la [tabla 1](#). En la [figura 1](#), se muestra la distribución por estadios de ERC de los pacientes.

### Evolución de la función renal y parámetros ecocardiográficos

La función renal mejoró significativamente en el control analítico del primer mes (FGe por CKD-EPI basal 50 ± 19 vs. 53 ± 21 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,005$ ) y se mantuvo significativamente mejor en el tercer mes (FGe por CKD-EPI 53,3 ± 18,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,005$  respecto al basal) para posteriormente descender al sexto mes (51,4 ± 18 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = NS$  respecto



**Figura 1 – Distribución por estadios de enfermedad renal crónica de los pacientes.**

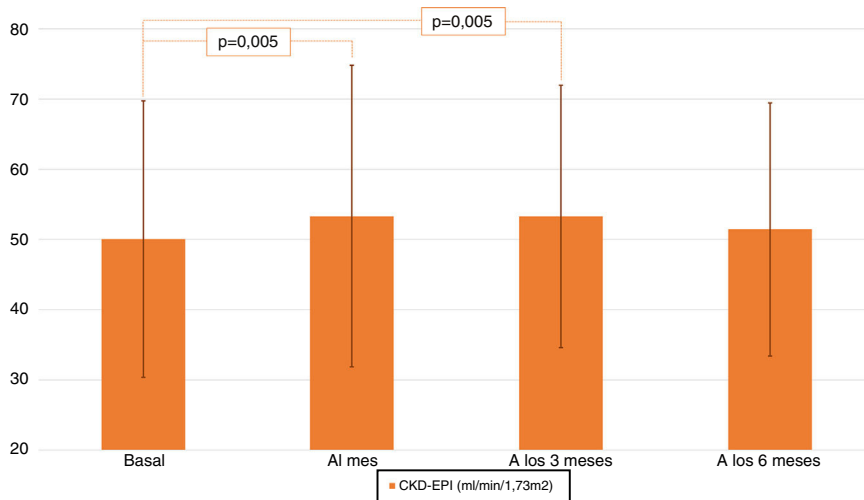
**Tabla 2 – Evolución analítica durante el seguimiento tras el inicio de sacubitril/valsartán**

	Basal	Primer mes	Tercer mes	Sexto mes
Creatinina (mg/dL)	1,42 ± 0,50	1,38 ± 0,54 <sup>a</sup>	1,34 ± 0,46 <sup>a</sup>	1,37 ± 0,53
FGe por CKD-EPI (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	50,0 ± 19,7	53,3 ± 21,5 <sup>a</sup>	53,3 ± 18,7 <sup>a</sup>	51,4 ± 18
Sodio (mmol/L)	141 ± 3	142 ± 3	142 ± 3	141 ± 3
Potasio (mmol/L)	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,6 ± 0,5
Ácido úrico (mg/dL)	6,9 ± 1,7	6,6 ± 1,7	6,9 ± 1,6	6,8 ± 1,4
Albúmina/creatinina en orina (mg/g)	6 (2-48)	11 (3-46)	13 (4-37)	8 (3-48)
Nt-proBNP (pg/mL)	2.485 (1.278-3.934)	1.691 (816-3.935) <sup>a</sup>	1.520 (697-3.208)	1.589 (581-3.278)

Valores expresados como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

FGe: filtrado glomerular estimado; Nt-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal.

<sup>a</sup> Datos significativamente diferentes en comparación con los basales.

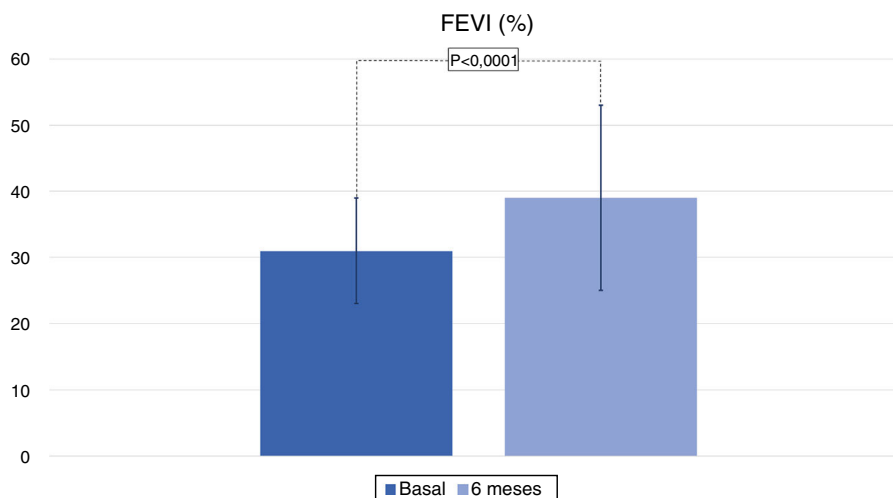


**Figura 2 – Evolución de la función renal tras la administración de sacubitrilo/valsartán.**

al basal) (ver [tabla 2](#) y [fig. 2](#)). Analizamos la evolución del FGe en los diferentes estadios de ERC y encontramos que los pacientes que tenían un estadio 3b mejoraron significativamente a lo largo del seguimiento (basal  $37 \pm 3$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, primer mes  $39 \pm 6$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, tercer mes  $40 \pm 10$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y sexto mes  $40 \pm 8$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p=0,048$  entre el momento basal y el tercer y sexto mes).

Respecto a la albuminuria, solo en 23 pacientes hubo datos cuantificables por el laboratorio en los que no se demostró variación antes y después del inicio del tratamiento ([tabla 2](#)).

En cuanto a la FEVI, los pacientes presentaron una mejoría significativa, que fue al final de  $39 \pm 15\%$  ( $p < 0,0001$ ) ([fig. 3](#)). No hubo cambios significativos en las concentraciones séricas de sodio, potasio ni ácido úrico ([tabla 2](#)). Se determinaron los valores de Nt-proBNP, que disminuyeron significativamente



**Figura 3 – Evolución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en los pacientes que han recibido sacubitrilo/valsartán.**

**Tabla 3 – Dosificación de sacubitrilo/valsartán en los diferentes estadios de enfermedad renal crónica al tercer mes de seguimiento**

	24/26 mg n (%)	49/51 mg n (%)	97/103 mg n (%)	Total
Estadio 1-3a	8 (23)	12 (34)	15 (43)	35
Estadio 3b	6 (38)	9 (56)	1 (6)	16
Estadio 4	4 (40)	6 (60)	0	10

( $p < 0,001$ ) el primer mes y se mantuvieron en esos rangos el resto del seguimiento, como se muestra en la [tabla 2](#).

#### Dosis a los 3 meses de seguimiento

Se evaluó la dosis de sacubitrilo/valsartán a los 3 meses de seguimiento. Como se muestra en la [tabla 3](#), la distribución fue similar para los estadios 1 a 3a; la dosis máxima la alcanzaron el 43% de los pacientes. En estadios más avanzados, solo un paciente alcanzó la dosis plena. A los 6 meses, 18 pacientes alcanzaron la dosis máxima.

#### Abandonos y efectos adversos

Durante el seguimiento, se suspendió el tratamiento a 7 pacientes (10%). Cuatro pacientes (6%) precisaron ingreso hospitalario. Los motivos de suspensión del tratamiento fueron el inicio de terapia renal sustitutiva (un paciente con ERC estadio 3a que suspendió el fármaco a los 2 meses), hipotensión arterial (un paciente con ERC estadio 2 que suspendió el fármaco al mes), fracaso renal agudo (2 pacientes: uno de ellos con una ERC estadio 3a suspendió el fármaco al mes y otro con ERC estadio 3b a los 3 meses), diarrea (un paciente con ERC estadio 4 que suspendió la terapia al mes), edema agudo de pulmón cardiogénico (un paciente, estadio 3a y que suspendió el fármaco a los 3 meses) y pérdida de seguimiento (un paciente que no acudió a las consultas al mes de iniciar el tratamiento y tenía una ERC estadio 2). No se detectaron otros efectos adversos.

#### Medicación

El 74,4% (49) de los pacientes tenía prescritos betabloqueantes al inicio de estudio: el 77,3% (51) furosemida y el 43,9% (29) espironolactona. Tras el primer mes, se redujo la dosis de furosemida a 11 pacientes (16,7%) a criterio del médico prescriptor.

#### Discusión

En el presente estudio, basado en vida real, se demuestra que el uso de sacubitrilo/valsartán es seguro en los pacientes con ERC y genera un beneficio renal en términos de progresión de la insuficiencia renal. Como novedad y en contraposición a los estudios publicados, nuestro estudio demuestra estas conclusiones en pacientes más añosos y con más porcentaje de diabéticos.

El tratamiento de la IC ha sufrido un cambio relevante tras la aparición de sacubitrilo/valsartán, inicialmente conocida como LCZ696 en los ensayos clínicos. El beneficio de dicha molécula radica en la capacidad del sacubitrilo para inhibir la acción de la neprilisina, una endopeptidasa que degrada sustancias vasoactivas como los péptidos natriuréticos, bradiquinina o adrenomodulina<sup>18</sup>. A pesar de que sacubitrilo teóricamente podría tener la capacidad para disminuir la presión arterial y mejorar la IC por dicho mecanismo (sobre todo a través de la inhibición de los péptidos natriuréticos), fue necesario asociarlo con valsartán tras demostrar que un escape en la activación de angiotensina II secundario a la inhibición de la neprilisina limitaba su efecto, sobre todo respecto a la presión arterial<sup>19</sup>.

Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados fueron capaces de demostrar la superioridad de sacubitrilo/valsartán en comparación con enalapril en mortalidad y hospitalización por IC con FEVI disminuida. En el estudio PARADIGM-HF, se aleatorizó a 8.442 pacientes a recibir dicho fármaco en comparación con enalapril en sujetos con IC en estadios II-IV de la NYHA, con disfunción sistólica y con tratamiento

médico optimizado. Se incluyó a pacientes con ERC, aunque se limitó la entrada si el FG era inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Además de demostrar la superioridad de sacubitrilo/valsartán en términos cardiovasculares, se analizó la variación de la función renal y la aparición de hiperpotasemia como objetivos secundarios: estos fueron más frecuentes en el grupo enalapril (aunque la definición de dicho evento fue demasiado débil: pacientes que alcanzaron creatinina por encima de 2,5 mg/dL)<sup>5</sup>. En nuestro estudio, sí hemos sido capaces de demostrar que la función renal no solo permanece estable sino que, incluso, pueden producirse mejorías transitorias iniciales aunque no significativas clínicamente. Es probable que esto obedezca a la capacidad del fármaco para mejorar la clase funcional de los pacientes, lo que permite ajustar el tratamiento diurético (en nuestro caso a 11 pacientes), además del propio mecanismo hemodinámico sobre el glomérulo. En datos no publicados hemos sido capaces de comprobar como la volemia (analizada mediante bioimpedancia espectroscópica) de los pacientes mejora tras el inicio del fármaco, lo que permite un ajuste fino, sobre todo, de diuréticos del asa. En un análisis *post hoc* del estudio PARAMOUNT-HF (que incluyó a pacientes con IC con fracción de eyección preservada) se demostró que tras 36 semanas de tratamiento, sacubitrilo/valsartán mejoraba el FG, pero con un aumento de la proteinuria cuando se comparaba con valsartán en monoterapia<sup>20</sup>. A pesar de que en nuestro estudio solo 23 pacientes tuvieron proteinuria cuantificable, no encontramos diferencias en este parámetro durante el seguimiento. En el recién publicado UK HARP-III, que aleatorizó a 414 pacientes con FG 20-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a recibir sacubitril/valsartán frente a irbesartán, se demostró la no inferioridad del primero frente al segundo en el objetivo principal del estudio, que fue demostrar la estabilidad de la función renal y de la albuminuria<sup>8</sup>. En cuanto a las cifras de potasio, en nuestro estudio estas se han mantenido estables, sin cambios en la medicación tipo de resinas de intercambio iónico ni en los fármacos ahorradores de potasio.

Respecto a la dosificación, los pacientes que alcanzaron en mayor proporción la dosis máxima fueron los que presentaban un FGe mejor, como se puede ver en la [tabla 2](#). En el estudio TITRATION se aleatorizó a 540 pacientes a recibir 2 regímenes de escalada de dosis (uno conservador y otro condensado) para evaluar la tolerabilidad<sup>21</sup>. A pesar de que no se describieron diferencias en términos de función renal o hiperpotasemia en ambos grupos, sí se objetivó una mejor adherencia al tratamiento en los pacientes que recibieron la escalada de dosis más gradual.

Durante el seguimiento, se demostró una mejoría en la FEVI de los pacientes a los que se les realizó un ecocardiograma del control a los 6 meses, pero también de las cifras de Nt-proBNP. Recientemente, el estudio PIONEER-HF ha sido capaz de demostrar la capacidad de sacubitrilo/valsartán para disminuir los valores de Nt-proBNP en pacientes hospitalizados por IC en comparación con enalapril<sup>22,23</sup>. Cabe recordar que, a diferencia del BNP, la inhibición de la neprilisina no altera los valores de Nt-proBNP y, por tanto, estos son el reflejo de la sobrecarga del ventrículo izquierdo<sup>24</sup>.

En cuanto a los efectos adversos y abandonos (10%), son similares a los publicados en los ensayos clínicos. El efecto adverso más reseñable de los ensayos clínicos del fármaco es

la hipotensión y el aumento de las cifras séricas de potasio<sup>5</sup>. Sin embargo, en nuestro caso solo un paciente abandonó el tratamiento por hipotensión y no hubo eventos por aumento del potasio.

Nuestro trabajo no está exento de limitaciones, tales como el pequeño tamaño muestral, el carácter unicéntrico o el propio diseño retrospectivo, que ha generado que no dispusiéramos de la totalidad de los datos evaluados en todos los momentos. Sin embargo, consideramos que los resultados son los propios de la experiencia clínica con el fármaco y, por tanto, sí pueden ser tenidos en cuenta.

## Conclusiones

En conclusión, los datos de nuestro estudio complementan los ofrecidos por los ensayos clínicos previos en una población de mayor edad y con más prevalencia de diabéticos. Sacubitrilo/valsartán es seguro en los pacientes con insuficiencia renal y ofrece, incluso, cierto grado de mejoría de la función renal. No encontramos hipotensión arterial ni alteraciones iónicas relevantes en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

## Conflicto de intereses

BQ y VA han participado en ponencias remuneradas por Novartis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Quiroga B, Verdalles Ú, Reque J, García de Vinuesa S, Goicoechea M, Luño J. Cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease (stages I-IV). *Nefrologia*. 2013;33:539-45.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
- Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058.
- Scheffold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: Epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:610-23.
- 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.
- Senni M, McMurray JJ, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: Results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1193-202.
- Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5:471-82.
- 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.

9. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:713-35.
10. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1167.e1-e85.
11. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-69.
12. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 Eighth Joint National Committee Panel Recommendation for blood pressure targets revisited results from the INVEST study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:784-93.
13. Rosenberger EL, Goff DC Jr, Davis CC, Blackwell CS, Bertoni AG. Control of blood pressure in North Carolina primary care: Baseline data from the GLAD Heart Trial. *N C Med J.* 2008;69:441-6.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Professional Practice Committee. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1).
15. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:107-33.
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
17. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
18. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* 2010;50:401-14.
19. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, Squire IB, Clark AL, Lang CC. Sacubitril/valsartan: Beyond natriuretic peptides. *Heart.* 2017;103:1569-77.
20. Voors AA, Gori M, Liu LC, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:510-7.
21. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: Results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1193-202.
22. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Ambrosy AP, Duffy CI, McCague K, et al. Rationale and design of the comParIson Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J.* 2018;198:145-51.
23. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2018 [in press].
24. Maisel AS, Daniels LB, Anand IS, McCullough PA, Chow SL. Utility of natriuretic peptides to assess and manage patients with heart failure receiving angiotensin receptor blocker/neprilysin inhibitor therapy. *Postgrad Med.* 2018;130:299-307.