

# 3er Curs D'ACTUALITZACIÓ EN INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

📍 Hotel Hilton Barcelona  
Avda Diagonal 589-591. 08014 BCN  
📅 12 de novembre de 2021



**DRA. MERITXELL OBRADORS**  
HOSPITAL UNIVERSITARI D'IGUALADA  
METGESSA ADJUNTA MEDICINA INTERNA  
UNITAT D'INSUFICIÈNCIA CARDIACA



Amb la col.laboració de:

 **NOVARTIS**

# EL PAPER DE SACUBITRIL / VALSARTAN

## 1. FISIOPATOLOGIA

## 2. NOVES GUIES ICC ESC 2021

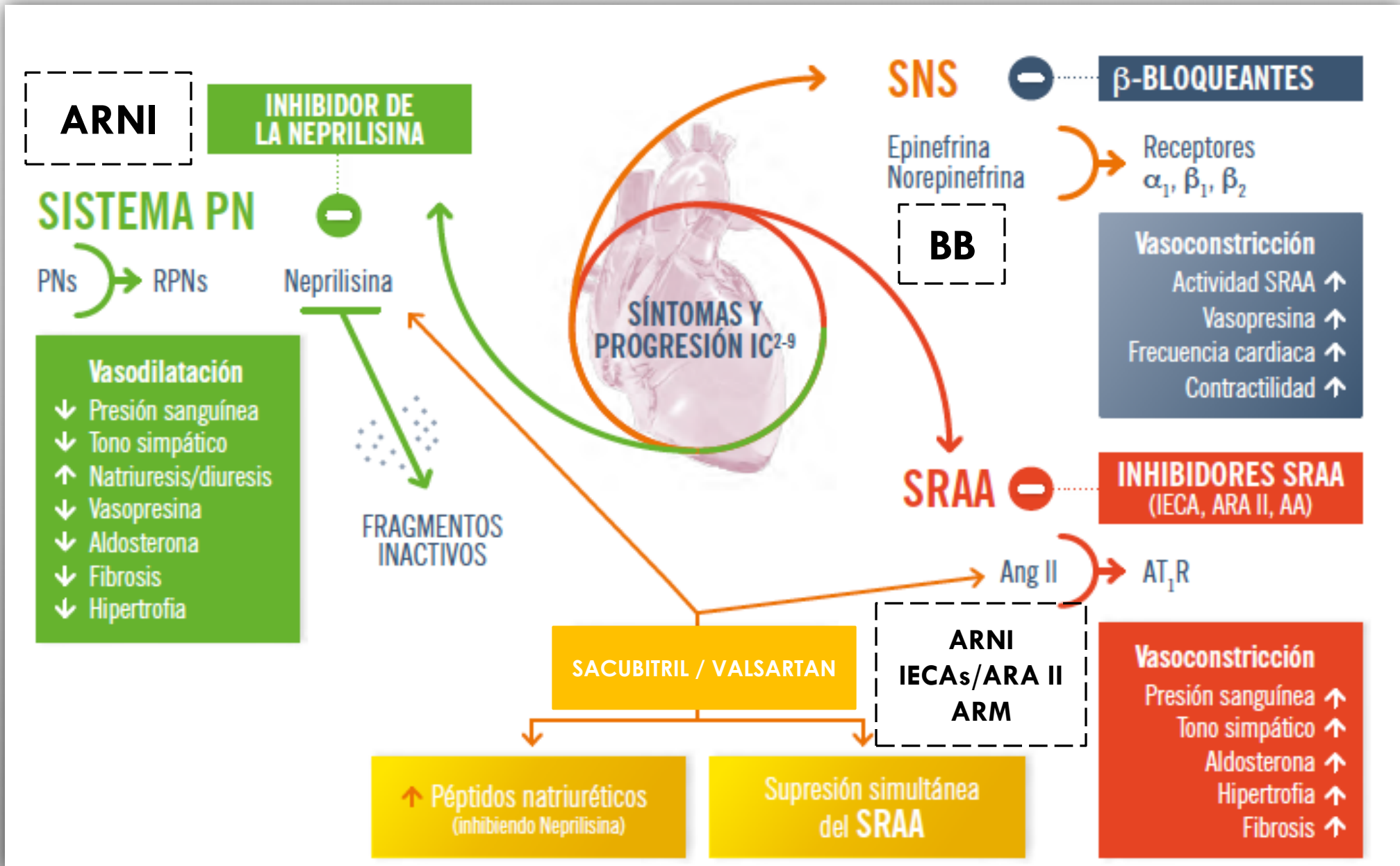
- INSUFICIÈNCIA CARDIACA FE<sub>r</sub>
  - PIONEER-HF
  - PARADIGM-HF I TRANSITION-HF
  - PROVE-HF
  - ALGORITMES DE TRACTAMENT DE LES NOVES GUIES
- INSUFICIÈNCIA CARDIACA FE<sub>mr</sub>
  - PARAGON / PARADIGM

## 3. CONCLUSIONS

# FISIOPATOLOGIA DE SACUBITRIL / VALSARTAN

- NEPRILISINA → DIANA TERAPÈUTICA
  - Degradació pèptids vasoactius endògens (pèptids netriurètics, adrenomodulina, bradicinina...), donant pèptids inactius.
- INHIBICIÓ DE NEPRILISINA →
  - Reducció del to vascular
  - Reducció de l'activació neurohormonal
  - Reducció de la hipertròfia i fibrosi cardíaca
  - Disminució de la retenció de sodi
- PROBLEMA!
  - Angiotensina II → substrat de neprilisina → activació SRAA
  - Acció conjunta de valsartan

# FISIOPATOLOGIA DE LA IC



NOVES GUIES I SACUBITRIL / VALSARTAN

TRACTAMENT DE LA IC-FEr



ESC

European Society of Cardiology

European Heart Journal (2021) 00, 1–128  
doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC GUIDELINES

## 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

# NOVES GUIES ESC 2021

- TRACTAMENT IC-FER

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>110–113</sup>	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>114–120</sup>	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>121,122</sup>	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>108,109</sup>	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>105</sup>	I	B

©ESC 2021

ORIGINAL ARTICLE

## Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H.,  
Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D.,  
Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D.,  
for the PIONEER-HF Investigators\*

**Ensayo prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado.**

- **Objetivo:** evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del inicio intrahospitalario de sacubitrilo/valsartán comparado con enalapril en pacientes con IC-FEr estabilizados durante la hospitalización por descompensación aguda de la IC.

- **881 pacientes hospitalizados con FEVI  $\leq 40\%$  aleatorizados**
- **Pacientes estabilizados clínicamente** (definido como **PAS  $\geq 100$  mmHg** las 6h previas, **sin vasodilatadores** ni intensificación de dosis de **diurético** iv dentro de las 6h y **sin inotrópicos** iv 24h antes de la aleatorización).
- **Objetivo primario:** cambio proporcional de los valores de NT-proBNP des del inicio hasta el tiempo medio de las semanas 4 y 8

*“El efecto favorable de sacubitrilo/valsartán comparado a enalapril fue evidente desde el inicio del tratamiento durante la hospitalización y se mantuvo durante la transición al domicilio y el consiguiente periodo de vulnerabilidad, cuando la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC aguda se mantiene elevada<sup>1</sup>”*

– Eric J Velazquez, MD, New England Journal of Medicine



## Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

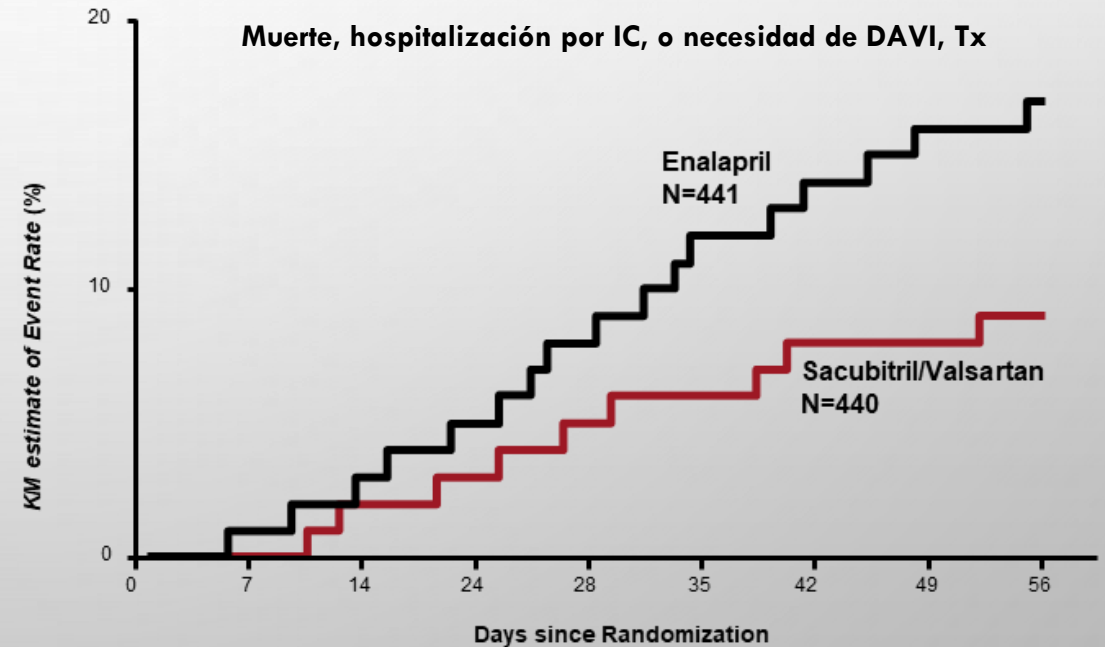
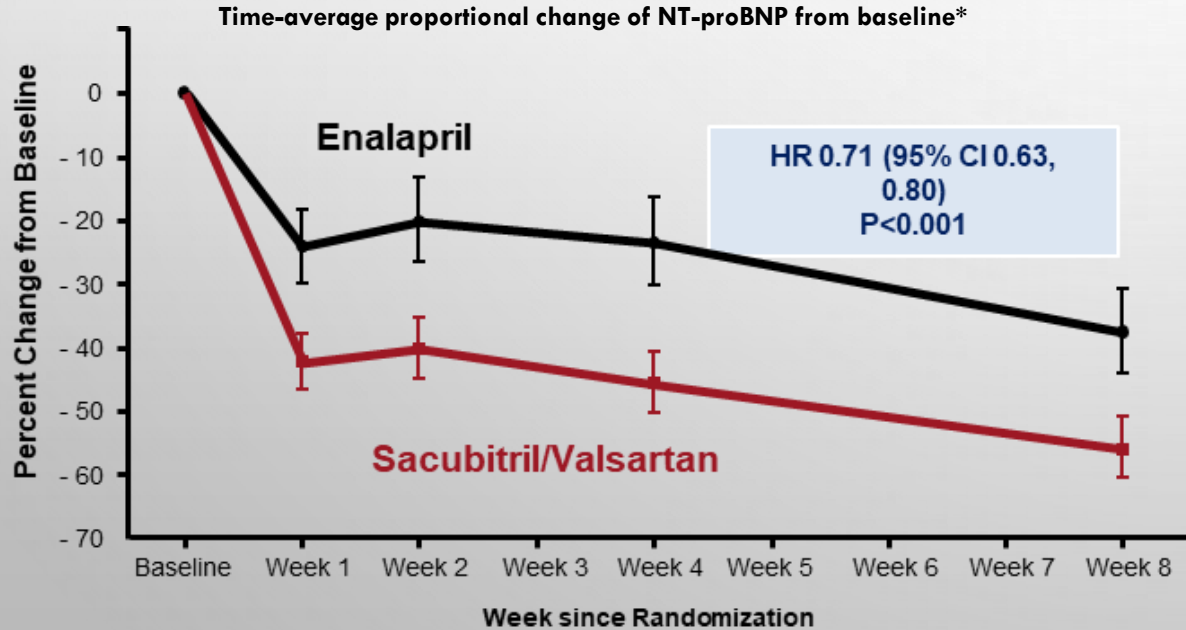
Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H.,  
Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D.,  
Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D.,  
for the PIONEER-HF Investigators\*



**29% mayor reducción de NT-pro BNP en la media de 4 y 8 semanas con sacubitrilo/valsartán que con enalapril**

Estos cambios fueron **significativos desde la primera semana** (ratio de cambio 0,76, CI 95% 0,69-0,85)

El inicio de sacubitrilo/valsartán durante la hospitalización estuvo asociado a una **reducción del 45% del riesgo de rehospitalización por IC** a las 8 semanas comparado con enalapril ( $p=0,005$ )





## Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

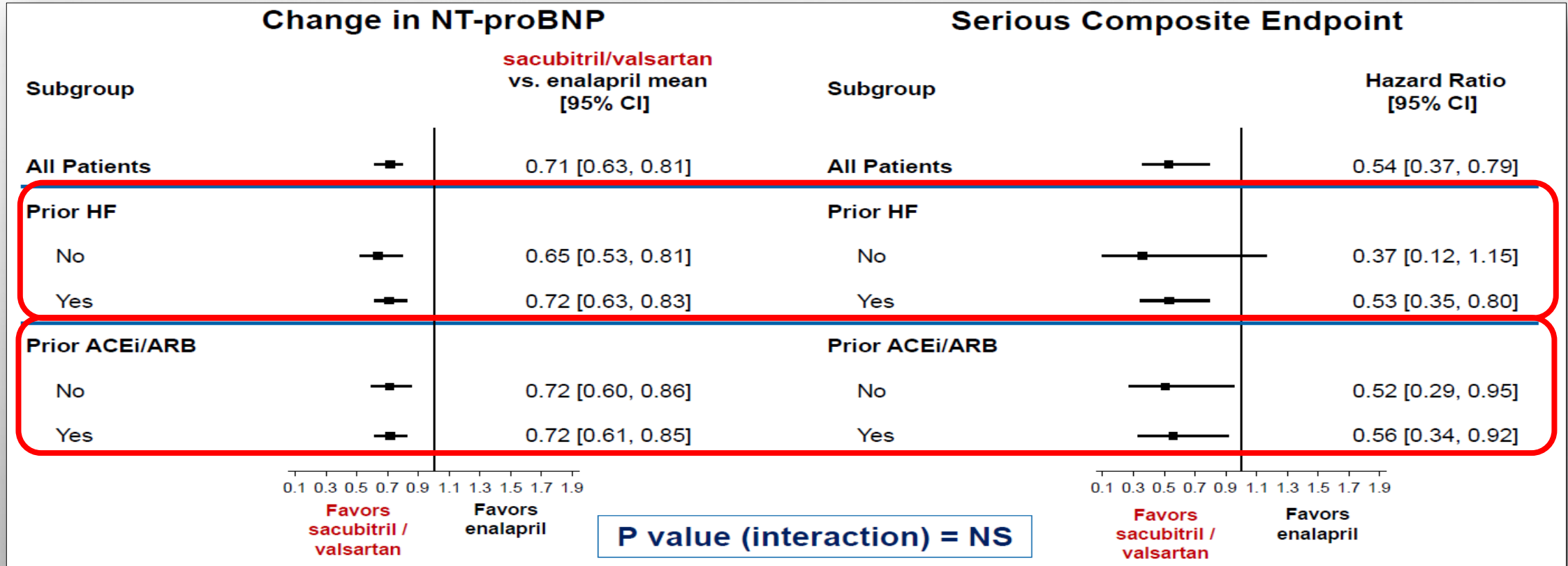
Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H.,  
Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D.,  
Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D.,  
for the PIONEER-HF Investigators\*



Eventos de seguridad (%)	Sacubitrilo/Valsartán (n=440)	Enalapril (n=441)	RR (95% IC)
Empeoramiento de la función renal*	13.6	14.7	0.93 (0.67-1.28)
Hiperpotasemia†	11.6	9.3	1.25 (0.84-1.84)
Hipotensión sintomática	15.0	12.7	1.18 (0.85-1.64)
Evento de angioedema	1 (0.2%)	6 (1.4%)	0.17 (0.02-1.38)

### Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

Eric J. Velazquez, M.D., David A. Morrow, M.D., M.P.H.,  
Adam D. DeVore, M.D., M.H.S., Carol I. Duffy, D.O., Andrew P. Ambrosy, M.D.,  
Kevin McCague, M.A., Ricardo Rocha, M.D., and Eugene Braunwald, M.D.,  
for the PIONEER-HF Investigators\*



**El beneficio de sac/val es similar en pacientes con IC crónica conocida y en pacientes de novo, así como en pacientes con tratamiento previo con IECA/ARAI y naïve.**

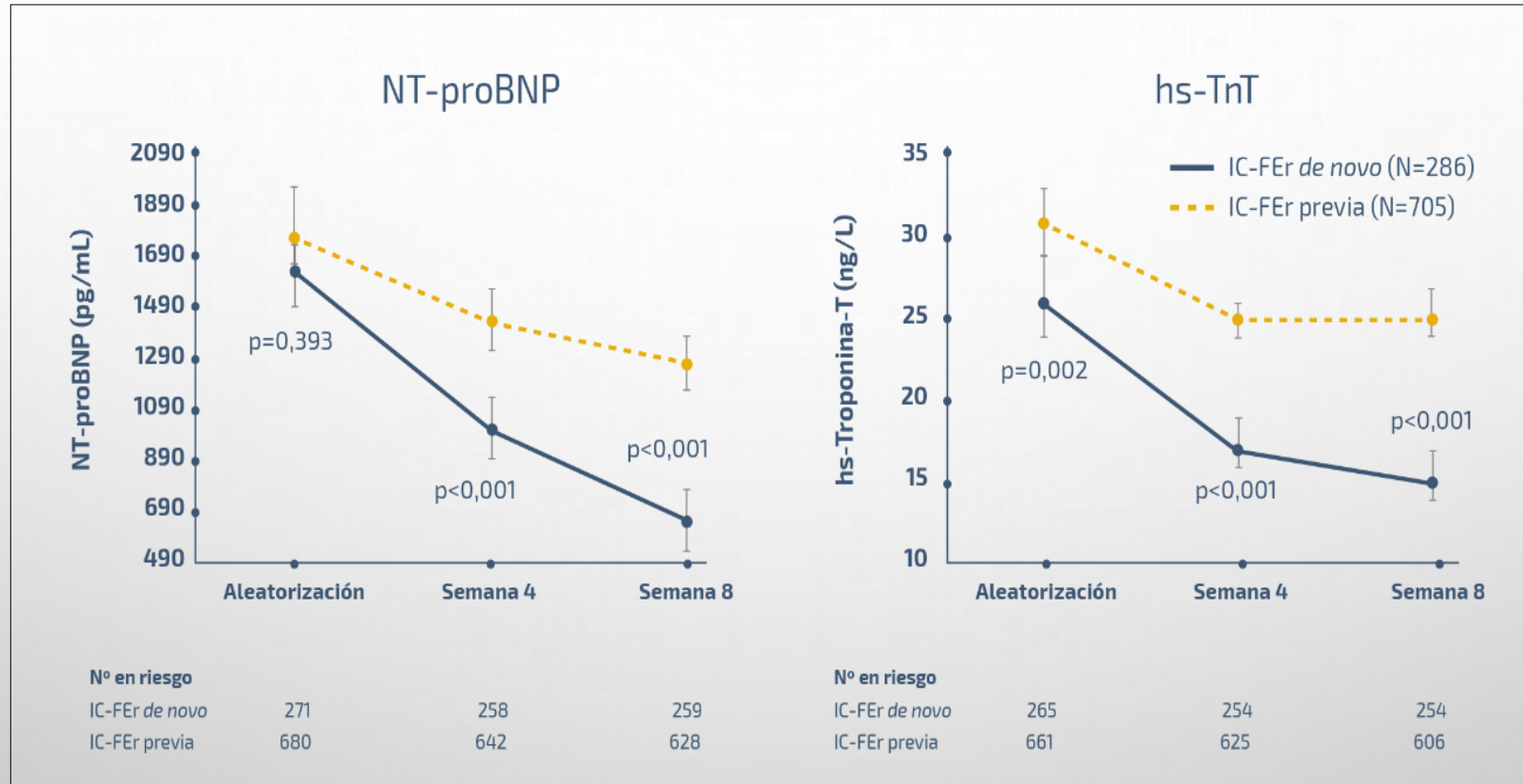
ACEi/IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARB/ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; 95% CI: intervalo de confianza del 95%; HF/IC: insuficiencia cardíaca; NT-proBNP: fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; NS: no significativo; sac/val: sacubitrilo/valsartán. **Velazquez EJ. et al. Late Breaker AHA 2018.**

# ESTUDI TRANSITION-HF



- Aleatorización de 1.002 pacientes ingresados por descompensación aguda IC-FEr, una vez lograda la estabilidad hemodinámica:
  - Inicio de sacubitrilo / valsartan durante la hospitalización (mínim 12h antes del alta).
  - Inicio sacubitrilo / valsartan tras el alta (entre 1 a 14 días posterior).
- Representación proporcional de IC *de novo* en cada grupo (28,8%):
  - Mayor porcentaje de pacientes alcanzaron dosis objetivo de sacubitrilo / valsartan con IC *de novo* (56%) que los ya diagnosticados (RR = 1,30; ic95%, 1,12-1,52).
  - 90% mantuvieron dosis.
  - Seguridad y eventos adversos similares en ambas ramas.
  - Tasa de interrupción muy baja.
  - Biomarcadores → pacientes con IC *de novo*, mayor reducción de troponina y NT-ProBNP (confirma mayor reversibilidad y mejor respuesta en estadio inicial).

# ESTUDI TRANSITION



Reducciones más significativas de **NT-proBNP** y **hs-TnT** se asocian a un menor riesgo de progresión de la enfermedad, incluidas las hospitalizaciones por IC y la mortalidad.

# ESTUDIO PROVE-HF

## EFECTO DEL SAC/VAL EN BIOMARCADORES, REMODELADO MIOCÁRDICO Y OUTCOMES

- **Objetivo primario.**

- ✓ Correlación entre los valores de NT-proBNP y remodelado a los 12 meses: LVEF, LVEDVi, LVESVi, LAVi, E/e'.

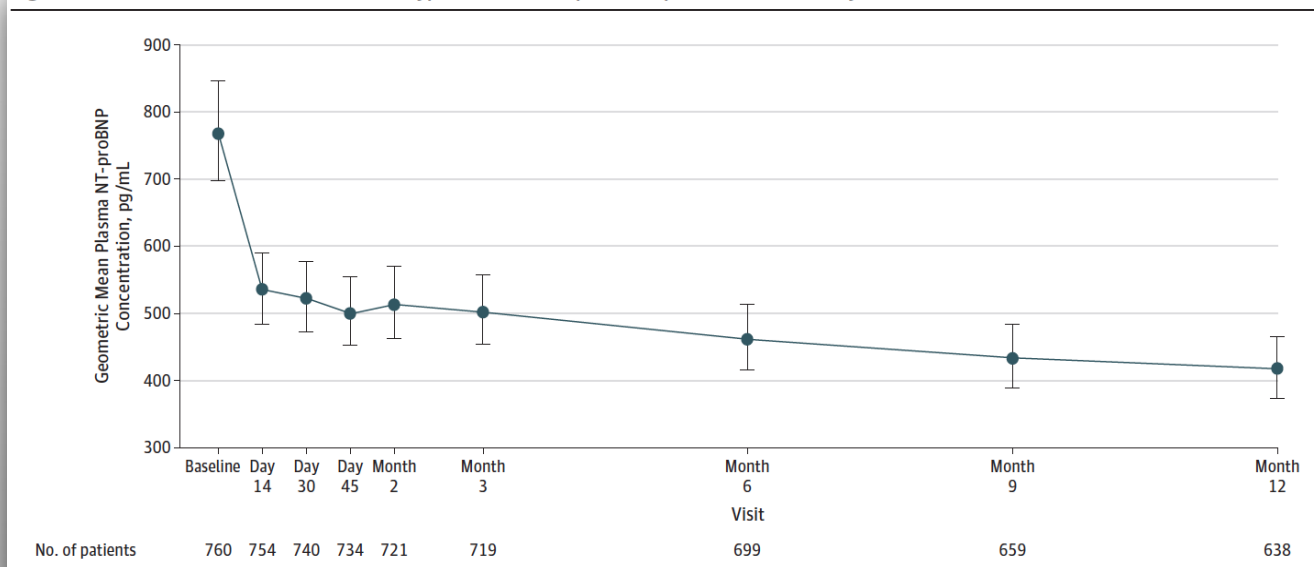
- **Objetivo secundario.**

- ✓ Asociación entre el cambio de NT-proBNP y el remodelado a los 6 meses.
- ✓ Efecto del S/V en el remodelado cardiaco en grupos predefinidos en el PARADIGM-HF trial:
  - **IC de novo y/o naïve** para ACEI/ARB.
  - Aquellos pacientes con concentraciones de **BNP or NT-proBNP por debajo de los criterios de inclusión de PARADIGM-HF.**
  - Pacientes que **no alcanzan dosis objetivo** de S/V (97/103 mg/12h a diario).

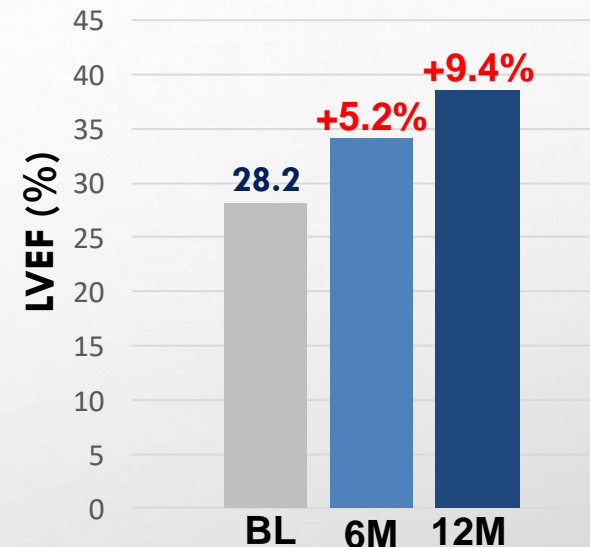


# ESTUDIO PROVE-HF: REMODELADO CARDIACO INVERSO

Figure 1. Concentrations of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Across Study Visits



## LVEF

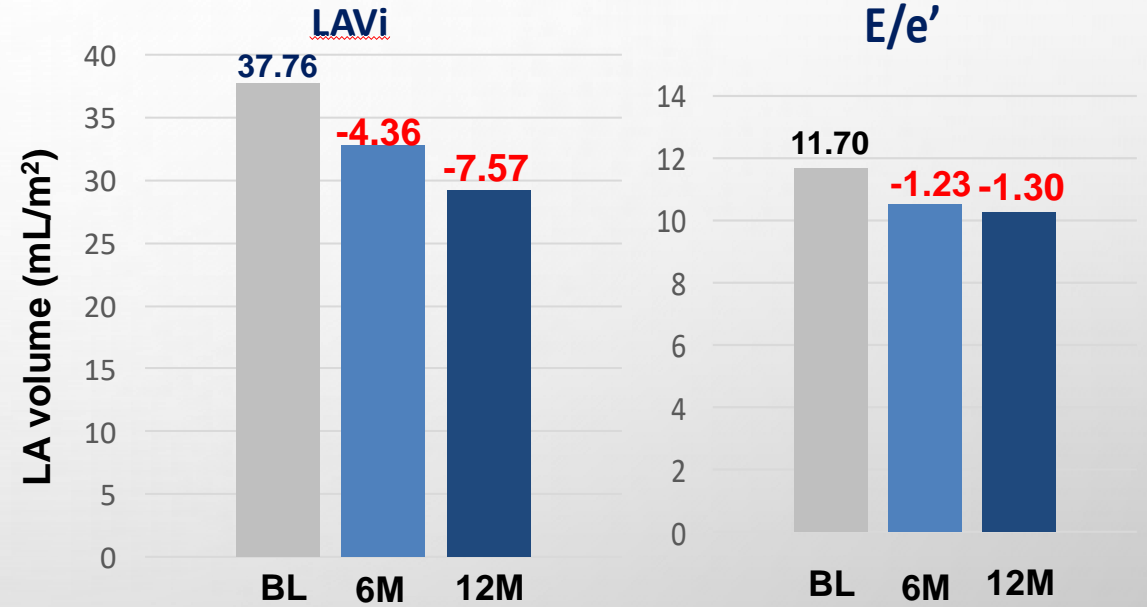
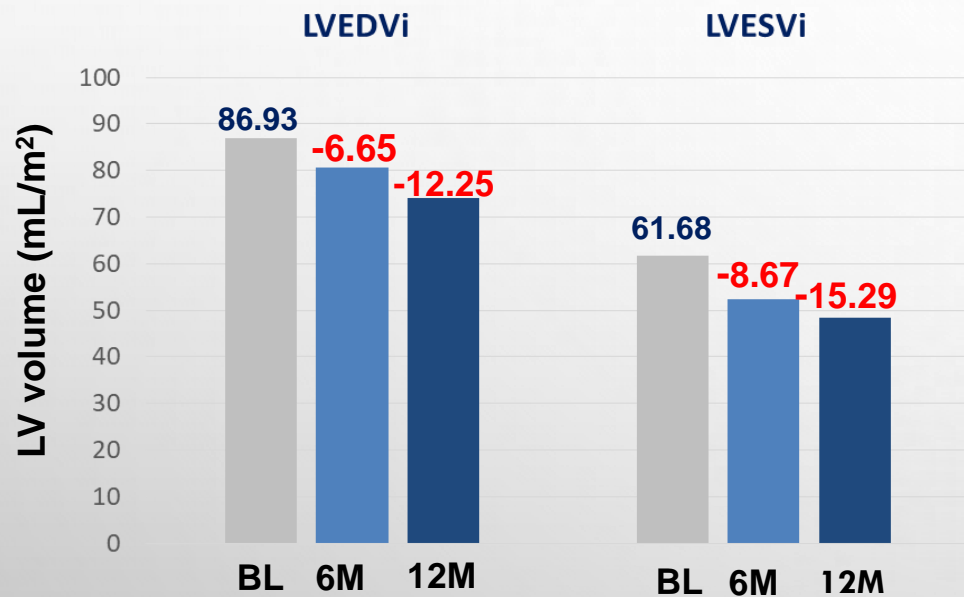


La masa del VI indexada se redujo de 124,77 a 107,82 g/m<sup>2</sup> (media -16,00 g/m<sup>2</sup>; p <0,001)

25% de los pacientes experimentaron un incremento en LVEF ≥13% a los 12 meses



# ESTUDIO PROVE-HF: REMODELADO CARDIACO INVERSO



# ESTUDI PARADIGM-HF

## 6.1.2 Primary prevention of sudden cardiac death

In an analysis of over 40 000 patients from 12 pivotal HF trials, rates of sudden cardiac death decreased by 44% over the 20-year period (from the mid-1990s to 2015).<sup>160</sup> This is almost certainly due to advances in HF treatment, as many key guideline-recommended therapies, including beta-blockers, MRAs, sacubitril/valsartan, and CRT pacemakers (CRT-P), reduce the risk of sudden death. While the afore-mentioned HF therapies have been shown to reduce mortality in patients with HFrEF, amiodarone has not.<sup>161</sup> However, if it is to be used, it should be with caution due to its significant side-effect profile. Conversely, dronedarone<sup>185</sup> and the class I antiarrhythmic agents disopyramide, encainide, and flecainide<sup>186</sup> should not be used for prevention of arrhythmias due to the increase in mortality seen in clinical studies.

## Recommendations for the management of ventricular tachyarrhythmias in heart failure

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Potential aggravating/precipitating factors (e.g. low serum potassium/magnesium, ongoing ischaemia) should be sought and corrected in patients with ventricular arrhythmias.	IIa	C	
Treatment with beta-blocker, MRA and sacubitril/valsartan reduces the risk of sudden death and is recommended for patients with HFrEF and ventricular arrhythmias (as for other patients)(see Section 7).	I	A	162, 170–175
Implantation of an ICD or CRT-D device is recommended for selected patients with HFrEF (see Section 8).	I	A	223–226, 388
Several strategies should be considered to reduce recurrent symptomatic arrhythmias in patients with an ICD (or in those who are not eligible for ICD), including attention to risk factors and optimal pharmacological treatment of HF, amiodarone, catheter ablation and CRT.	IIa	C	
Routine use of antiarrhythmic agents is not recommended in patients with HF and asymptomatic ventricular arrhythmias because of safety concerns (worsening HF, proarrhythmia, and death).	III	A	247, 248, 364, 365

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CRT = cardiac resynchronization therapy; CRT-D = defibrillator with cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter defibrillator; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

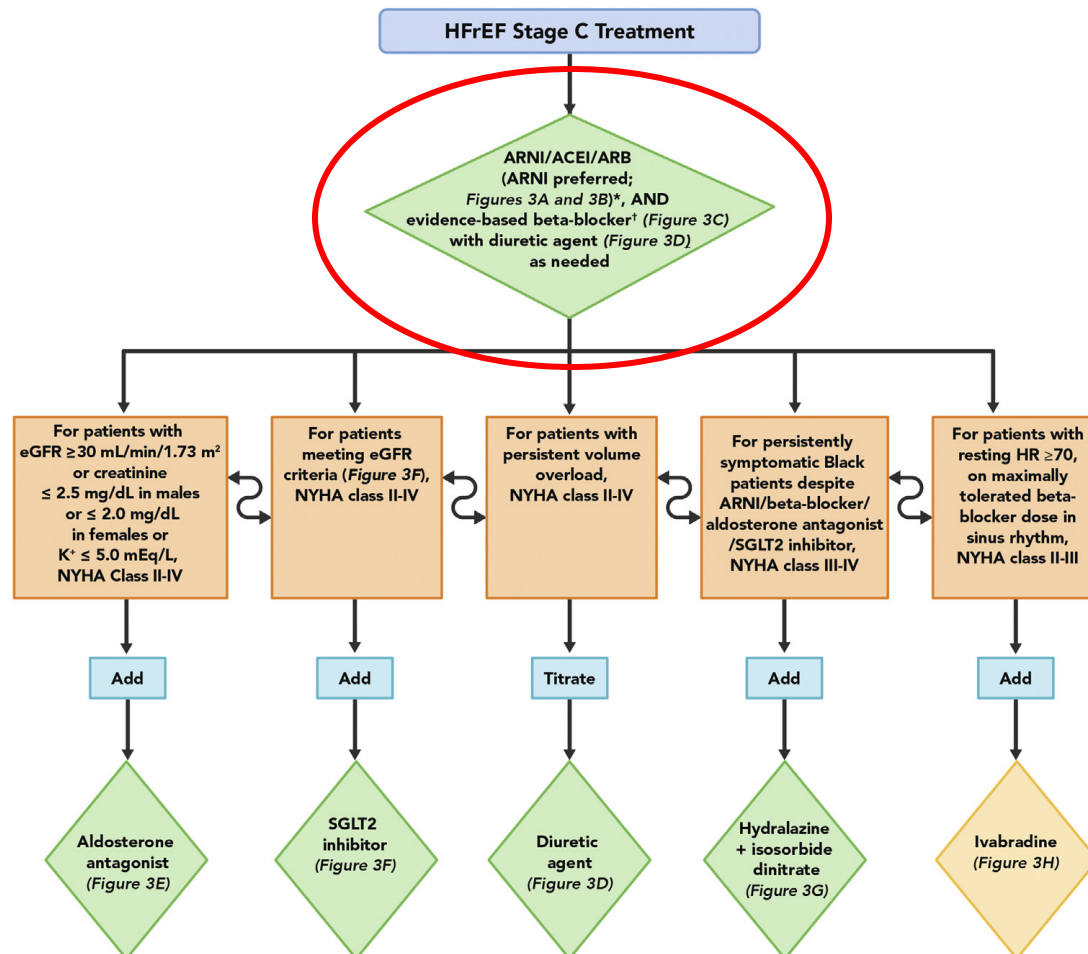
<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.



# ALGORITME GUIES AMERICANES

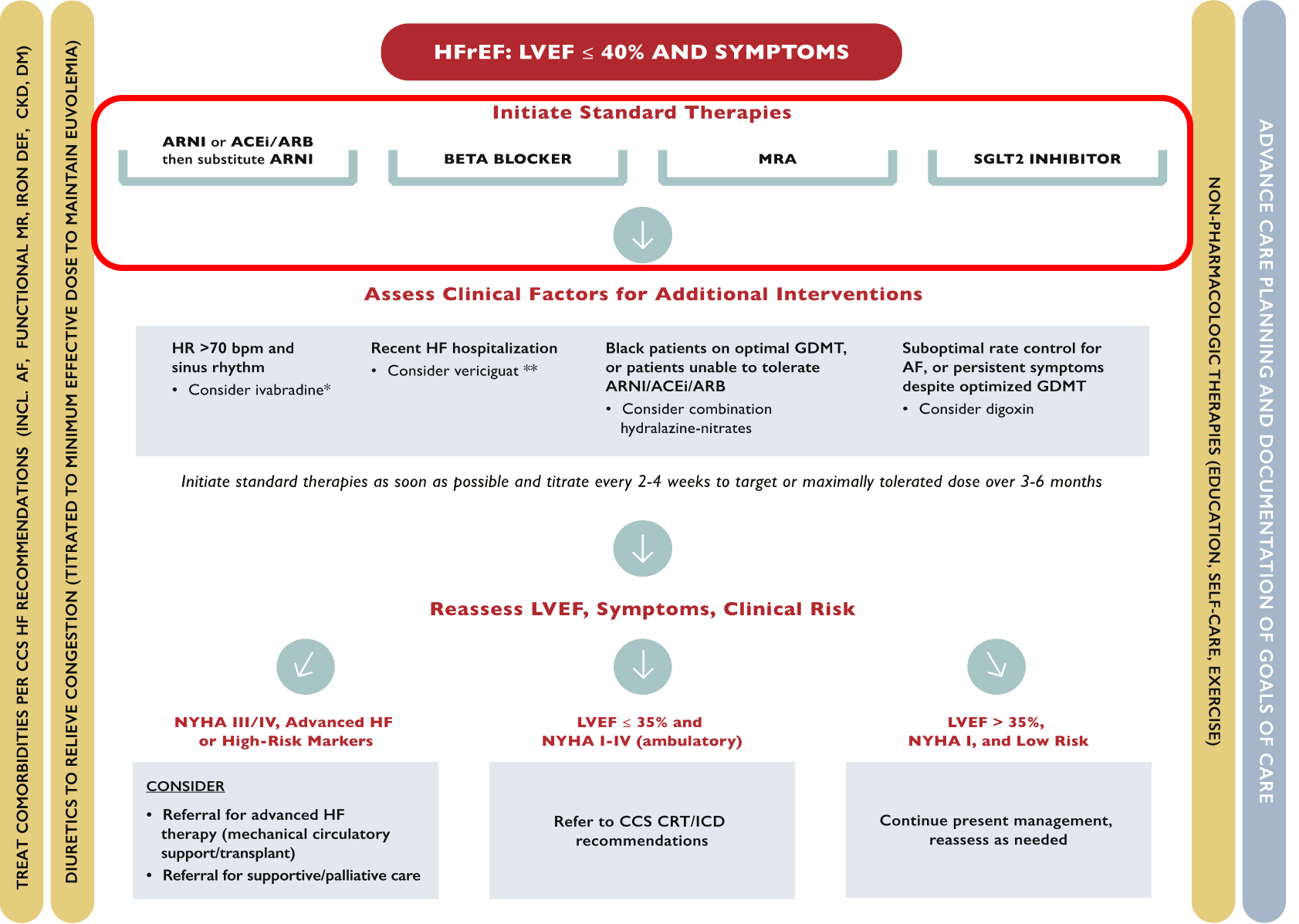
**FIGURE 2** Treatment Algorithm for Guideline-Directed Medical Therapy Including Novel Therapies



2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee

# ALGORITHME GUIDES CANADIENQUES



NOVES GUIES I SACUBITRIL / VALSARTAN

TRACTAMENT DE LA IC-FEmr

**2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

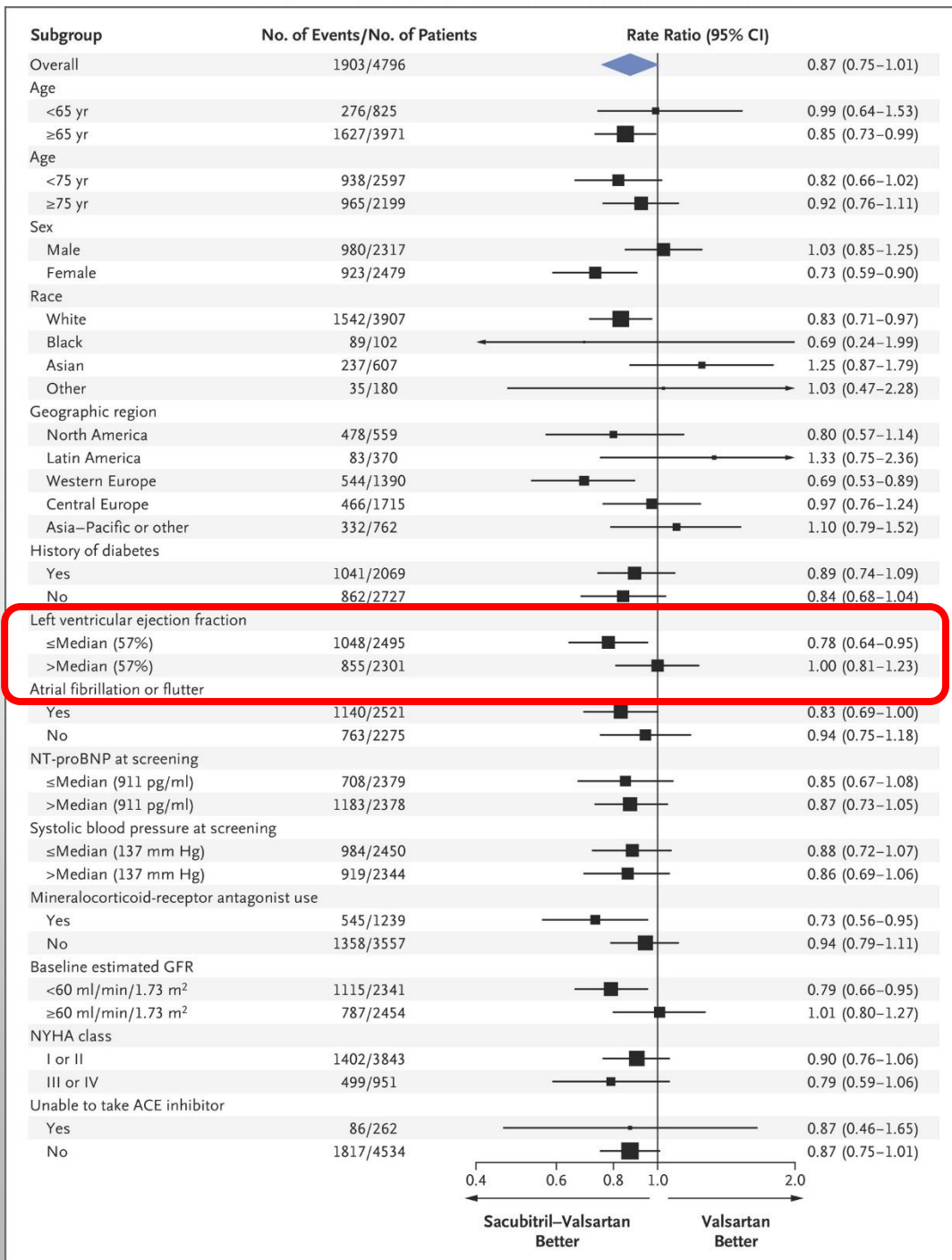
# TRACTAMENT IC FEmr

**Pharmacological treatments to be considered in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with mildly reduced ejection fraction**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Diuretics are recommended in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs. <sup>137</sup>	<b>I</b>	<b>C</b>
An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>11</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>245</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>12,119</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>246</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Sacubitril/valsartan may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>13,247</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>

- No estudis específics
- PARAGON-HF → inclosos FE<sub>≥</sub>45%
  - No objectiu principal de l'estudi.
- Sacubitril/Valsartan reducció de mort CV i hospitalització per IC del 22% en pacients amb FE<sub>≤</sub>57%.
- Mateixa evidència amb objectius combinats PARADIGM-HF i PARAGON-HF.

# TRACTAMENT IC FEmr



- Sacubitril/Valsartan

- Reducció de mort CV i hospitalització per IC del 22% en pacients amb FE<sub>≤</sub>57%.

# CONCLUSIONS

# CONCLUSIONS

- ✓ Sacubitril / Valsartan es posiciona com a fàrmac d'elecció en el tractament de la IC-FEr (Ib).
- ✓ Inici segur del tractament en fase aguda i congestiva.
- ✓ Seguretat renal.
- ✓ Recomanat (IIb) en el tractament de IC-FEmr.
- ✓ Recomanació (Ia) per a la prevenció de mort sobtada.
- ✓ Resultats no concloents en IC-FEp.

# 3er Curs D'ACTUALITZACIÓ EN INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

📍 Hotel Hilton Barcelona

Avda Diagonal 589-591. 08014 BCN

📅 12 de novembre de 2021



GRÀCIES



Amb la col·laboració de:

 **NOVARTIS**