

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo de revisión

Vericiguat en el abordaje actual del paciente con insuficiencia cardiaca



Ángel Manuel Iniesta Manjavacas^{a,*}, María Thiscal López-Lluva^b,
Javier de Juan Bagudá^{c,d,e}, Carlos Ortiz-Bautista^{d,f}, María Lázaro Salvador^g,
Mikel Taibo Urquía^h, Pablo Díez-Villanueva^{d,i} y Manuel Gómez Bueno^{d,j}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de León, León, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^e Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

ⁱ Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^j Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Instituto Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana (IDIPHISA), Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de abril de 2023

Aceptado el 5 de julio de 2023

On-line el 28 de julio de 2023

Palabras clave:

Descompensación cardiaca

Insuficiencia cardiaca sistólica

Terapéutica

RESUMEN

En los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida (ICFER), sufrir una descompensación de insuficiencia cardiaca (IC) supone un verdadero punto de inflexión en la enfermedad, ya que indica la progresión de esta y se asocia con un elevado riesgo de muerte u hospitalización por IC a corto plazo. La alteración de la vía óxido nítrico-guanilato ciclasa soluble juega un papel fundamental en la etiopatogenia y el desarrollo de la ICFeR. El vericiguat es un estimulador oral de la vía óxido nítrico-guanilato ciclasa soluble que permite restaurar este sistema. El estudio VICTORIA es el primer gran ensayo clínico en el que se han incluido pacientes con ICFeR y una descompensación reciente de IC, mostrando los efectos beneficiosos de añadir vericiguat al tratamiento estándar. En el presente trabajo se revisa la evidencia sobre este fármaco, y se expone una propuesta de manejo práctico del mismo. Su buen perfil de seguridad, así como la sencillez de su uso, facilitarán su implementación en la vida real.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas: FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardiaca; ICFeR, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; ON-GCs-GMPc, óxido nítrico-guanilato ciclasa soluble-guanosín monofosfato cíclico; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.m.inesta84@gmail.com (Á.M. Iniesta Manjavacas).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.07.001>

2605-1532/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Vericiguat in the current management of the patients with heart failure

A B S T R A C T

Keywords:

Heart failure decompensation

Heart failure, systolic

Treatment

In patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF), experiencing heart failure (HF) decompensation represents a true turning point in the evolution of this condition, as it indicates progression of the disease, and is associated with a high risk of death and early hospitalization for HF. Alteration of the soluble nitric oxide-guanylate cyclase pathway plays a fundamental role in the etiopathogenesis and development of HFrEF. Vericiguat is an oral stimulator of the soluble nitric oxide-guanylate cyclase that allows restoring this system. The VICTORIA study was the first large clinical trial to include patients with HFrEF and recent HF decompensation, showing the beneficial effects of adding vericiguat to standard treatment. In the present work, the evidence on this drug is reviewed and a proposal for its practical management is presented. Its good safety profile, as well as the simplicity of its use, will facilitate its implementation in real life.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Impacto de las descompensaciones de insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad muy frecuente en nuestro país, con una prevalencia en la población adulta de alrededor del 2% y una incidencia de 2,8 por 1.000 personas/año. De estas, aproximadamente la mitad tienen IC con fracción de eyección reducida (ICFER)¹⁻³. Además de su elevada prevalencia, la IC se asocia con un importante aumento de la morbimortalidad. Un estudio realizado en España mostró que, de los pacientes con diagnóstico de IC en el año 2019, el 30% ingresó por IC y el 12% falleció tras un año². Estas cifras empeoran con el tiempo, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes con ICFER presentan al menos un evento de descompensación de IC tras 6 años de seguimiento⁴. Además, los costes asociados a la IC son muy elevados; las hospitalizaciones relacionadas son el principal determinante del gasto sanitario (en nuestro país aproximadamente el 75%, frente al 10% del coste asociado al tratamiento farmacológico)³.

Sufrir una descompensación de IC supone un punto de inflexión en la evolución de la enfermedad, y se asocia a un mayor riesgo de muerte u hospitalización a corto plazo. De hecho, se estima que aproximadamente el 10% de los pacientes fallecerán y el 30% reingresarán por IC en las primeras semanas tras una hospitalización por IC o después del empleo ambulatorio de diuréticos intravenosos para tratar la congestión. Además, tras las descompensaciones de IC, existe un deterioro significativo de la clase funcional y de la calidad de vida de los pacientes, junto con un marcado incremento del gasto sanitario⁵⁻¹⁰.

El estudio VICTORIA ha sido el primer gran ensayo clínico en el que se han incluido pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 45% tras un evento reciente de descompensación de IC, y muestra los beneficios de añadir vericiguat al tratamiento estándar¹¹. El objetivo del presente manuscrito es revisar el efecto del tratamiento con vericiguat en esta población con tan elevado riesgo de sufrir nuevos eventos, estudiar los diferentes subgrupos de

pacientes mediante un análisis de la evidencia existente y aportar propuestas prácticas para su empleo. Este trabajo es un artículo de revisión, no se trata de un estudio realizado con pacientes o voluntarios. Por lo tanto, está exento de aprobación por parte de un comité de ética.

Importancia de la vía del óxido nítrico-guanilato ciclasa soluble en la ICFER

En la etiopatogenia de la IC están implicados distintos sistemas neurohormonales, en unos casos por hiperactivación de sistemas que acaban siendo deletéreos, y en otros por la inhibición de sistemas protectores. Dentro de los primeros se encuentran el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y entre los segundos el sistema de los péptidos natriuréticos. Por otra parte, la inhibición del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) actúa a nivel multisistémico y juega un papel clave en la cardio y nefroprotección de estos pacientes. En este contexto, las guías de práctica clínica recomiendan como terapia de primera línea en los pacientes con ICFER el tratamiento con sacubitrilo-valsartán (o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), bloqueadores beta, antagonistas de la aldosterona e inhibidores de SGLT2; e instan a que dichos fármacos se inicien lo antes posible¹²⁻¹⁴. Sin embargo, a pesar del beneficio de la combinación de estos 4 fármacos, en ocasiones el tratamiento no es suficiente para evitar la evolución de la enfermedad. De hecho, en el estudio DAPA-HF, uno de cada 7 pacientes con ICFER siguió presentando eventos (muerte cardiovascular u hospitalización por IC) tras solo 1,5 años de seguimiento a pesar de la cuádruple terapia¹⁵. Esto se debe a que en la patogénesis de la IC existen más sistemas neurohormonales implicados. Uno de los más relevantes es el sistema óxido nítrico-guanilato ciclasa soluble-guanosín monofosfato cíclico (ON-GCs-GMPc). En los pacientes con ICFER existe una alteración de esta vía protectora. La síntesis de ON está alterada y la actividad de su receptor, la GCs, está disminuida. La deficiencia de GMPc derivado de la GCs tiene implicaciones

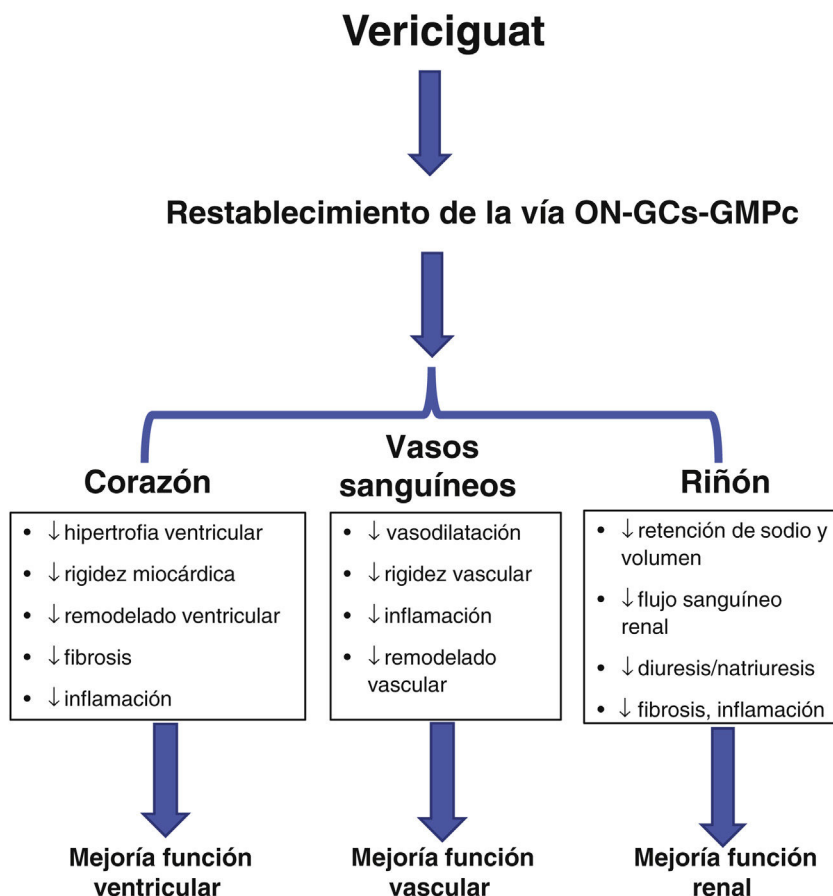


Figura 1 – Impacto del empeoramiento de la IC sobre la vía ON-GCs-GMPc y mecanismo de acción de vericiguat. GCs: guanilato ciclasa soluble; GMPc: guanosina monofosfato cíclico; ON: óxido nítrico.

Fuente: Figura elaborada con datos de Lombardi et al.¹⁶, Vannuccini et al.¹⁷, Kang et al.¹⁸, Campbell et al.¹⁹ y González-Juanatey et al.²⁰.

negativas directas a nivel cardíaco, renal y de los vasos sanguíneos que, por diversos mecanismos, acaban produciendo deterioro de la función ventricular, vascular y renal. El tratamiento con vericiguat, un estimulador oral de la GCs, permite de forma independiente y en sinergia con el ON restablecer este sistema, aumentando los niveles de GMPc intracelular para revertir estas alteraciones producidas en la ICFer (fig. 1)¹⁶⁻²⁰.

Resultados principales del estudio VICTORIA

VICTORIA es un ensayo clínico fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se incluyeron 5.050 pacientes con IC crónica sintomática, FEVI < 45%, péptidos natriuréticos elevados y una descompensación reciente de IC, definida como una hospitalización por IC en los 6 meses previos o la necesidad de diuréticos intravenosos, sin hospitalización, en los 3 meses previos¹¹.

La edad media de los pacientes incluidos era de 67 años, la FEVI media del 29% (el 86% tenía una FEVI < 40%), la mayoría se encontraba en clase funcional II (59%) o III (40%) de la New York

Heart Association, hasta un 10% tenía un filtrado glomerular entre 15 y 30 ml/min/1,73 m², y el 60% estaba en tratamiento con triple terapia (bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II o sacubitrilo-valsartán, y antagonistas de la aldosterona). En cuanto al evento índice, aproximadamente dos tercios habían sido hospitalizados en los 3 meses previos y un 16% había requerido tratamiento diurético intravenoso sin hospitalización (tabla 1 del material adicional)¹¹.

Tras una mediana de seguimiento de 10,8 meses, el vericiguat redujo el riesgo del objetivo primario combinado de muerte cardiovascular o primera hospitalización por IC en un 10% (35,5 frente al 38,5%; hazard ratio [HR] = 0,90; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,82-0,98; p = 0,02), así como del objetivo combinado muerte por cualquier causa u hospitalización por IC (HR = 0,90; IC95%, 0,83-0,98; p = 0,02), y de las hospitalizaciones totales por IC (HR = 0,91; IC95%, 0,84-0,99; p = 0,02). No se describieron diferencias significativas en el número de casos de hipotensión sintomática ni de síncope entre los pacientes tratados con vericiguat y los que recibieron placebo, aunque sí hubo más casos de anemia con vericiguat (tablas 2 y 3 del material adicional)¹¹.

Importancia de los subestudios del ensayo clínico VICTORIA

Tras la publicación del ensayo clínico principal se han reportado nuevos análisis de este, muy útiles para comprender mejor la eficacia y la seguridad del vericiguat y los grupos de pacientes que más se podrían beneficiar de este tratamiento.

Eficacia del vericiguat según el evento índice

Se realizó un análisis específico en función del evento índice (hospitalización por IC < 3 meses, hospitalización por IC 3-6 meses, y descompensación de IC con tratamiento diurético ambulatorio). Los 3 grupos estaban equilibrados en cuanto a las características basales de los pacientes. Al finalizar el seguimiento, las tasas del objetivo principal fueron 40,9, 29,6, y 23,4 eventos por 100 pacientes/año, respectivamente. Es decir, había mayor riesgo de eventos en los pacientes con una hospitalización por IC reciente, lo que indica la necesidad urgente de optimizar el tratamiento en esta población. Sin embargo, el beneficio relativo del vericiguat con respecto al objetivo primario fue independiente del evento índice (p interacción, 0,43) (tabla 2 del material adicional). Lo mismo ocurrió para otras variables importantes, como la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por IC. Además, se observó una tendencia a un mayor beneficio cuanto más tiempo había transcurrido desde la hospitalización por IC, lo que podría sugerir una posible ventaja al emplearlo en pacientes más estabilizados. Es importante destacar que la seguridad del vericiguat fue consistente independientemente del evento índice, por lo que podría iniciarse en cualquier momento de la evolución del paciente con una descompensación reciente de IC²¹.

Eficacia del vericiguat según la presión arterial

La reducción media de la presión arterial sistólica con vericiguat frente a placebo a lo largo del estudio fue de 1-2 mmHg. En los grupos más vulnerables, como los ancianos (> 75 años), los que tenían presión arterial sistólica basal < 110 mmHg o aquellos bajo tratamiento con sacubitrilo-valsartán, no existieron problemas de seguridad en relación con la disminución de la presión arterial. Es importante destacar que en el estudio VICTORIA no hubo un periodo de *run in*, y por lo tanto los pacientes no se seleccionaron en función de la tolerabilidad del fármaco, lo que refuerza aún más la seguridad de su uso. De hecho, al finalizar el seguimiento, el 89% de los pacientes había llegado a la dosis objetivo de 10 mg de vericiguat. Las tasas de hipotensión sintomática y síncope fueron bajas, y similares en los diferentes subgrupos analizados según la presión arterial basal. Asimismo, la eficacia del vericiguat con respecto al objetivo primario fue independiente de los valores de presión arterial sistólica (p interacción, 0,32)²².

Eficacia del vericiguat de acuerdo con la función renal

En el estudio VICTORIA se incluyeron aproximadamente un 10% de pacientes con un filtrado glomerular entre 15 y

30 ml/min/1,73 m², un 43% entre 30 y 60 ml/min/1,73 m² y un 47% > 60 ml/min/1,73 m². La eficacia relativa del vericiguat fue independiente de la función renal en cuanto al objetivo primario (p interacción, 0,17), hospitalización por IC o mortalidad por cualquier causa (p interacción, 0,22) o muerte cardiovascular (p interacción, 0,67) (tabla 2 del material adicional). Con respecto a la seguridad, aunque los efectos secundarios como el síncope, la hipotensión sintomática, la hiperpotasemia y el empeoramiento de la función renal fueron más frecuentes conforme el deterioro de la función renal era mayor, no hubo más efectos adversos del vericiguat en comparación con placebo. Tampoco se observaron cambios clínicamente significativos en los valores de sodio, potasio y función renal con vericiguat a lo largo del seguimiento. En resumen, el vericiguat se ha estudiado en pacientes con un mayor deterioro de la función renal que los incluidos en otros ensayos clínicos para IC, con una eficacia y seguridad similar independiente de la función renal, y sin producir ninguna alteración de esta ni en los electrolitos, lo que facilita su empleo en la práctica clínica²³. El uso de vericiguat no está recomendado en pacientes con filtrado glomerular menor a 15 ml/min o en diálisis.

Vericiguat y péptidos natriuréticos

En el estudio VICTORIA, aquellos pacientes que tenían niveles más elevados de péptidos natriuréticos eran de mayor edad, tenían peor clase funcional, menor fracción de eyección y más deterioro de la función renal. El tratamiento con vericiguat se asoció con un descenso global significativo en los niveles de péptidos natriuréticos, y esto con una mejoría en la reducción en el riesgo de presentar eventos adversos. En cuanto a la eficacia relativa del vericiguat, parece que esta fue menor en los sujetos que tenían unos niveles muy elevados de péptidos natriuréticos basalmente (NT-proBNP > 8.000 pg/ml). Esto sugiere que es necesario optimizar el tratamiento diurético de los pacientes para alcanzar la euvolemia antes de iniciar vericiguat, y además nos insta a no retrasar el inicio de este fármaco a situaciones de IC avanzada (tabla 2 del material adicional)²⁴⁻²⁷. Podríamos encontrar similitudes entre este hecho y los resultados del estudio LIFE, donde el sacubitrilo-valsartán no demostró mejores resultados que el valsartán, poniendo de manifiesto que, si esperamos a que los pacientes lleguen a una situación muy avanzada, estos pueden no beneficiarse del tratamiento convencional de la ICFe²⁸.

Vericiguat y anemia

En el estudio VICTORIA, el 36% de los pacientes tenían anemia al inicio del estudio. Los pacientes que recibieron tratamiento con vericiguat desarrollaron anemia con más frecuencia que aquellos asignados a placebo (7,6 frente al 5,7%), si bien solo se consideró como efecto adverso grave en 1,6 frente al 0,9%, respectivamente. A las 16 semanas del estudio, la diferencia en los niveles de hemoglobina entre ambos brazos de tratamiento fue de tan solo 0,237 g/dl, sin cambios significativos durante el seguimiento. La eficacia relativa del vericiguat fue independiente de los niveles basales de hemoglobina (p interacción, 0,108) (tabla 2 del material adicional)²⁹.

Vericiguat y tratamiento de base para la ICFeR

Un subestudio del ensayo clínico VICTORIA ha demostrado que la eficacia relativa de vericiguat es independiente del tratamiento de base con sacubitrilo-valsartán. Además, el tratamiento concomitante con ambos fármacos no aumentó el riesgo de hipotensión sintomática, deterioro de la función renal o hiperpotasemia³⁰. Asimismo, tampoco se mostró una heterogeneidad ni en la eficacia ni en la seguridad del vericiguat en comparación con placebo en función del resto de tratamientos para la IC, solos o en combinación¹¹. Esto sugiere que ante un paciente con descompensación reciente de IC, se podría añadir vericiguat, aunque el paciente aún no hubiera alcanzado dosis óptimas de la cuádruple terapia o si fuera intolerante a alguno de esos 4 tratamientos, ya que sus beneficios se mantienen independientemente del tratamiento de base. Este aspecto es especialmente importante si tenemos en cuenta que no todos los pacientes van a tolerar la cuádruple terapia, ya que hay factores que limitan su uso, como son el deterioro de la función renal o el desarrollo de hiperpotasemia.

Vericiguat y otras enfermedades cardiovasculares

La cardiopatía isquémica empeora el pronóstico de los pacientes con IC. En el estudio VICTORIA aproximadamente el 60% de los pacientes tenían cardiopatía isquémica al inicio. Esta se definió como la presencia de antecedentes de infarto de miocardio, revascularización percutánea o quirúrgica. Estos pacientes tenían mayor edad, más diabetes y peor función renal. Aunque la incidencia del objetivo primario fue mayor en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, la eficacia relativa del vericiguat, así como la seguridad del fármaco, fueron independientes de los antecedentes de cardiopatía isquémica (p interacción, 0,78)³¹.

En otro subestudio del VICTORIA se analizó la relación entre la fibrilación auricular (basal y *de novo*) y los eventos durante el seguimiento, así como su impacto sobre la eficacia y la seguridad de vericiguat. En comparación con los sujetos sin fibrilación auricular, la presencia de esta se asoció con una mayor mortalidad cardiovascular. La eficacia y la seguridad del vericiguat fue independiente de los antecedentes de fibrilación auricular. Sin embargo, el vericiguat no redujo la incidencia de fibrilación auricular durante el estudio³².

Posicionamiento del vericiguat en el abordaje actual de la ICFeR

Las guías de práctica clínica recomiendan como terapia de primera línea el empleo de la cuádruple terapia (sacubitrilo-valsartán o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores beta, antagonistas de la aldosterona e inhibidores SGLT2) para disminuir el riesgo de hospitalización por IC y muerte. El vericiguat se considerará como terapia de segunda línea, en pacientes sintomáticos tras una descompensación reciente de IC, para reducir el riesgo de hospitalización por IC o muerte cardiovascular. La recomendación que se da al fármaco tanto en las guías europeas como en las guías americanas de IC es de clase IIb^{14,33}. Este nivel de recomendación ha generado debate y podría ser

discutible teniendo en cuenta el diseño del estudio VICTORIA y sus resultados positivos. En un reciente metaanálisis en el que se analizó la eficacia estimada de diferentes combinaciones de tratamientos para la ICFeR, se pudo observar cómo el vericiguat, asociado a distintas combinaciones farmacológicas, produce reducciones significativas del 46-57% en el riesgo de la variable combinada mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC, aportando un beneficio adicional al tratamiento estándar (fig. 2)³⁴. Así, una actuación global sobre los diferentes sistemas neurohormonales que intervienen en la etiopatogenia de la IC, parece ser la manera más eficaz para mejorar el pronóstico de los pacientes y disminuir la carga de enfermedad, y en este sentido, cabe recordar la importancia de la vía ON-GCs-GMPc^{12,13,16-20}.

Además, hay que tener en cuenta que en la práctica clínica, existe un porcentaje no desdeñable de pacientes que presentan una o varias contraindicaciones para la prescripción de alguno de los fármacos fundacionales (p. ej., bradicardia y bloqueadores beta, hiperpotasemia e inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, etc.)^{1,2}. De hecho, se han publicado distintas recomendaciones acerca de cómo se debería realizar el abordaje del paciente con ICFeR en función de distintas características clínicas como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la función renal o los niveles de potasio sérico³⁵⁻³⁷.

Diversos estudios han analizado la representatividad del estudio VICTORIA en los pacientes con ICFeR de vida real, mostrando que una proporción sustancial de los mismos cumplirían los criterios de inclusión, y que por tanto se beneficiarían de la eficacia de este fármaco³⁸⁻⁴⁰. Finalmente, se han publicado varios estudios que también demuestran que el vericiguat es coste/efectivo en estos pacientes. Este beneficio deriva de la reducción de costes, sobre todo con relación a la disminución de los reingresos, que es el principal componente del gasto sanitario asociado a la IC^{41,42}.

Futura evidencia de vericiguat en ICFeR

En la actualidad se están desarrollando estudios clínicos con vericiguat cuyos resultados arrojarán luz sobre distintos escenarios. El estudio *A Study of Vericiguat in Participants With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction* (VICTOR) analizará los efectos de vericiguat sobre el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en pacientes con ICFeR crónica estable (sin hospitalización reciente por IC o necesidad de diurético intravenoso ambulatorio) frente a placebo (NCT05093933). Uno de los requisitos para la selección de pacientes en este ensayo clínico es que estén en tratamiento estable con cuádruple terapia (salvo contraindicaciones). De tener resultados positivos, este estudio podría suponer un cambio en el paradigma del tratamiento actual, estableciéndose una quíntuple terapia como tratamiento fundacional de la ICFeR. Por otra parte, el estudio *The Anti-myocardial Fibrosis Effect of Vericiguat in HFrEF* (ANF-HF), de fase 4, valorará los efectos antifibróticos de vericiguat sobre el miocardio, a través del análisis de los cambios en el volumen extracelular y los volúmenes de las cavidades cardíacas mediante resonancia magnética cardíaca (NCT05799638).

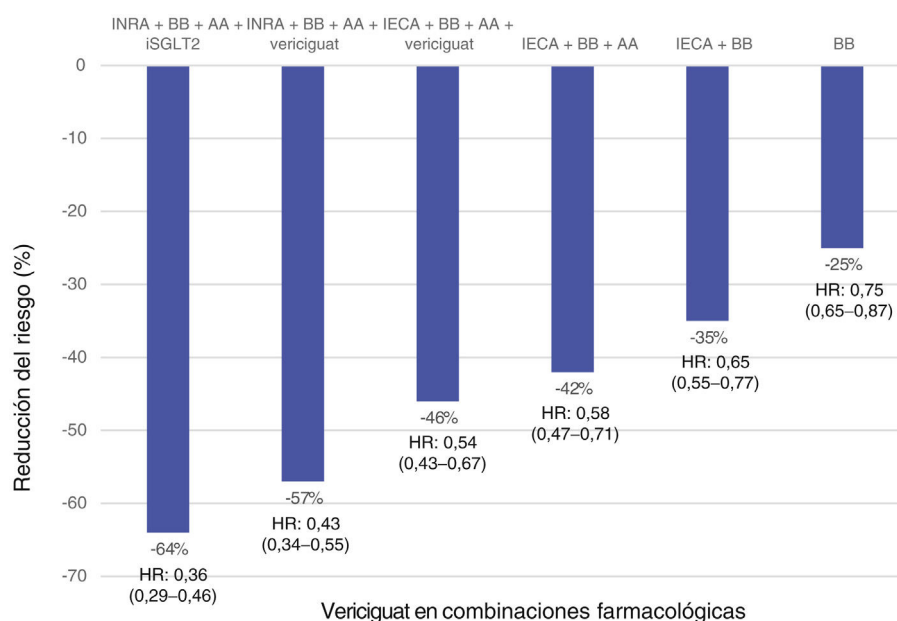


Figura 2 – Reducción de la mortalidad cardiovascular u hospitalización de la IC (tratamiento activo frente a placebo). AA: antagonista de la aldosterona; BB: bloqueadores beta; HR: hazard ratio (intervalo de confianza del 95%); IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina; iSGLT2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Fuente: Figura elaborada con datos de Tromp et al.³⁴.

Tabla 1 – Propiedades farmacocinéticas del vericiguat

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

- Absorción rápida.
- La comida retrasa la absorción, aumenta la biodisponibilidad oral.
- El área bajo la curva aumenta proporcionalmente con la dosis.

Distribución

- Principalmente en plasma.
- Unión a proteínas 98%, sobre todo a albúmina sérica.

Metabolismo

- Vericiguat se metaboliza por UGT1A9 y UGT1A1 (no interacciones clínicamente relevantes).
- Vericiguat no es sustrato de CYP3A o P-gp.
- No interacciones relevantes con sacubitrilo-valsartán, warfarina, digoxina, midazolam, ketoconazol, rifampicina, ácido mefenámico.

Eliminación

- Vida media terminal 21-30 h.
- Equilibrado en orina (53%) y heces (45%).

Ajuste de la dosis

- No necesario según:
- Edad.
 - Función renal.
 - Función hepática.

Fuente: Tabla elaborada con datos de Agencia Europea del Medicamento²⁴, Escobar et al.³⁷, Trujillo et al.⁴³, Ruehs et al.⁴⁴ y Boettcher et al.^{45,46}.

Aspectos prácticos del uso del vericiguat

El vericiguat es un fármaco de administración única diaria, indicado para el tratamiento de la IC crónica sintomática en pacientes adultos con ICFe, estabilizados tras un evento reciente de descompensación que requirió terapia intravenosa²⁴. El vericiguat se absorbe rápidamente tras la ingesta. Se recomienda tomar con comida, ya que los alimentos retrasan la absorción, aumentando la biodisponibilidad oral. Dado que el vericiguat no es sustrato de CYP3A ni de P-gp, el riesgo potencial de interacciones con otros fármacos

es bajo. Además, no es necesario ajustar la dosis de acuerdo con la edad, la función renal o hepática (tabla 1)^{24,43-46}.

El principal factor que se debe tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento es la presión arterial del paciente. Dado que uno de los criterios de exclusión del estudio fue presión arterial sistólica basal < 100 mmHg, no está recomendado iniciar el vericiguat en este caso, y si el paciente presenta hipotensión sintomática o presión arterial sistólica < 90 mmHg, se debería considerar reducir la dosis o interrumpir, al menos temporalmente, el tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/una vez al día. Esta dosis se debería doblar aproximadamente cada 2 semanas para alcanzar la dosis objetivo de

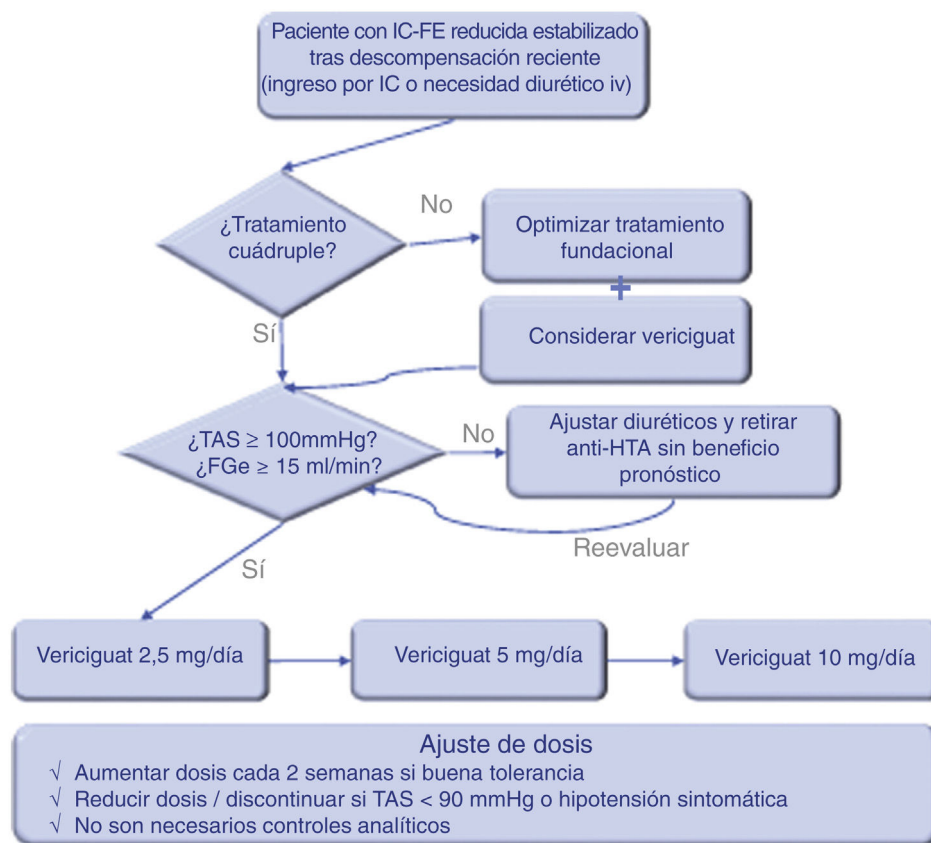


Figura 3 – Algoritmo práctico en el uso de vericiguat. FGe: filtrado glomerular estimado; HTA: hipertensivo; IC-FE: insuficiencia cardiaca- fracción de eyección; iv: intravenoso; TAS: tensión arterial sistólica.

mantenimiento de 10 mg/al día, en función de la tolerancia del paciente²⁴. Se debe tener en cuenta la posibilidad de hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, disfunción autonómica, antecedentes de hipotensión sintomática o tratamiento concomitante con antihipertensivos. Los nitratos orgánicos, de ser necesarios, podrían utilizarse con precaución, vigilando la presión arterial e informando a los pacientes del posible riesgo de hipotensión. No se ha estudiado el uso concomitante de vericiguat e inhibidores de la fosfodiesterasa 5, como el sildenafil, en pacientes con IC y, por tanto, no se recomienda su uso debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática²⁴. La presencia de anemia no es una contraindicación para el uso de vericiguat, y un descenso ligero de la hemoglobina tampoco justificaría la interrupción del fármaco, ya que no se asocia a peores resultados clínicos²⁹.

En la [figura 3](#) se muestra una propuesta de uso de vericiguat en el paciente con IC-FE en la práctica clínica. Dado que en el estudio VICTORIA se incluyeron pacientes con FEVI < 45%, podría plantearse su uso en parte de los sujetos con IC y FEVI levemente reducida, aunque estos solo constituían un pequeño porcentaje de la población del estudio (el 14%). Por otra parte, cuando se realizó el estudio VICTORIA los inhibidores de SGLT2 no eran aún parte del tratamiento fundacional de la IC-FE, por lo que su uso era anecdótico, y solo un 15% de los pacientes incluidos tomaban

sacubitrilo-valsartán. Así, aunque conocemos el beneficio pronóstico que ofrece la cuádruple terapia en estos pacientes, podríamos considerar el inicio de vericiguat como parte concomitante de la optimización del tratamiento médico en el paciente que ha sufrido una descompensación de IC, estableciéndose en estos casos una quíntuple terapia. Esto es concordante con la recomendación de la guía europea de insuficiencia cardiaca de 2021, donde se plantea añadir vericiguat en pacientes que han tenido una descompensación cuando estaban previamente tratados con sacubitrilo-valsartán o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores beta y antialdosterónicos¹⁴. Por otra parte, no se ha estudiado si hay que esperar a tener los 4 pilares del tratamiento a dosis máximas antes de iniciar vericiguat o si se podría añadir antes y ajustar la dosis posteriormente. Sin embargo, dado que la IC tiene una etiopatogenia en la que están implicados distintos sistemas neurohormonales, parecería lógico actuar sobre la mayoría de estas vías iniciando los diferentes grupos farmacológicos de forma precoz y procediendo luego a su titulación. Esta aproximación estaría en línea con el tratamiento de la IC-FE que se viene realizando en los últimos años^{24,37}. En la [tabla 2](#) se detallan los aspectos prácticos del uso de este fármaco, incluido el inicio del tratamiento, ajuste de dosis, monitorización durante el seguimiento, cómo actuar ante potenciales problemas, etc.^{24,37}.

Tabla 2 – Aspectos prácticos del uso del vericiguat

Aspectos prácticos	
Administración	• Antes de comenzar, optimizar el estado volémico y el tratamiento diurético. • Se puede pautar en el hospital, al alta hospitalaria o en las visitas sucesivas de control. • Comenzar con dosis bajas (2,5 mg) y doblar la dosis aproximadamente cada 2 semanas en función de la tolerancia, hasta alcanzar la dosis objetivo de 10 mg/día. • Tomar con comida. Los comprimidos pueden triturarse y mezclarse con agua justo antes de su administración. • Se puede tomar con otros fármacos para insuficiencia cardíaca. • Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
Presión arterial	• El vericiguat puede reducir la presión arterial aproximadamente 1-2 mmHg. • No iniciar si presión arterial sistólica < 100 mmHg. • Si hipotensión sintomática o presión arterial sistólica < 90 mmHg, considerar reducir dosis o suspender el tratamiento.
Insuficiencia renal	• No es necesario ajuste de dosis de acuerdo con la función renal. • No se recomienda iniciar en caso de filtrado glomerular < 15 ml/min/1,73 m² o diálisis.
Contraindicaciones	• Alergia al vericiguat o excipientes. • Tratamiento concomitante de otros estimuladores de la guanilato ciclasa soluble como el riociguat. • No se recomienda el tratamiento concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa 5. • No hay datos del uso de vericiguat en mujeres embarazadas. • No se puede excluir el riesgo en niños lactantes.
Monitorización	• Presión arterial: efecto mínimo. • Electrolitos, función renal, frecuencia cardíaca: no necesario. • No produce: tos, empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia, empeoramiento clínico (astenia, disnea, fatiga, descompensación de la insuficiencia cardíaca), bradicardia, hipoglucemia, infecciones genitourinarias.
Reacciones adversas más comunes	• Hipotensión (ver recomendaciones presión arterial): durante el estudio VICTORIA, la reducción media de la presión arterial sistólica fue aproximadamente 1-2 mmHg mayor en los pacientes que recibieron vericiguat (frente a placebo). Hipotensión sintomática en el estudio VICTORIA (vericiguat frente a placebo): 9,1 frente al 7,9%; hipotensión grave: 1,2 frente al 1,5%. • Anemia: Reducción hemoglobina media en estudio VICTORIA $-0,38 \pm 1,27$ g/dl (vericiguat) frente a $-0,14 \pm 1,30$ (placebo), en la semana 16. Este mayor descenso de hemoglobina no se ha asociado con un mayor riesgo de eventos.

Conclusiones

El vericiguat es un estimulador de la GCs, que contribuye al restablecimiento de la vía ON-GCs-GMPc, sistema fundamental en la etiopatogenia de la IC. Los resultados del estudio VICTORIA muestran, en una población de muy alto riesgo, que la adición de vericiguat al tratamiento estándar en pacientes con ICfEr y un episodio reciente de descompensación permite reducir significativamente el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC. Además, su buen perfil de seguridad y su sencillez de manejo facilitan su implementación en la práctica clínica. En consecuencia, es importante identificar a los pacientes candidatos a recibir tratamiento con vericiguat, ya que nos permitirá reducir el riesgo de eventos en esta población tan compleja dentro de la ICfEr.

Financiación

Los autores de esta revisión no han recibido ninguna financiación de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. La asistencia editorial en la redacción del artículo, proporcionada por Content Ed Net de manera independiente, ha sido financiada por parte de Bayer.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido significativamente a la concepción, diseño o adquisición de los datos, o al análisis e interpretación de los datos. Todos los autores han participado en la redacción y en la revisión del manuscrito y han aprobado su envío.

Conflicto de intereses

Á.M. Inieta Manjavacas ha percibido honorarios por asesoría, actividades formativas y ponencias por parte de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Lilly, Novartis y Vifor.

M.T. López-Lluva ha percibido honorarios por asesoría, actividades formativas y ponencias por parte de Pfizer, Ferrer, AstraZeneca, Lilly, Novo Nordisk, Novartis, Bayer y Vifor.

J. de Juan Bagudá ha percibido honorarios por asesoría, actividades formativas y ponencias por parte de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Esteve, Orion Pharma, Novartis, Roche, Rovi y Vifor.

C. Ortiz Bautista ha percibido honorarios por asesoría, actividades formativas y ponencias por parte de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim y Lilly.

M. Lázaro Salvador ha percibido honorarios por asesoría, actividades formativas y ponencias por parte de MSD, Janssen, Bayer y AOP.

M. Taibo Urquía ha percibido honorarios por asesoría por parte de Bayer, y declara poseer acciones de Bayer.

P. Díez-Villanueva ha percibido honorarios por asesoría por parte de Bayer.

M. Gómez Bueno ha percibido honorarios por asesoría por parte de Abbot, Bayer, MSD y Rovi.

Agradecimientos

Content Ed Net, con financiación de Bayer, proporcionó asistencia editorial en la redacción de este artículo de manera independiente.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rccl.2023.07.001](https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.07.001).

BIBLIOGRAFÍA

- Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en España: estudio PATHWAYS-HF. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:31-38.
- Escobar C, Varela L, Palacios B, et al. Características clínicas, manejo y riesgo de complicaciones a un año en pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin diabetes tipo 2 en España. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222:195-204.
- Escobar C, Palacios B, Varela L, et al. Healthcare resource utilization and costs among patients with heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2022;22:1241.
- Sepehrvand N, Islam S, Dover DC, et al. Epidemiology of Worsening Heart Failure in a Population-based Cohort from Alberta, Canada: Evaluating Eligibility for Treatment With Vericiguat. *J Card Fail*. 2022;28:1298-1308.
- Gracia E, Singh P, Collins S, Chioncel O, Pang P, Butler J. The Vulnerable Phase of Heart Failure. *Am J Ther*. 2018;25:e456-e464.
- Rosano GMC, Vitale C, Adamo M, Metra M. Roadmap for the management of heart failure patients during the vulnerable phase after heart failure hospitalizations: How to implement excellence in clinical practice. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2022;23:149-156.
- Latif A, Lateef N, Lundgren S, Kapoor V, Ahsan MJ, Aboeata A. Vulnerable Phase of Acute Heart Failure and its Association with Hospital Readmissions Reduction Program. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47:100904.
- Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. In-hospital initiation of quadruple medical therapy for heart failure: Making the post-discharge vulnerable phase far less vulnerable. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:227-229.
- Nair N, Ray N, Pachariyanon P, Burden R, Skeen N. Impact of Outpatient Diuretic Infusion Therapy on Healthcare Cost and Readmissions. *Int J Heart Fail*. 2022;4:29-41.
- Verma V, Zhang M, Bell M, et al. Outpatient Intravenous Diuretic Clinic: An Effective Strategy for Management of Volume Overload and Reducing Immediate Hospital Admissions. *J Clin Med Res*. 2021;13:245-251.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-1893.
- Easa J, Chappell J, Warriner D. Understanding the pathogenesis of heart failure. *Pract Nurs*. 2021;32:54-58.
- Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11:263-276.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
- Lombardi CM, Cimino G, Pagnesi M, et al. Vericiguat for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23:144.
- Vannuccini F, Campora A, Barilli M, Palazzuoli A. Vericiguat in Heart Failure: Characteristics: Scientific Evidence and Potential Clinical Applications. *Biomedicines*. 2022;10:2471.
- Kang C, Lamb YN. Vericiguat: A Review in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22:451-459.
- Campbell N, Kalabalik-Hoganson J, Frey K. Vericiguat: A Novel Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator for the Treatment of Heart Failure. *Ann Pharmacother*. 2022;56:600-608.
- González-Juanatey JR, Anguita-Sánchez M, Bayes-Genís A, et al. Vericiguat en insuficiencia cardíaca: de la evidencia científica a la práctica clínica. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222:359-369.
- Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, et al. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event: Insights From the VICTORIA Trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:706-712.
- Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, et al. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e021094.
- Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: Insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1313-1321.
- Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica de vericiguat. Primera publicación 27 Jul 2021 [consultado 19 Jun 2023] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information.es.pdf>
- Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail*. 2020;8:931-939.
- Armstrong PW, Zheng Y, Troughton RW, et al. Sequential Evaluation of NT-proBNP in Heart Failure: Insights Into Clinical Outcomes and Efficacy of Vericiguat. *JACC Heart Fail*. 2022;10:677-688.
- Senni M, Lopez-Sendon J, Cohen-Solal A, et al. Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Analyses from the VICTORIA trial. *ESC Heart Fail*. 2022;9:3791-3803.
- Mann DL, Givertz MM, Vader JM, et al. LIFE Investigators. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:17-25.
- Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, et al. Hemoglobin and Clinical Outcomes in the Vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). *Circulation*. 2021;144:1489-1499.

30. Senni M, Alemayehu WG, Sim D, et al. Efficacy and safety of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan: Insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:1614–1622.
31. Saldarriaga C, Atar D, Stebbins A, et al. Vericiguat in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:782–790.
32. Ponikowski P, Alemayehu W, Oto A, et al. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: Insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1300–1312.
33. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1757–1780.
34. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022;10:73–84.
35. Kassis-George H, Verlinden NJ, Fu S, Kanwar M. Vericiguat in Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction: Patient Selection and Special Considerations. *Ther Clin Risk Manag.* 2022;18:315–322.
36. Tran BA, Serag-Bolos ES, Fernandez J, Miranda AC. Vericiguat: The First Soluble Guanylate Cyclase Stimulator for Reduction of Cardiovascular Death and Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure Reduced Ejection Fraction. *J Pharm Pract.* 2022. <https://doi.org/10.1177/08971900221087096>
37. Escobar C, Luis-Bonilla J, Crespo-Leiro MG, et al. Individualizing the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: A journey from hospitalization to long-term outpatient care. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23:1589–1599.
38. Butler J, Djatche LM, Lautsch D, Yang L, Patel MJ, Mentz RJ. Representativeness of the VICTORIA Trial Population in Clinical Practice: Analysis of the PINNACLE Registry. *J Card Fail.* 2021;27:1374–1381.
39. Saldarriaga C, Gómez-Mesa JE, Toquica AAR, et al. Worsening heart failure in Colombia: Analysis from RECOLFACA registry. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47:101301.
40. Oh J, Lee CJ, Park JJ, et al. Real-world eligibility for vericiguat in decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9:1492–1495.
41. Alsumali A, Djatche LM, Briggs A, et al. Cost Effectiveness of Vericiguat for the Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Heart Failure Event from a US Medicare Perspective. *Pharmacoeconomics.* 2021;39:1343–1354.
42. Alsumali A, Lautsch D, Liu R, Patel D, Nanji S, Djatche LM. Budget Impact Analysis of Vericiguat for the Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Event. *Adv Ther.* 2021;38:2631–2643.
43. Trujillo ME, Arrington L, Patel Y, et al. Population Pharmacokinetics of Vericiguat in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Integrated Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112:1061–1069.
44. Ruehs H, Klein D, Frei M, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60:1407–1421.
45. Boettcher M, Thomas D, Mueck W, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: Results from six phase I studies in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77:527–537.
46. Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, et al. Metabolism and Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Profile of Vericiguat, A Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: Results From Preclinical and Phase I Healthy Volunteer Studies. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:1407–1418.