



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024,
Volumen 8, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5

VERICIGUAT EN INSUFICIENCIA CARDIACA: ¿UN NUEVO PILAR EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO? REVISIÓN

**VERICIGUAT IN HEART FAILURE: A NEW PILLAR
OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT? REVIEW**

Christopher Torres Bogarín

Instituto Cardiovascular de Puebla, Venezuela

Diego Duarte Lezama

Instituto Cardiovascular de Puebla, Venezuela

Juan Carlos Pérez Alva

Instituto Cardiovascular de Puebla, Venezuela

Francisco Lozano Fuantos

Instituto Cardiovascular de Puebla, Venezuela

Yuliangelys Amantina Márquez Marcano

Unidad de Explotación Cardiovascular Centro, Venezuela

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.14564

Vericiguat en Insuficiencia Cardíaca: ¿Un Nuevo Pilar en el Tratamiento Farmacológico? Revisión

Christopher Torres Bogarín¹cardiotorres@gmail.com<https://orcid.org/0009-0003-8539-8520>Instituto Cardiovascular de Puebla
Venezuela**Diego Duarte Lezama**ddlezama.17@gmail.com<https://orcid.org/0009-0005-3812-5428>Instituto Cardiovascular de Puebla
México**Juan Carlos Pérez Alva**perezalva88@yahoo.es<https://orcid.org/0009-0007-1985-4988>Instituto Cardiovascular de Puebla
México**Francisco Lozano Fuantos**paco_lozanofuantos@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0006-3930-9357>Instituto Cardiovascular de Puebla
México**Yuliangelys Amantina Márquez Marcano**dra.cardiomarquez@gmail.com<https://orcid.org/0009-0001-3322-6271>Unidad de Explotación Cardiovascular Centro
Venezuela

RESUMEN

La activación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) y la generación de GMPc son esenciales para el correcto funcionamiento del sistema cardiovascular, ya que desempeñan roles clave en la vasodilatación, la reducción de la fibrosis, la mejora del remodelado cardíaco y la relajación del corazón, sin causar cambios significativos en la hemodinámica. No obstante, en personas con insuficiencia cardíaca, la disminución de la disponibilidad de óxido nítrico reduce la activación de la GCs, lo que lleva a una menor producción de GMPc. Debido a esto, se considera que vericiguat podría ser un tratamiento efectivo para la insuficiencia cardíaca, actuando a través de un mecanismo distinto al de los medicamentos comúnmente utilizados para esta patología. Además, el estudio VICTORIA ha mostrado resultados prometedores, indicando un perfil de seguridad favorable, mejoras en la calidad de vida, reducción de marcadores como los péptidos natriuréticos y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), así como una tendencia a reducir la mortalidad y las hospitalizaciones.

Palabras clave: vericiguat, guanilato ciclasa soluble, insuficiencia cardíaca, VICTORIA

¹ Autor principal

Correspondencia: ddlezama.17@gmail.com

Vericiguat in Heart Failure: A New Pillar of Pharmacological Treatment? Review

ABSTRACT

The activation of soluble guanylate cyclase (sGC) and the generation of cGMP are essential for the proper functioning of the cardiovascular system, as they play key roles in vasodilation, reducing fibrosis, improving cardiac remodeling, and heart relaxation, without causing significant hemodynamic changes. However, in patients with heart failure, the decreased availability of nitric oxide leads to reduced sGC activation, resulting in lower cGMP production. For this reason, vericiguat is considered a potentially effective treatment for heart failure, acting through a mechanism different from those of commonly used medications for this condition. Also, the VICTORIA study has shown promising results, indicating a favorable safety profile, improvements in quality of life, reductions in markers such as natriuretic peptides and left ventricular ejection fraction (LVEF), and lower mortality and hospitalizations.

Keywords: vericiguat, soluble guanylate cyclase, heart failure, VICTORIA

Artículo recibido 10 septiembre 2024

Aceptado para publicación: 12 octubre 2024



INTRODUCCIÓN

El vericiguat, es un nuevo estimulador oral de la guanilato ciclasa soluble (GCs) aprobado para el tratamiento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), es decir, pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección (FE) menor o igual al 40%.

Una de las formas de la guanilato ciclasa es el receptor transmembrana de péptido natriurético, y otra es la guanilato ciclasa soluble (GCs) como receptor del óxido nítrico, cuando la GCs convierte el trifosfato de guanina (GTP) a monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), indirectamente tanto el óxido nítrico como los péptidos natriuréticos aumentan la fosfoquinasa G (PKG), la cual tiene como acción la hiperpolarización celular y la relajación del músculo cardíaco.

En pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, la disfunción del endotelio es generada por estrés oxidativo e inflamación, los cuales disminuyen la acción de óxido nítrico sintetasa endotelial, por lo tanto, disminuyen los valores de óxido nítrico y de la GCs, la disminución de la guanilato ciclasa (GCs) genera un déficit en la formación de GMPc a partir de GTP, lo que a su vez provoca una disminución de PKG, conllevando a disfunción miocárdica y vascular. El tratamiento con vericiguat aumenta la sensibilidad de la activación de la GCs por el óxido nítrico y estimula directamente a la GCs, generando un aumento en la formación de GMPc, y con ello la mejora en la función cardíaca.^{1,4,9.}

En resumen, en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), existe una alteración de GMPc, por lo que el aumento de la estimulación oral de la guanilato ciclasa soluble (GCs) con vericiguat se interpreta como una mejoría clínica cardíaca y vascular.

Propiedades farmacológicas del Vericiguat

Hablando de su farmacocinética, es relevante señalar que no se modifica significativamente en función de a la edad, el sexo, la raza, el peso, o por los valores basales de péptido natriurético, por lo que no es necesario realizar ajustes en la dosis.^{1,13.}

El vericiguat es un fármaco con gran biodisponibilidad, alcanzando hasta el 93% cuando se administra con alimentos, mientras que, si se administra en ayunas, su biodisponibilidad es del 74%. La concentración máxima alcanzada del vericiguat en presentación de 10mg es menor a 2 h y media en ayunas, y de 4h si se combina con una ingesta alta de calorías y grasas.^{1,4,7,13.}



Su distribución es muy alta en proteínas del plasma (98%), se une principalmente a albúmina, y alcanza un volumen de distribución aproximado de 44 litros. Su vida media en pacientes sanos es de 30h. El metabolismo de vericiguat se llega a cabo por glucoronidación, mediante las enzimas UGT1A9 y UGT1A1, el metabolismo que involucra al citocromo P450 es mínimo, aproximadamente del 5%, lo que reduce el riesgo de interacciones con otros medicamentos. Es importante mencionar que este fármaco aumenta el deterioro de la función renal y hepática, pero no son incrementos clínicamente significativos, aunque no hay datos en pacientes con enfermedad renal grave o daño hepático grave.¹⁴ Finalmente, la mayor parte del vericiguat se elimina a través de la orina en forma de metabolito inactivo (53%), mientras que el 43% restante se excreta en las heces.^{1,14}

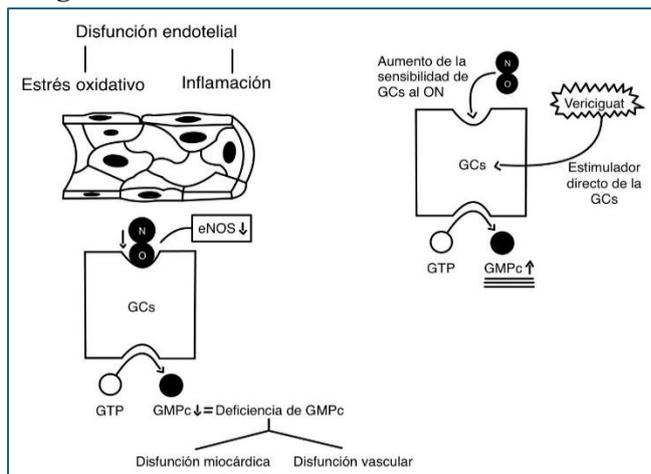
Tabla 1

FDA	
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducción de riesgo de muerte cardiovascular ▪ Hospitalización por IC ▪ Seguimiento de hospitalización de IC ▪ Necesidad de diuréticos IV para IC, pero sin hospitalización ▪ FE <45% en clase funcional de NYHA II-IV
Contraindicaciones	Uso de otros estimuladores de la guanilato ciclasa soluble.
Administración	Se recomienda una dosis diaria acompañada con la comida.
Dosificación	Iniciar una dosis de 2.5mg y aumentar la dosis cada dos semanas hasta llegar a 10mg por día.
Precauciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxicidad fetal ▪ No se recomienda administrar con inhibidores PDE5

Como se mencionó anteriormente, vericiguat tiene un potencial bajo de interacciones con otros fármacos gracias a su bajo metabolismo vía citocromo P450. Este fármaco no tiene interacción con warfina, digoxina, ácido acetil salicílico o con sacubitril/valsartán, incluso, su administración con nitroglicerina es bien tolerada en pacientes con Insuficiencia cardíaca (IC). Actualmente, la FDA no recomienda utilizar simultáneamente inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5).^{1,10,13}



Imagen 1



Tanto el estrés oxidativo como la inflamación son factores que contribuyen al daño endotelial, disminuyendo la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), provocando una disminución de óxido nítrico (ON), esta disminución conlleva a una reducción en la actividad de la guanilato ciclasa soluble (GCs), y a su vez, un déficit de GMPc, lo que provoca disfunción miocárdica y disfunción vascular. Por otro lado, el vericiguat aumenta la sensibilidad de las GCs por el ON, por lo que la actividad de las GCs es estimulada, generando mayor producción de GMPc, y como resultado final mejorando la función cardíaca y vascular. .

Uno de los ensayos clínicos más importantes en el análisis del vericiguat es el estudio VICTORIA, el cual busca determinar la eficacia y seguridad del fármaco en pacientes con IC-FEr. Es un ensayo de fase III aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego, de grupos paralelos. El análisis se realizó en 5,050 pacientes con IC, que contaran con los siguientes criterios de inclusión: FE <45%, NYHA II-IV, péptido natriurético cerebral (BNP) > 300 pg/ml en ritmo sinusal, o >500 pg/ml en fibrilación auricular (FA), NT-proBNP > 1000 pg/ml en ritmo sinusal, o > 1600 pg/ml en fibrilación auricular (FA), además, que hayan sido ingresados por IC en los últimos 6 meses anteriores al estudio, o que les hubieran administrado diuréticos intravenosos por IC en los últimos 3 meses, y finalmente, que tuvieran una presión arterial sistólica >100 mmHg sin tratamiento intravenoso 24 h previas. ¹

Dicha población utilizada con IC-FEr se encontraba en tratamiento basal óptimo de IC, el 93% bajo betabloqueantes, el 73% con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II, el 69% con antagonistas de la aldosterona, el 14% con sacubitril/valsartán, y el 59% con tratamiento triple, lo anterior permitió conocer el beneficio real del vericiguat añadido en pacientes con el tratamiento estipulado por las guías de práctica clínica. El procedimiento se basó en la administración aleatorizada de pacientes, administrando vericiguat dosis objetivo, 10mg, 1 tableta diaria, o placebo, realizando un seguimiento mediano de 10,8 meses, siendo la variable primaria la combinación de muerte de causa cardiovascular o la primera hospitalización como consecuencia de IC.^{1-3.}

Estudios clínicos que avalan los efectos del vericiguat en pacientes con IC-FER y entidades clínicas añadidas

El uso de vericiguat demostró reducciones significativas en hospitalizaciones por IC tal como lo demostró el estudio VICTORIA y en la variable combinada de muerte por cualquier causa u hospitalización por IC, aunque, por otro lado, no se lograron diferencias importantes en relación con la mortalidad cardiovascular.²

La rehospitalización o la muerte, son dos complicaciones frecuentes en pacientes que han tenido una hospitalización previa por IC. El vericiguat ha demostrado un efecto benéfico en este grupo de pacientes, siendo su beneficio directamente proporcional al tiempo desde la hospitalización por IC, es decir, a mayor tiempo posthospitalización, mayor beneficio otorgado por el fármaco.

En función de un marcador importante como lo es el NTproBNP, se observó una mejoría significativa gracias al uso de vericiguat. Si bien el beneficio no fue importante en pacientes con niveles de péptido natriurético muy elevados (una población dentro del estudio muy reducida), en pacientes con niveles de NT-proBNP <8.000 pg/ml (86% de la población del VICTORIA) y <4.000 pg/ml (65% de la población del VICTORIA) se logró demostrar un efecto positivo importante en relación al placebo.^{1,3}

En situación basal, el 35.7% (n=1,719) de la población del VICTORIA tenía anemia, definiendo este concepto dentro del estudio como hemoglobina < 13,0 g/dl en varones y < 12,0 g/dl en mujeres. Es cierto que durante las primeras semanas tras la administración de vericiguat hubo un pequeño descenso de las concentraciones de hemoglobina, sin embargo, después de la semana 16 se demostró la ausencia de dicha alteración en los valores de hemoglobina. Se logró concluir que los valores de hemoglobina no reducen el beneficio del vericiguat, ni su eficacia.¹⁻³

Por otro lado, el beneficio aportado por el vericiguat e independiente al tratamiento base de IC (inhibidores del sistema renina-angiotensina, sacubitril-valsartán, bloqueadores beta, antagonistas de la aldosterona, tratamiento triple), por lo que se concluye que este fármaco siempre aportará un beneficio sin importar la terapia base, por lo que se puede añadir cuando el médico lo desee.¹

Una entidad clínica frecuente en pacientes con IC-FER es la insuficiencia renal, lo que genera una limitación en el uso de ciertos fármacos y por consiguiente un peor pronóstico a largo plazo.

Este ensayo clínico analizó pacientes con una tasa de filtrado glomerular de hasta 15 ml/min/1.73m. VICTORIA logró poner en evidencia que el beneficio del vericiguat es independiente de la función renal, e incluso del empeoramiento de la función renal.¹

Finalmente, una de las arritmias que se presenta frecuentemente en pacientes con IC-FEr es la fibrilación auricular (FA), generando un peor pronóstico. El beneficio aportado por el vericiguat fue independiente a la presencia previa de FA o a su aparición durante el seguimiento. Durante el estudio, el 47% de la población presentaba antecedentes de FA, entidad que los condiciona a un mayor riesgo de muerte cardiovascular en comparación a la población que no la presentaba.¹

El vericiguat demostró ser un fármaco bien tolerado, el 89.2% de la población estudiada logró llegar a la dosis objetivo de 10mg. Su implementación en la práctica médica es segura, pues existe bajo riesgo de efectos secundarios, los cuales se muestran en la tabla anterior. Tanto en pacientes con vericiguat como en pacientes con placebo, uno de los efectos adversos más importantes fue la ligera disminución de la presión arterial sistólica al inicio del tratamiento, sin embargo, estas cifras volvieron a su valor basal. Por otro lado, como se había mencionado anteriormente, existió un cambio en los valores de hemoglobina en las primeras 16 semanas.^{1,3,7,14.}

Otro ensayo clínico importante es el estudio SOCRATES, el cual consistió en 2 ensayos clínicos de fase II: SOCRATES-REDUCED y SOCRATES PRESERVED, el primero para pacientes con FE reducida, <45%, y el segundo, para pacientes con FE >45%. Este par de ensayos fueron aleatorizados, a doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo, en pacientes de Europa, Norteamérica y Asia. El objetivo principal era encontrar la dosis optima de vericiguat, siendo la variable primaria del estudio los cambios en la concentración de la fracción aminoterminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). Análisis secundarios de SOCRATES reportaron que, a mayor dosis, mayor reducción de NT-proBNP, se observaron menores tasas de muerte y hospitalización por IC, y se comprobó un efecto benéfico del vericiguat ante el estado inflamatorio y eventos clínicos dependientes de la dosis, obteniendo un efecto máximo con vericiguat 10mg.^{1, 6, 8.}

CONCLUSIONES

El Vericiguat constituye una nueva era en el tratamiento de la Insuficiencia cardíaca, mediante la modulación de segundos mensajeros como lo es el GMPc soluble.



Los estudios realizados hasta el momento ponen en evidencia los efectos benéficos del vericiguat en pacientes sintomáticos con IC-FEr, una población de alto riesgo con comorbilidades y otras patologías asociadas. Se demostró que la incorporación del fármaco al tratamiento médico de base puede brindar beneficios agregados, además de tener un margen de seguridad importante.

Uno de los principales inconvenientes de la salud pública es el recurso económico, por lo que la inclusión de un fármaco tan efectivo como el vericiguat, puede reducir las hospitalizaciones de pacientes por IC, y con ello generar una reducción importante de gastos asociados.

El estudio VICTORIA expuso resultados importantes, consistentes y positivos, mostrando que la adición de vericiguat al tratamiento médico estándar de la insuficiencia cardíaca ofrece beneficios adicionales en los distintos subgrupos de pacientes evaluados.

Recientemente se han publicado diversos ensayos clínicos en relación al tratamiento de la IC-FEr, tal como DAPA HF (dapagliflozina), EMPEROR-REDUCED (empagliflozina), PARADIGM-HF (sacubitril-valsartán), etc. Es importante mencionar que no es ideal realizar comparaciones con los ensayos mencionados, puesto que hay diferencias significativas en cuanto al intervalo de seguimiento y a los criterios de inclusión, concretamente en los valores de FE, filtrado glomerular, y péptido natriurético, aunado a que los pacientes del estudio VICTORIA presentaban ser un grupo de mayor riesgo, mayor edad y mayores niveles de péptidos natriuréticos. Lo anterior provoca que los pacientes tengan contextos clínicos diferentes, por lo tanto, diferencias esenciales en los resultados.

Los resultados aportados por el estudio SOCRATES, también podrían modificar el futuro de la terapia farmacológica de la IC-FEr, ya que se reportó que a mayor dosis de vericiguat, mayor reducción de NT-proBNP, redujo la tasa de hospitalización por IC y de mortalidad cardiovascular, y generó un ascenso discreto, pero importante de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Finalmente, estos estudios en curso suponen un gran potencial que definitivamente en un futuro a corto plazo, se usarán como evidencia científica para su uso, y para la mejoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Anguita Sánchez, M., Comín Colet, J., Manzano L., Zamorano LM., González Juanatey JR. (2022). Vericiguat: Resultados del estudio VICTORIA. Elsevier España.



<https://www.revespcardiol.org/es-vericiguat-resultados-del-estudio-victoria-articulo-S1131358722000036>

- 2- Armstrong, P. W., Pieske, B., Anstrom, K. J., Ezekowitz, J., Hernandez, A. F., Butler, J., Lam, C. S. P., Ponikowski, P., Voors, A. A., Jia, G., McNulty, S. E., Patel, M. J., Roessig, L., Koglin, J., & O'Connor, C. M. (2020). Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 382(20), 1883–1893. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
- 3- Armstrong, P. W., Roessig, L., Patel, M. J., Anstrom, K. J., Butler, J., Voors, A. A., Lam, C. S. P., Ponikowski, P., Temple, T., Pieske, B., Ezekowitz, J., Hernandez, A. F., Koglin, J., & O'Connor, C. M. (2018). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: The victoria trial. *JACC. Heart Failure*, 6(2), 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.013>
- 4- Boettcher, M., Thomas, D., Mueck, W., Loewen, S., Arens, E., Yoshikawa, K., & Becker, C. (2021). Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: Results from six phase I studies in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(4), 527–537. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03023-7>
- 5- D. Rodríguez Puyol, F. R.-V. (2001). Guanilato ciclasas: Procesos fisiológicos mediados por GMPc. *Nefrología*, 21(3), 233–239. <http://revistanefrologia.com/es-guanilato-ciclasas-procesos-fisiologicos-mediados-articulo-X0211699501013502>
- 6- Dr. Nicolas Manito. (2015, November 10). Resultados del estudio SOCRATES REDUCED en el Congreso AHA 2015. Sociedad Española de Cardiología. [https://secardiologia.es/blog/rec/7333-el-beneficio-de-los-estimuladores-de-la-guanilatociclasa-soluble-en-pacientes-con-empeoramiento-clinico-de-la-insuficiencia-cardiaca-podria-depender-de-la-dosis-utilizada-resultados-del-estudio-socrates-reduced-en-el-congreso-de-la-aha-2015#:~:text=El%20programa%20SOCRATES%20\(Soluble%20guanylate,placebo%2C%20doble%20ciego%20y%20multic%20centricos.](https://secardiologia.es/blog/rec/7333-el-beneficio-de-los-estimuladores-de-la-guanilatociclasa-soluble-en-pacientes-con-empeoramiento-clinico-de-la-insuficiencia-cardiaca-podria-depender-de-la-dosis-utilizada-resultados-del-estudio-socrates-reduced-en-el-congreso-de-la-aha-2015#:~:text=El%20programa%20SOCRATES%20(Soluble%20guanylate,placebo%2C%20doble%20ciego%20y%20multic%20centricos.)
- 7- European Medicines Agency (2021). Ficha técnica de vericiguat. Primera publicación 27-7-2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verquvo-epar-publicassessment-report_en.pdf



y

https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2021/20210716152073/anx_152073_es.pdf

- 8- Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. (2015). Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2469195>
- 9- Hulot, J. S., Trochu, J. N., Donal, E., Galinier, M., Logeart, D., De Groote, P., & Juillière, Y. (2021). Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 22(14), 1847–1855. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1937121>
- 10- Lam, C. S. P., Giczewska, A., Sliwa, K., Edelmann, F., Refsgaard, J., Bocchi, E., Ezekowitz, J. A., Hernandez, A. F., O'Connor, C. M., Roessig, L., Patel, M. J., Pieske, B., Anstrom, K. J., Armstrong, P. W., & VICTORIA Study Group. (2021). Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event: Insights from the victoria trial. *JAMA Cardiology*, 6(6), 706–712. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.6455>
- 11- Markham, A., & Duggan, S. (2021). Vericiguat: First approval. *Drugs*, 81(6), 721–726. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01496-z>
- 12- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. (2021) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
- 13- Ruehs, H., Klein, D., Frei, M., Grevel, J., Austin, R., Becker, C., Roessig, L., Pieske, B., Garmann, D., & Meyer, M. (2021). Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Clinical pharmacokinetics*, 60(11), 1407–1421. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01024-y>
- 14- Trujillo, M. E., Ayalasomayajula, S., Blaustein, R. O., & Gheyas, F. (2023). Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clinical and Translational Science*, 16(12), 2458–2466. <https://doi.org/10.1111/cts.13677>



15- Vyas A., Onteddu N. (2021). Vericiguat. In: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

<https://europepmc.org/article/NBK/nbk574528>

