

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Un novedoso agente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida



Yan C. Duarte Vera^{a,b,d,*}, Silvia V. Cáceres Vinueza^a, Jorge E. Daher Nader^a
y Joffre F. Lara Terán^{c,d}

^a Facultad de Ciencia Médicas de la Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

^b Hospital General Luis Vernaza, Servicio de Cardiología, Guayaquil, Ecuador

^c Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Guayaquil, Ecuador

^d Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, Guayaquil, Ecuador

Recibido el 3 de agosto de 2017; aceptado el 22 de enero de 2018

PALABRAS CLAVE

Nesiritida;
Insuficiencia
cardíaca;
Péptido natriurético
tipo B;
Fracción eyección
reducida;
Ecuador

Resumen

Introducción: Se revisará la evolución del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca (IC) en los últimos 25 años, desde el concepto de tratamiento con vasodilatadores, pasando por el bloqueo o inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la inhibición beta-adrenérgica y su importante contribución en la disminución de la morbimortalidad por IC, el papel de los péptidos natriuréticos y, finalmente, se conocerá uno de los estudios más importantes en el área cardiológica y específicamente en el manejo de la IC, en el cual se demuestra un enfoque modulador de los sistemas neuro humorales que se activan en estos pacientes.

Objetivos: La IC constituye la etapa final de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, con una alta tasa de hospitalización y de morbimortalidad cardiovascular, siendo, por lo tanto, de interés constante la necesidad de encontrar un agente terapéutico innovador que disminuya significativamente estas complicaciones y también que mejore la calidad de vida de los que la presentan.

Metodología: Se realizará una descripción del PARADIGM-HF Clinical Trial, que utilizó un compuesto sacubitrilo/valsartán para el manejo de la IC con un mecanismo modulador diferente del concepto de bloqueador de sistemas deletéreos que se activan cuando un paciente presenta síntomas y signos de IC.

* Autor para correspondencia. Cdla. Kennedy Norte: Avenida Luis Orrantía 110 y Nahim Isaías. Edificio Arco Iris. Planta baja, Guayaquil, Ecuador. C. Postal EV090112. Teléfono: +593-42344568-59342684308-593-996019294.

Correo electrónico: yancarlos.duartevera@yahoo.es (Y.C. Duarte Vera).

Conclusiones: La muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por IC (el punto final primario) se produjo en 914 pacientes (21.8%) en el grupo sacubitrilo/valsartán y 1,117 pacientes (26.5%) en el grupo de enalapril (razón de riesgo en el grupo sacubitrilo/valsartán, 0.80; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.73 a 0.87; $p < 0.001$ [exacta $p = 4.0 \times 10^{-7}$]). De los pacientes que recibieron sacubitrilo/valsartán, 537 (12.8%) fueron hospitalizados por IC, en comparación con los 658 pacientes (15.6%) que recibieron enalapril (razón de riesgo, 0.79; IC del 95%, 0.71 a 0.89; $p < 0.001$). Un total de 711 pacientes (17.0%) en el grupo sacubitrilo/valsartán y 835 pacientes (19.8%) en el grupo de enalapril murió (razón de riesgo de muerte por cualquier causa, 0.84; IC del 95%, 0.76 a la 0.93; $p < 0.001$).

© 2018 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Nesiritide;
Heart failure;
Type B-natriuretic
peptide;
Reduced ejection
fraction;
Ecuador

A novel agent in the treatment of heart failure with depressed systolic function

Abstract

Introduction: A review is presented on the evolution of the pharmacological treatment of heart failure (HF) in the last 25 years, from the concept of treatment with vasodilators to the blocking or inhibition of the renin angiotensin aldosterone system. Beta-adrenergic inhibition and its important contribution in the reduction of morbidity and mortality due to HF will be discussed along with the role of the natriuretic peptides. One of the most important studies in the cardiology area, and specifically in the management of HF, is presented, in which an approach is demonstrated of the modulator of the neurohumoral systems that are activated in these patients.

Objectives: HF is the final stage of most cardiovascular diseases, and has a high rate of hospital admission, as well as cardiovascular morbidity and mortality. Therefore, there is constant interest in the need to find an innovative therapeutic agent that significantly reduces these complications and that improves the quality of life of those who suffer from it.

Methods: A description will be presented of the PARADIGM-HF Clinical Trial using a sacubitril/valsartán compound for the management of HF with a modulating mechanism different from the concept of a deleterious system blocker that is activated when a patient has symptoms and signs of heart failure.

Conclusions: Death due to cardiovascular causes, or hospital admission due to heart failure (the primary endpoint) occurred in 914 patients (21.8%) in the Sacubitril / valsartán group, and 1117 patients (26.5%) in the enalapril group (risk ratio in the sacubitril / valsartán group, 0.80, with a 95% confidence interval [CI]: 0.73 to 0.87, $P < 0.001$ [exact $P = 4.0 \times 10^{-7}$]). Of the patients receiving sacubitril / valsartán, 537 (12.8%) were hospitalised due to heart failure, compared with 658 patients (15.6%) receiving enalapril (hazard ratio 0.79, 95% CI: 0.71 to 0.89, $P < .001$). A total of 711 patients (17.0%) in the sacubitril / valsartán group, and 835 patients (19.8%) in the enalapril group, died (all-cause death rate, 0.84, 95% CI: 0.76 to 0.93, $P < .001$).

© 2018 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome complejo que resulta de una alteración en la función, la estructura del llenado ventricular y la fracción de eyección (FE), pudiendo esta última ser conservada ($> 50\%$ FE%), intermedia (40-50% FE%) o reducida $< 40\%$ FE%, según la nueva clasificación¹. En el último año, la IC es uno de los síndromes cardiovasculares que más interés ha despertado debido a su elevada y creciente prevalencia, los altos índices de hospitalización, invalidez y mortalidad, y a los enormes costos que ocasiona al sistema de salud. Todo esto asociado al escaso acceso a la atención de salud por parte de amplios sectores de la población, lo cual hace esperar un crecimiento epidémico de la IC.

Las manifestaciones cardinales son: disnea, fatiga, intolerancia al ejercicio, retención de líquidos, congestión pulmonar y esplenica o edema periférico. Los factores de riesgo para el desarrollo de la IC son la hipertensión arterial (HTA), que es el factor de riesgo modificable más importante; se considera que el 25% de los norteamericanos son hipertensos y si los pacientes son bien tratados y controlados sus niveles de presión arterial su riesgo de IC se reduce en un 50%². La obesidad es otro factor conocido de riesgo independiente de IC³, que ha alcanzado proporciones epidémicas. El síndrome metabólico (SM), cuya base de su fisiopatología es la resistencia a la insulina, es un importante factor de riesgo para el desarrollo de IC y, como sabemos, constituye el componente fundamental del SM y la diabetes. La enfermedad arterioesclerótica, causante de los síndromes

coronarios agudos junto con la HTA, es la enfermedad que explica el 70% de los casos de IC crónica (ICC).

En lo referente a su clasificación, tomaremos en cuenta la Clasificación Funcional de la New York Heart Association (NYHA), que establece 4 categorías con base en cómo la IC afecta a la actividad física del paciente. La clasificación funcional tiene un importante valor pronóstico y se utiliza como criterio decisivo en la elección de determinadas intervenciones terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas. La evaluación periódica de la clase funcional permite seguir la evolución y la respuesta al tratamiento⁴. La Clasificación de la American College of Cardiology/American Heart Association describe distintos grados de IC basados en cambios estructurales y síntomas. El estadio A, en el que no hay aún síntomas ni se conoce cardiopatía estructural ni funcional, nos permite dirigir nuestro esfuerzo hacia la prevención de la IC en pacientes de riesgo, como diabéticos o hipertensos⁴ (tabla 1).

Manejo histórico de la insuficiencia cardiaca

La historia del manejo de la IC comienza con el estudio V-HeFT; con la etapa del tratamiento con fármacos vasodilatadores, como fueron la hidralazina más dinitrato de isosorbida, en comparación con placebo o prazosina, la mortalidad se veía reducida. La explicación más probable para la supervivencia prolongada en el régimen vasodilatador eficaz es que estos fármacos tienden a aumentar la FE ventricular izquierda⁵⁻⁷. Poco después, la participación de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con la utilización de enalapril estableció que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) con enalapril redujo la mortalidad global en un 16 a un 40%⁸ y demostró que enalapril fue superior a la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida. Para ese tiempo, la adición de enalapril a la terapia convencional en pacientes con IC congestiva severa pudo reducir la mortalidad y mejorar los síntomas, estableciéndose que la disminución de la mortalidad se debe a una reducción de la muerte por la progresión de la IC; no se observó diferencia en la incidencia de muerte súbita cardiaca⁸. El ensayo SOLVD-Tratamiento 1991⁹ mostró que el beneficio de enalapril en la reducción de la tasa de hospitalizaciones por IC se extendía a pacientes asintomáticos con FE reducida. Estos estudios de referencia marcaron el comienzo de la era de la inhibición de la ECA, que ha sido la pieza central de la terapéutica de la IC durante 25 años. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina se presentan posteriormente a los inhibidores de la ECA (IECA), con un mecanismo de acción diferente, interfiriendo la acción de la angiotensina a nivel de receptor tipo 1. El ensayo¹⁰ demostró que el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) no es superior al tratamiento con IECA, reservándose solo para pacientes que no pueden tomar IECA debido a la tos o angioedema¹¹.

Posteriormente, surgió el bloqueo adrenérgico como alternativa terapéutica, inaceptable unos años antes por considerarla contradictoria en relación con que los betabloqueantes sean útiles en el manejo de la IC. Sin embargo, la evidencia de un beneficio en la reducción de la mortalidad surgió con la utilización de betabloqueantes de nueva generación, como son el bisoprolol, el carvedilol y el metoprolol

de liberación sostenida. El estudio CIBIS-I en pacientes con IC clase III-IV NYHA demostró que un aumento progresivo de la dosis de betabloqueantes en la IC grave confiere beneficio funcional; este fue mayor para aquellos con miocardiopatía no isquémica; la mortalidad entre los grupos no alcanzó significación estadística y no se observó diferencia significativa en la tasa de mortalidad súbita¹².

En el estudio CIBIS-II, que incluyó a 2,647 pacientes sintomáticos en clase NYHA III o IV, con ventrículo izquierdo con FE del 35% o menos, la terapia estándar tomando bisoprolol en dosis tituladas, incrementadas desde 1.25 mg a 10 mg como objetivo, se suspendió prematuramente, después del segundo análisis intermedio, porque bisoprolol mostró un beneficio significativo de la mortalidad. Todas las causas de mortalidad fueron significativamente menores con bisoprolol que con el placebo; en las muertes hubo una reducción de riesgo relativo (RRR) del 34%. Hubo significativamente menos muertes súbitas entre los pacientes tratados con bisoprolol que en los tratados con placebo, con una RRR del 44%. Dicha reducción fue independiente de la gravedad o la causa de la IC¹³.

En el estudio CIBIS-III, en pacientes con ICC, un betabloqueador se añadió generalmente a un régimen que contenía un IECA. Se desconocía la utilidad de la intervención inicial con un betabloqueante antes de la utilización de un IECA, de tal manera que este fue el propósito de este estudio. Las 2 estrategias se compararon a ciegas con respecto al punto final primario combinado de todas las causas de mortalidad u hospitalización por falla cardiaca y con respecto a cada uno de estos componentes de punto final individual el tratamiento bisoprolol-primero no fue inferior al tratamiento enalapril-primero. Los resultados indican que puede ser tan seguro y eficaz para iniciar el tratamiento para ICC con bisoprolol o con enalapril¹⁴.

Con relación al carvedilol en la IC, agentes betabloqueantes mejoran el estado funcional y reducen la morbilidad en IC leve a moderada, pero no se sabe si producen tales beneficios en la IC grave. En este estudio, carvedilol reduce el riesgo combinado de muerte u hospitalización por una razón cardiovascular en un 27% y el riesgo combinado de muerte u hospitalización por IC en un 31%. Este ensayo concluye que en pacientes euolémicos con síntomas en reposo o en un esfuerzo mínimo la adición de carvedilol a la terapia convencional aminora la gravedad de la IC y reduce el riesgo de deterioro clínico, la hospitalización y otros eventos clínicos adversos graves¹⁵.

Respecto al metoprolol de liberación prolongada, con la información del MERIT-HF Study Group, un número de 3,991 pacientes con ICC, NYHA clase funcional II a IV y una FE del 40% o menos con tratamiento óptimo, fueron aleatorizados a recibir succinato de metoprolol 25 mg una vez por día (clase NYHA II) o 12.5 mg una vez por día (clase NYHA III o IC); se valoraron durante 6 a 8 semanas hasta una dosis diana de 200 mg una vez por día. La mortalidad total, las hospitalizaciones o el empeoramiento por IC se redujo en un 31%; tuvo, además, efectos beneficiosos sobre el bienestar del paciente¹⁶.

Otro cambio de paradigma fue la utilidad del bloqueo mineralocorticoide en pacientes con IC. La espironolactona, un antagonista del receptor de mineralocorticoides, a una dosis de 25 mg al día, produjo una reducción del 30% en la mortalidad; esta se atribuyó a un menor riesgo tanto de

Tabla 1 Clasificación de la IC según la gravedad (ACC/AHA, NYHA)⁵

	ACC/AHA		NYHA
Estadio A	Pacientes asintomáticos con alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca, sin anomalía estructural o funcional identificada	Clase I	Pacientes sin limitación de la actividad física normal
Estadio B	Pacientes asintomáticos con enfermedad cardiaca estructural claramente relacionada con insuficiencia cardiaca	Clase II	Pacientes con ligera limitación de la actividad física
Estadio C	Pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente	Clase III	Pacientes con acusada limitación de la actividad física; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas
Estadio D	Pacientes con enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo	Clase IV	Pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca en reposo

Adaptado por el Dr. Y. Duarte.

Fuente: McMurray et al.⁴.

muerte por IC progresiva y como de muerte súbita por causas cardiacas en los pacientes que ya recibían un IECA y un diurético de asa. El ensayo RALES concluye que el bloqueo de los receptores de aldosterona por la espironolactona, además de la terapia estándar, reduce sustancialmente el riesgo de morbimortalidad en los pacientes con IC grave¹⁷.

En el estudio EMPHASIS-HF se incluyó a 2,737 pacientes con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo (FE inferior al 35%) y en clase funcional II de la NYHA, a los que se administró eplerenona (50 mg al día) o placebo, además del tratamiento recomendado convencional. Se analizó un objetivo combinado compuesto de muerte de causa cardiovascular o ingreso por IC, presentando una reducción del 37% a favor de eplerenona¹⁸.

El Grupo de Investigación de la Digital consideraba que la digoxina es uno de los fármacos más comúnmente prescritos para el tratamiento de la IC, pero existía una incertidumbre acerca de su eficacia y seguridad a largo plazo¹⁹⁻²¹. Por otro lado, se cuestiona la prescripción rutinaria de digoxina para el tratamiento de la IC, particularmente en pacientes con ritmo sinusal. El estudio DIG dio la respuesta a estos interrogantes: la digoxina no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad global en pacientes que reciben diuréticos e IECA, pero sí en reducir el número de hospitalizaciones y el resultado combinado de muerte u hospitalización atribuible al empeoramiento de la IC. En la práctica clínica, el tratamiento con digoxina puede afectar a la frecuencia de hospitalización pero no la supervivencia²².

Los diuréticos constituyen una de las piedras angulares del tratamiento de la IC; son posiblemente los que consiguen un más rápido y eficaz alivio de los síntomas. Los diuréticos de asa (furosemida, ácido etacrínico, bumetanida y torasemida) constituyen la base del tratamiento diurético en la IC, dando lugar a una natriuresis y diuresis intensas. Como mensaje en este punto, podemos decir que, para evitar efectos adversos, deben mantenerse unas normas básicas

que incluyen el empleo de las dosis más bajas que consigan mantener al paciente libre de edema, el control periódico de la función renal y los electrolitos séricos, y la utilización amplia de asociaciones entre diuréticos potentes (de asa) y antialdosterónicos²³.

Después de revisar estos estudios, podemos concluir que los fármacos para el manejo de la IC han supuesto un avance considerable en muy pocos años; sabemos que no podemos curar a los pacientes con IC, en el mejor de los casos somos capaces únicamente de retardar su evolución, las complicaciones, la mortalidad y las hospitalizaciones por el deterioro de la función cardiaca, causa esta última de una elevada morbimortalidad cardiovascular.

Un novedoso agente en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

En los últimos 15 años, han sido numerosos los intentos para hallar una nueva alternativa farmacológica, pero al final resultaron fallidos. Solo las terapias que inducen un bloqueo neuro-hormonal, como los IECA, los bloqueadores del receptor de la angiotensina II, el bloqueo de la aldosterona y los betabloqueantes, redujeron la mortalidad (fig. 1). Este conocimiento ha sido el elemento central en los últimos 25 años en el manejo de los pacientes con falla cardiaca. Ahora nos hacemos una pregunta... ¿Es factible, mediante una intervención farmacológica, bloquear simultáneamente el SRAA y elevar el nivel de las hormonas natriuréticas? Considerando que los péptidos natriuréticos (PN) tienen propiedades vasodilatadoras, van a facilitar la excreción de sodio y, lo más probable, es que tenga efectos en la remodelación cardiaca y vascular, la respuesta es sí.

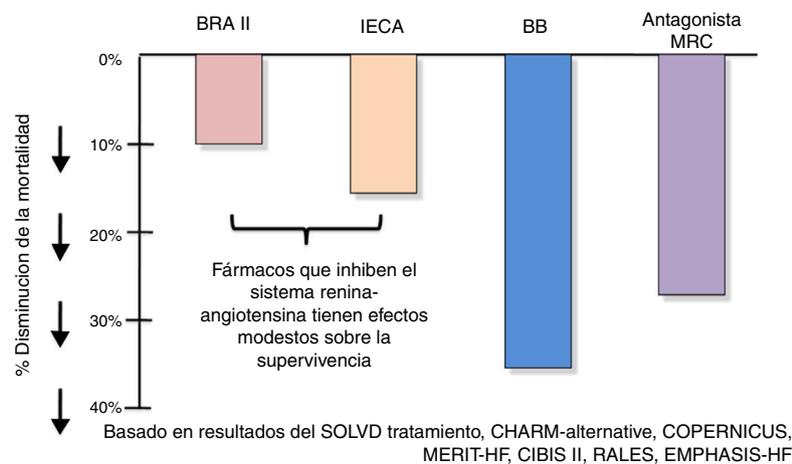


Figura 1 Medicamentos que reducen la mortalidad en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Fuente: SOLVD tratamiento, CHARM-Alternative, COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II, RALES y EMPHASIS-HF.

Péptidos natriuréticos

Los PN son los componentes principales de un eje cardiorrenal que actúa en situaciones clínicas de reducción de la tolerancia hemodinámica cardiaca mediante la regulación de la homeostasis del sodio, la presión arterial y la función vascular. Conocemos también que los PN son una herramienta de laboratorio útil en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con IC. Los PN son una familia de hormonas vasoactivas; se han descrito 4 tipos de PN, denominados de A, B, C y D. Estos péptidos están codificados por genes distintos, tienen distribución tisular y regulaciones específicas (tabla 2)²⁴.

El PN auricular (ANP) se produce principalmente en las aurículas cardiacas. Son estimulados directamente su secreción por múltiples hormonas y neurotransmisores, como la endotelina, la vasopresina y las catecolaminas. El estímulo principal para su producción es el aumento de la tensión de la pared auricular secundario al aumento del volumen intravascular²⁵.

El PN cerebral (BNP) se extrajo originalmente del cerebro porcino. También está presente en el cerebro humano; su concentración es sustancialmente superior en los ventrículos cardiacos y son la distensión y la tensión de la pared ventricular las que estimulan su producción. El pro-BNP contiene 108 aminoácidos y de su procesamiento resulta un fragmento glicosilado maduro de 32 aminoácidos y un fragmento aminoterminal²⁶.

En el PN tipo C (CNP) se han identificado 2 moléculas del CNP in vivo, de 22 y de 53 aminoácidos de tamaño; el péptido de 22 aminoácidos es más potente comparado con el CNP de mayor tamaño. Su localización predomina en el sistema nervioso central, la adenohipofisis, el riñón y las células endoteliales. Los efectos fisiológicos del CNP son distintos de los del ANP y el BNP. Siendo una hormona circulante, esta actúa principalmente a nivel autocrino y paracrino. Con pocos efectos natriuréticos, pero son hormonas vasodilatadoras e inhiben la proliferación celular vascular²⁷.

El PN D está compuesto por 38 aminoácidos. También tiene efectos cardiorrenales y, al parecer, tiene más

resistencia a la degradación por el sistema de las endopeptidasa neutra (EPN)²⁸.

Se han descrito 3 receptores: A, B y C (fig. 2); los receptores A y B dependen de la activación del guanil monofosfato cíclico, comparten aproximadamente un 40% de homología estructural del dominio de la unión extracelular, por esto el receptor tipo A puede reconocer como ligando tanto al ANP (con mayor afinidad) como al BNP. El receptor tipo A es el más abundante en los grandes vasos, mientras que el receptor tipo B predomina en el cerebro. Ambos se encuentran en los riñones y las glándulas adrenales²⁹.

Péptidos natriuréticos como biomarcadores

Biológicamente, los péptidos, especialmente el BNP o ventricular, se han convertido en un poderoso, sensible y específico biomarcador para el diagnóstico, la estratificación y la selección de la estrategia terapéutica de diversas condiciones clínicas, fundamentalmente en las asociadas al síndrome clínico de IC^{30,31}. Existe un inicio en los PN que se conoce como *pre-pro-BNP*; este se divide en 2 elementos: el metabolito activo pro-BNP y su porción biológica inactiva, llamada *neurotransmisor propéptido natriurético cerebral* (NT-proBNP). Estos elementos actualmente se consideran biomarcadores específicos con gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes con IC. Por ejemplo, en pacientes hipertensos, sin evidencias de disfunción sistólica, un NT-proBNP por encima de 119 pg/ml tuvo una sensibilidad del 87% y una especificidad del 100% para predecir una elevación de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo³². Latini realiza un estudio en pacientes con ICC en donde se evalúa el valor pronóstico de diversas neurohormonas, como el BNP, la norepinefrina, la actividad de renina plasmática, la aldosterona y la endotelina y, de todas ellas, en el análisis multivariado el BNP fue el mejor predictor de mortalidad y de morbimortalidad cardiovascular, con un valor por encima de 97 pg/ml³³. Perna et al. demostraron que había más de 5 veces la probabilidad de rehospitalizaciones en pacientes con IC descompensada

Tabla 2 Péptidos natriuréticos

Juega un papel importante en la homeostasis	Tres principales componentes: 1. Péptido natriurético auricular 2. Péptido natriurético cerebral 3. Péptido natriurético tipo C	Causa natriuresis y diuresis, funciona en contra del sistema renina-angiotensina	Los péptidos natriuréticos son secretados una vez que el corazón ya no puede aumentar el volumen sistólico en respuesta a un aumento de la precarga (ley de Frank-Starling)	Péptido natriurético cerebral < 100 pg/ml Valores normales Péptido natriurético cerebral > 400 pg/ml en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda NT-proBNP > 900 pg/ml
---	--	--	---	---

Fuente: autoría propia.

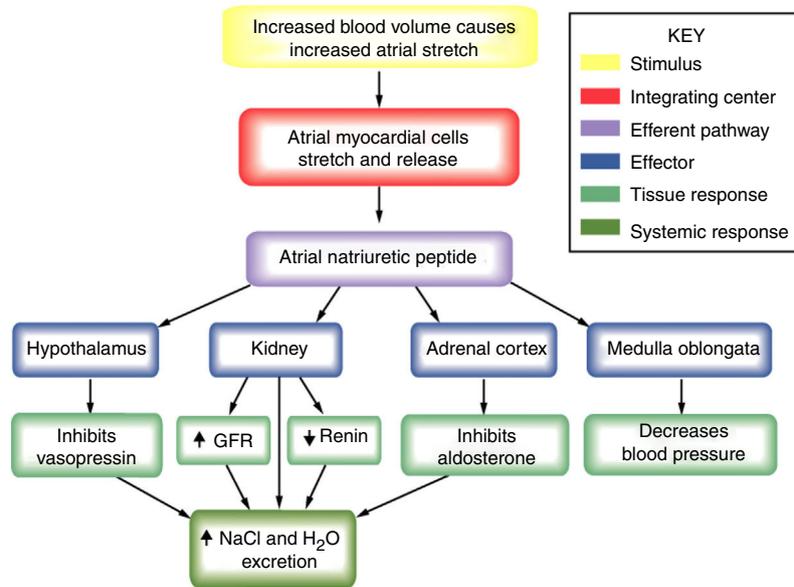


Figura 2 Acciones de los péptidos natriuréticos.

Fuente: Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica 2007. Autor del contenido y actividades: Dr. Luis Fernando Pacheco B. Administrador web: Ing. Arlyne Solano G.

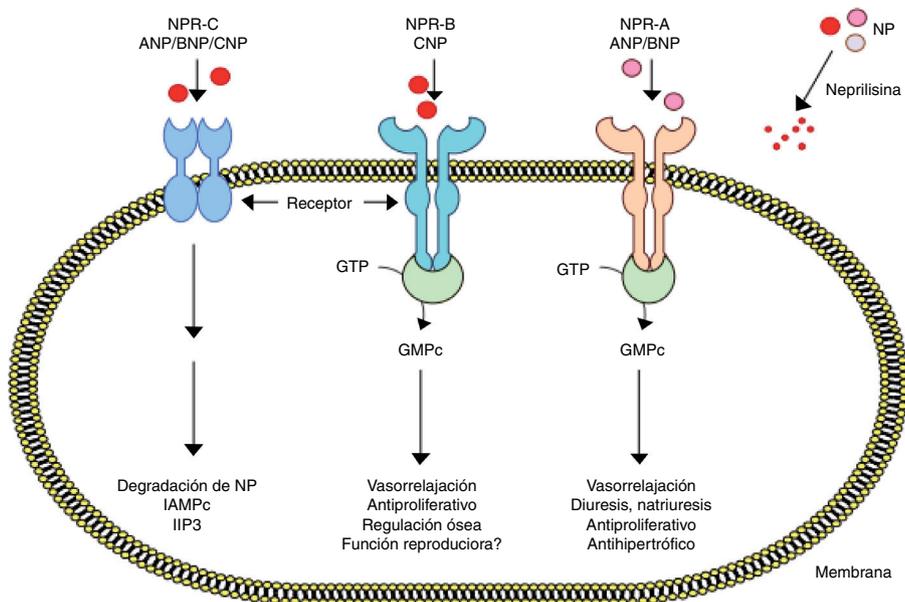


Figura 3 Señalización celular de los péptidos natriuréticos.

Fuente: Manzur et al.³⁷.

cuando el valor del NT-proBNP se encontraba por encima de 3,700 pg/ml en el momento de la admisión.

Endopeptidasa neutra: la neprilisina

La neprilisina (EPN) es una metaloproteinasas integral de membrana tipo 2 dependiente del cinc que hidroliza los PN en el residuo hidrofóbico amino-terminal. La EPN es ubicua, se encuentra en el riñón, el cerebro, el pulmón, las células endoteliales, el músculo liso vascular, los cardiomiocitos, los fibroblastos, los adipocitos y los neutrófilos. Los niveles más altos se encuentran en el túbulo renal proximal³⁴. La neprilisina degrada los PN además de la bradisinina y la adrenomodulina. La inactivación de la neprilisina resulta en el aumento de los niveles de estas sustancias que limitan la sobreactivación neurohumoral, la retención del sodio y el remodelamiento maladaptativo.

Inhibición dual de la neprilisina y el receptor de angiotensina II: nueva estrategia

LCZ696 es el primer fármaco desarrollado como inhibidor de la neprilisina y de los receptores de angiotensina. Es una formulación farmacológica que en una única molécula incorpora 2 principios activos: valsartán (que bloquea el receptor de la angiotensina II) y sacubitrilo (que inhibe la neprilisina), aumentando un 40% su biodisponibilidad en comparación con su administración sola.

El aumento de la concentración de los PN a través de la inhibición de la neprilisina representa un enfoque terapéutico que tiene el potencial de conferir protección cardiaca, renal y vascular, pero para que su efecto sea contundente deberá bloquearse simultáneamente el SRAA, no con un IECA —debido a la potencial desventaja de que, al unirlo con una endopeptidasa, aumenta la posibilidad de edema angioneurótico—, que puede ser en algunos casos fatal. Se tiene experiencia con esta combinación en el OVERTURE Trial, que comparó omapatrilat y enalapril en pacientes con ICC con clase II a IV de la NYHA. El omapatrilat reduce el riesgo de muerte y hospitalización en la ICC, pero no fue más eficaz que la inhibición de la ECA en monoterapia para reducir el riesgo de un evento clínico primario. Debido a

que el angioedema es probablemente un efecto secundario de clase de los inhibidores de la vasopectidasa, la mayor incidencia de esta complicación potencialmente mortal con el omapatrilat probablemente ha detenido el desarrollo de esta nueva clase de agentes³⁵.

En el año 2004 se publica el estudio Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE), que incluyó a más de 25,000 pacientes hipertensos en 3,300 centros de atención de 12 países, los mismos que se aleatorizaron a una dosis de 40 mg de enalapril y 80 mg de omapatrilat. Luego de 8 semanas de tratamiento, omapatrilat redujo la presión arterial sistólica 3.6 mmHg más que enalapril y la necesidad de adicionar medicamentos antihipertensivos: 27% vs. 19% a 24 semanas; sin embargo, el efecto adverso angioedema fue 3 veces mayor con omapatrilat y, como consecuencia de ello, el desarrollo y la investigación de este fármaco fueron definitivamente cancelados³⁶.

La inhibición de la ECA reduce los niveles de angiotensina II circulante y tisular, y aumenta los niveles de bradisinina; y la inhibición de la neprilisina aumenta los niveles circulantes de PN, en consecuencia, aumenta la excreción de sodio y agua renal, disminuye el daño tisular y se produce vasodilatación arterial y descenso de la presión arterial (fig. 3).

Después de más de una década se desarrolla un nuevo concepto: la combinación de INEP y ARA-II, lo que condujo a una nueva clase de fármacos denominados inhibidores de los receptores de angiotensina y neprilisina (ARNi, por sus siglas en inglés) (fig. 4). El sacubitrilo/valsartán, un ARNi, es el primero de esta clase terapéutica y ha mostrado unos resultados mejores que lo esperado en el ensayo PARADIGM-HF³⁸.

Si consideramos en este artículo que el *gold standard* para el manejo de los pacientes con falla cardiaca es la inhibición o el bloqueo del SRAA, tanto por un IECA como por antialdosterónicos, como la espironolactona o la eplerenona, unido al bloqueo betaadrenérgico por los betabloqueantes, surge un novedoso concepto, la participación de los ARNi, cuyo mecanismo de acción es modular; 2 sistemas que están presentes en un paciente con IC: por un lado, inhibir el SRAA por parte de su elemento constitutivo valsartán y, por otro lado, aumentar los niveles de PN al inhibir la neprilisina, degradador biológico natural, por parte del sacubitrilo, produciendo vasodilatación, natriu-

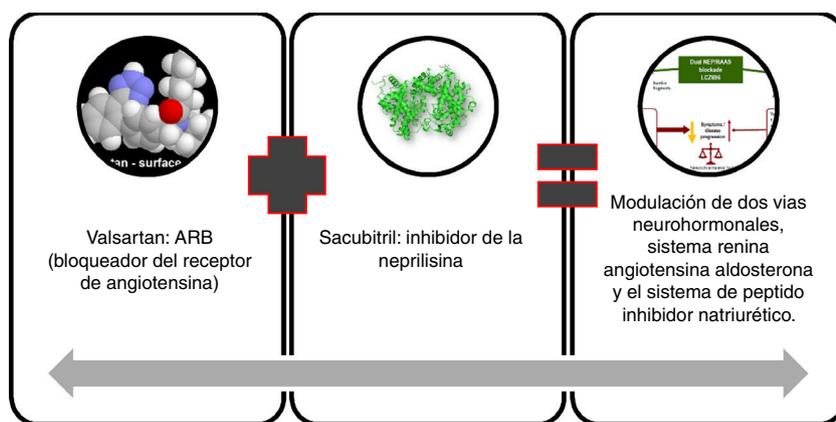


Figura 4 El sacubitrilo/valsartán, un ARNi, es el primero de esta clase terapéutica. Fuente: autoría propia.

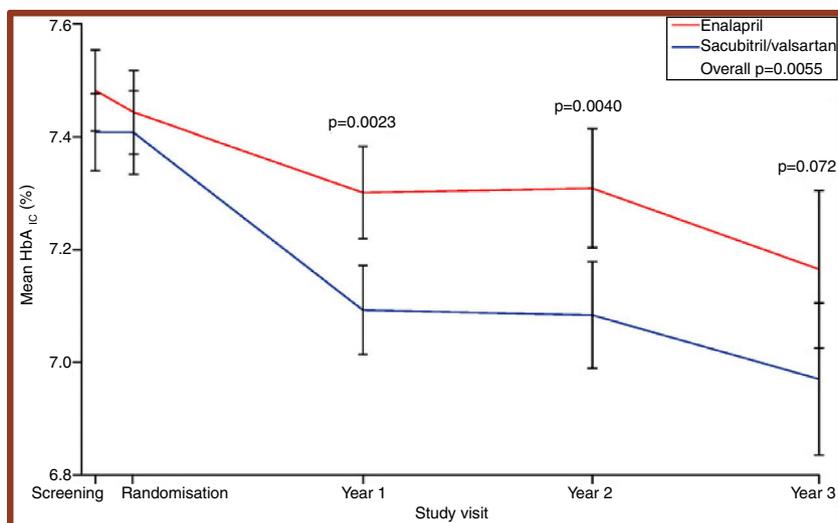


Figura 5 Concentraciones de HbA_{1c} (%) por grupos de tratamiento, en 4 visitas en el PARADIGM-HF Trial. Fuente: Seferovic et al.³⁹.

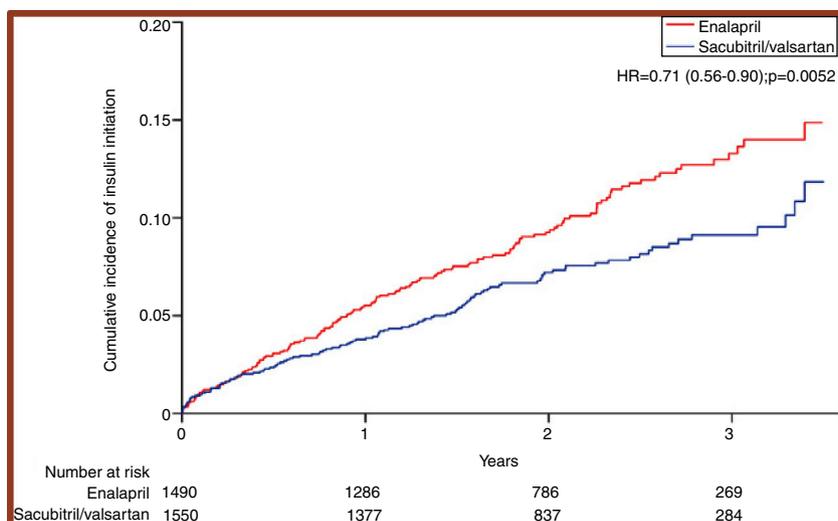


Figura 6 Iniciación de insulino terapia por grupos de tratamiento en 4 visitas en el PARADIGM-HF Trial. Fuente: Seferovic et al.³⁹.

resis, etc. Sin embargo, para confirmar los beneficios del *sacubitrilo/valsartán* en la IC era necesario desarrollar un estudio con objetivos basados en eventos duros y es por ello que se diseñó y desarrolló el estudio Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF), en el que se incluyó aproximadamente a 8,500 pacientes con IC de clases II a IV de NYHA y FE < 40%. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis objetivo de *sacubitrilo/valsartán* de 200 mg cada 12 h o *enalapril* 10 mg cada 12 h, con un seguimiento promedio de 27 meses. Dicho estudio se suspendió prematuramente. El punto final primario combinado de muerte de causa cardiovascular y hospitalizaciones por IC se redujo en un 20% con el inhibidor dual, mientras que la mortalidad total fue un 16% menor y la mortalidad cardiovascular un 20%; el exceso de angioedema con *sacubitrilo/valsartán* no fue significativo y ningún paciente tuvo compromiso de la vía aérea³⁸.

Finalmente, la diabetes es un factor de riesgo independiente para la progresión de la IC. En el artículo publicado recientemente por Seferovic et al.³⁹ se demuestra que, en comparación con *enalapril*, un IECA, el *sacubitrilo/valsartán* mejora la sensibilidad periférica a la insulina en pacientes hipertensos obesos. El objetivo fue investigar el efecto de *sacubitrilo/valsartán* en comparación con *enalapril* en la HbA_{1c} y la hora del inicio de la insulina o fármacos antidiabéticos por vía oral por primera vez en pacientes con diabetes e ICFeR. En su resultado se establece que, durante toda la duración del seguimiento, la disminución de la HbA_{1c} fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron *sacubitrilo/valsartán* en comparación con los que recibieron *enalapril* (fig. 5). Otro de los resultados obtenidos en este estudio fue que la reducción en la iniciación de la insulina fue significativamente menor en el grupo *sacubitrilo/valsartán* (HR 0.69, IC del 95% 0.50-0.97, p = 0.031) (fig. 6). Respecto a los cambios en los triglicéridos y las

Tabla 3 Posibles mecanismos por los que la inhibición de neprilisina podría conducir a la mejora en el control glucémico

Nepililina se expresa en el adipocito. La bradicinina, un sustrato neprililina, puede mejorar la sensibilidad a la insulina y atenuar la lipólisis
Nepililina degrada al GLP-1; este es un neuropéptido de la familia de la incretina, potente, con una vida media muy corta en circulación
Las concentraciones más altas de NT-proBNP se asociaron aun riesgo significativamente menor de diabetes
Monofosfato de guanosa cíclico, que aumenta con la inhibición neprililina, tiene efectos vasodilatadores en el músculo esquelético y facilita la lipólisis
En ratones deficientes de neprililina alimentados con alto contenido de grasa, la mejora del estado glucémico se asoció a elevadas concentraciones activas de GLP-1, reducción de la actividad DPP4 y la mejora la función de células beta
La inhibición del sistema renina-angiotensina también ha mejorado el control glucémico, pero en forma modesta

DPP4: dipeptidil peptidasa-4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1⁴⁰⁻⁴⁵.

concentraciones de colesterol HDL y el IMC de los grupos de tratamiento, en el transcurso de 4 visitas, se documentaron que los niveles de colesterol HDL aumentaron significativamente por 0.77 mg/dl durante el curso del ensayo en pacientes usando sacubitrilo/valsartán. No hubo una diferencia constante en los niveles de triglicéridos durante todo el estudio. El IMC aumentó un promedio de 0.28 kg/m² (IC del 95% 0 14-0 41) en el transcurso de seguimiento en los pacientes asignados al azar a sacubitrilo/valsartán, en comparación con los que recibieron enalapril ($p < 0.001$)³⁹.

Los posibles mecanismos por los que la inhibición de neprililina podría conducir a la mejora en el control glucémico estarían relacionados (tabla 3).

La neprililina se expresa en el adipocito⁴⁰. El GLP-1, un neuropéptido de la familia de la incretina potente con una vida media muy corta en circulación, se degrada parcialmente por neprililina⁴¹. Por otro lado, las concentraciones más altas de NT-proBNP se asociaron a un riesgo significativamente menor de diabetes⁴². Es importante como sustrato de la NPS la bradicinina; esto puede mejorar la sensibilidad a la insulina y atenuar la lipólisis. Uno de los elementos que aumenta por la inhibición de la NPS por parte del sacubitrilo/valsartán, el monofosfato de guanosa cíclico, tiene efectos vasodilatadores en el músculo esquelético y facilita la lipólisis⁴³. En ratones deficientes de neprililina alimentados con alto contenido de grasa, la mejora del estado glucémico se asoció a elevadas concentraciones activas de GLP-1, reducción de la actividad DPP4 y la mejora la función de células beta^{44,45}.

Con esta evidencia contundente frente al enalapril en el estudio PARADIGM-HF, el papel de los ARNi, en este caso su primer elemento, el sacubitrilo/valsartán, debe centrarse en el papel de remplazar al IECA. La inclusión por primera vez de la recomendación de uso del nuevo inhibidor dual de neprililina y los receptores de la angiotensina (sacubitrilo-valsartán) (clase I, nivel de evidencia B) en la Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica es un puntapié bien merecido.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

La Dra. Silvia Caceres y el Dr. Yan Carlos Duarte hemos recibido honorarios por participación como *spikers* y como investigador principal de varios ensayos clínicos: INTERSTROKE; HOPE 3; IMPROVE-IT; PARADIGM-HF; GLORIA REGISTER, ELIXA Trial y COMPASS Trial.

Las entidades que he recibido son Universidad Mc Master en Hamilton, Canadá, Novartis, MSD, Boehringer Ingelheim y SANOFI.

Agradecimientos

Al Servicio de Cardiología del Hospital Luis Vernaza (HLV), Guayaquil, Ecuador.

A las autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil, Ecuador.

A la Sociedad de Cardiología Núcleo del Guayas, Ecuador.

Bibliografía

1. Ponikowski A, Voors A, Anker S, et al. Guía ESC 2016 Sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. 2016;69:e1-85. Rev Esp Cardiol.1167.
2. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147-239, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>.
3. Kenchaiah S, Evans J, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med. 2002;347:305-13, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa020245>.
4. McMurray J. Systolic heart failure. N Engl J Med. 2010;362:228-38, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp0909392>.
5. Cohn JN, Archibld DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986;314:1547-52.
6. Cohn J. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Eur Heart J. 1988;9 Suppl A:171-3, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/9.suppl.a.171>.
7. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:303-10.
8. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative

- North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987; 316:1429-35.
9. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
 10. Sacks C, Jarcho J, Curfman G. Paradigm shifts in heart-failure therapy — A timeline. *N Engl J Med.* 2014;371:989–91, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmp1410241>.
 11. Cohn J, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–75, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa010713>.
 12. CIBIS Investigators. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation.* 1990; 90(4):1765-73. DOI: 10.1161/01.cir.90.4.1765.
 13. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353: 9-13. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)11181-9).
 14. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation.* 2005;112:2426–35, <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.105.582320>.
 15. Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 2002;106:2194–9, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf>.
 16. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. *JAMA.* 2000; 283(10):1295. <https://doi.org/10.1001/jama.283.10.1295>.
 17. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999; 341:709-17. <https://doi.org/10.1056/nejm199909023411001>.
 18. Dhillon S. Eplerenone: A review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs.* 2013;73:1451–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0098-z>.
 19. Kelly R, Smith T. Digoxin in heart failure: Implications of recent trials. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:A107–12, [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90472-d](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(93)90472-d).
 20. Yusuf S, Wittes J, Bailey K, et al. Digitalis —a new controversy regarding an old drug. The pitfalls of inappropriate methods. *Circulation.* 1986;73:14–8, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.73.1.14>.
 21. Jaeschke R, Guyatt G, Oxman A. To what extent do congestive heart failure patients in sinus rhythm benefit from digoxin therapy? A systematic overview and meta-analysis. *Am J Med.* 1990;88:279–86. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90154-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90154-6)
 22. Perry G, Brown E. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525–33. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199702203360801#t=article>
 23. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002;82:149–58, [http://dx.doi.org/10.1016/s0167-5273\(01\)00600-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-5273(01)00600-3).
 24. De Teresa E. Tratamiento diurético de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:34F-44F. [https://doi.org/10.1016/s1131-3587\(07\)75254-8](https://doi.org/10.1016/s1131-3587(07)75254-8)
 25. Martinez-Rumayor A, Richards A, Burnett J, et al. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol.* 2008;101:S3–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.012>.
 26. Pandey K. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides.* 2005;26:901–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2004.09.024>.
 27. Collinson D. Natriuretic peptides—A review. *Eur Cardiol.* 2005;1:66–9, <http://dx.doi.org/10.15420/ecr.2005.66>.
 28. Epstein F, Levin E, Gardner D, et al. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998;339:321–8, <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199807303390507>.
 29. Mangiafico S, Costello-Boerrigter L, Andersen, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J.* 2012;34:886–93, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262>.
 30. Potter L, Yoder A, Flora D, et al. Natriuretic peptides: Their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. En: Schmidt HHHW, Hofmann FB, Stasch JP, editores. *cGMP:Generators Effectors and Therapeutic Implications.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2009. p. 341–66, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15.
 31. Wang T, Larson M, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350:655–63, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa031994>.
 32. Kragelund C, Grønning B, Køber L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2005;352:666–75, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa042330>.
 33. Ceyhan C, Unal S, Yenisey C, et al. The role of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007;24:253–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-007-9256-2>.
 34. Latini R. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J.* 2004;25:292–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.030>.
 35. Zanchi A, Maillard M, Burnier M. Recent clinical trials with omapatrilat: New developments. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:346–52.
 36. Kostis J. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: The Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17:103–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.09.014>.
 37. Manzur F, Villarreal T, Moneriz C. Inhibición dual de la neprilisina y el receptor de angiotensina II: nueva estrategia prometedora en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 2013;20:386–93, [http://dx.doi.org/10.1016/s0120-5633\(13\)70090-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0120-5633(13)70090-1).
 38. McMurray J, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1409077>
 39. Seferovic J, Claggett B, Seidelmann S, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:333–40, [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30087-6](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30087-6).
 40. Jing F, Mogi M, Horiuchi M. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in adipose tissue dysfunction. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;378(1-2):23–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2012.03.005>.
 41. Willard J, Barrow B, Zraika S. Improved glycaemia in high-fat-fed neprilysin-deficient mice is associated with

- reduced DPP-4 activity and increased active GLP-1 levels. *Diabetologia*. 2016;60:701–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4172-4>.
42. Lazo M, Young J, Brancati F, et al. NH2-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of diabetes. *Diabetes*. 2013;62:3189–93, <http://dx.doi.org/10.2337/db13-0478>.
43. Mori M, Sales V, Motta F, et al. Kinin B1 receptor in adipocytes regulates glucose tolerance and predisposition to obesity. *Plos ONE*. 2012;7:e44782, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0044782>.
44. Plamboeck A, Holst J, Carr R, et al. Neutral endopeptidase 24.11 and dipeptidyl peptidase IV are both mediators of the degradation of glucagon-like peptide 1 in the anaesthetised pig. *Diabetologia*. 2005;48:1882–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1847-7>.
45. Messerli F. Angiotensin II receptor inhibition. *Arch Intern Med*. 1996;156:1957, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1996.00440160069010>.