

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

De la digitalis lanata a la inhibición de la neprilisina

Dr. Ernesto Miguel Ylarri

Médico Cardiólogo, 1ª Cátedra de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Buenos Aires. Argentina.
Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Héctor Cura, Olavarría, Argentina



Resumen: La comprensión de la insuficiencia cardíaca ha pasado por variadas etapas. La concepción cardiorenal dio paso a la hemodinámica hasta la actual concepción neurohumoral, que ha cambiado definitivamente el tratamiento de los pacientes.

Los tratamientos recientes se enfocan en optimizar la inhibición neurohumoral, habiendo surgido así los inhibidores duales, nuevos β bloqueantes y nuevos ARNI. Se destacan en este contexto los resultados con sacubitril/valsartán, que son muy alentadores.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, concepción neurohumoral, nuevos fármacos.

Abstract: Understanding heart failure has gone through various stages. The original cardio-renal concept let to hemodynamics until the current neurohumoral conception, that has definitely changed the treatment of patients.

Recent treatments focus on optimize neurohormonal inhibition, having thus emerged dual inhibitors and new β -blockers and new ARNI. Highlighted in this context the results with sacubitril / valsartan, which are very encouraging.

Key words: heart failure, neurohumoral conception, new drugs.

Lo que nos enseña la historia

El conocimiento de la insuficiencia cardíaca (IC) como causa de morbimortalidad y su tratamiento tienen ya más de 2 siglos.

Desde que William Withering en Inglaterra descubriera los beneficios obtenidos con infusiones de *digitalis purpurea (foxglove)* en pacientes con “hidropesía”⁽¹⁾ se ha recorrido un largo camino en el conocimiento de esta enfermedad. Así, la utilización de diferentes formulaciones de digital asociadas a diuréticos, inicialmente mercuriales, en la década de 1950 constituye uno de los primeros tratamientos efectivos y racionales en esta entidad.

Basados en la hipótesis “cardiorenal” de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la utilización de un fármaco que incrementaba la fuerza de contracción del corazón con otro que incrementaba la diuresis, significaba un avance importante en la mejoría de los síntomas en los

pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente con severa *cardiomegalia* y *disfunción sistólica*.

No es sino hasta la década de 1970 en que se desarrolla una nueva hipótesis para tratar a los pacientes con esta entidad. Conceptos antes no bien entendidos, como la *precarga* y la *postcarga*, el *volumen sistólico*, *resistencia periférica*, etc. y el desarrollo de nuevos fármacos (o la óptima utilización de algunos que se conocían hace tiempo como los nitratos) sumado a la posibilidad de monitoreo hemodinámico a la cabecera del paciente especialmente con medición de presiones intracavitarias y métodos de termodilución, favorece el desarrollo de una concepción “*hemodinámica*” de la insuficiencia cardíaca⁽²⁾ (Ver Figura 1).

Comienza a predominar el uso combinado de *vasodilatadores* arteriales y/o venosos (fundamentalmente la *nitroglicerina*, el *nitroprusiato* y la *hidralazina*) con *inotrópicos* (*dopamina*, *dobutamina*).

El advenimiento de diuréticos como los de asa, más potentes y menos tóxicos que los previamente utilizados favorecen el manejo de la eliminación de sodio y agua y de la insuficiencia renal, con lo que el manejo de

E-mail: emylarri@gmail.com

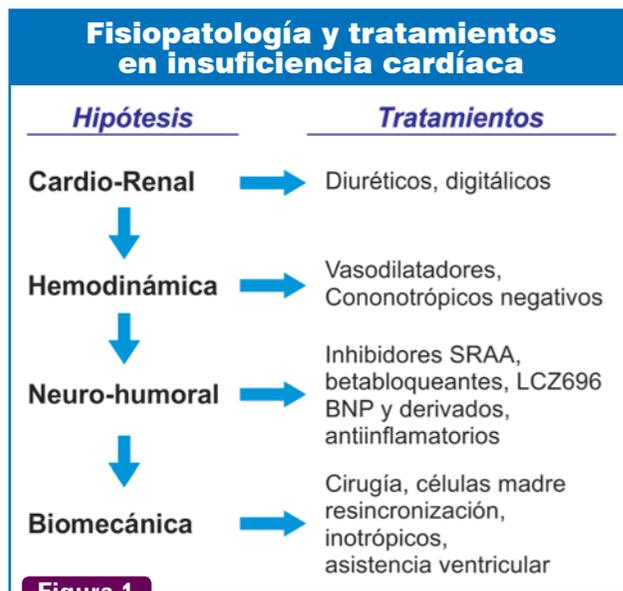


Figura 1

los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda cambia drásticamente.

La concepción neurohumoral pero no es hasta finales de la década de 1980 y principios de la de 1990 en que se comprende cabalmente la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica. La concepción “neurohumoral” pasa a dominar no solo el entendimiento de la fisiología, sino que cambia para siempre el manejo de estos pacientes^(3,4).

Ya no se comprende a la entidad sin conocer en profundidad los diferentes sistemas homeostáticos (*sistema renina angiotensina aldosterona –SRAA–, sistema nervioso simpático, endotelinas, hormonas natriuréticas, etc.*), los diversos sistemas de citocinas, los mediadores y señalización causante de fibrosis miocárdica o vascular, o los conceptos actuales de inflamación y enfermedad cardiovascular, tan importantes en la patogenia desde la hipertensión arterial hasta la aterosclerosis.

El estudio SOLVD⁽⁵⁾ abre un camino en el manejo de estos pacientes, y cambia drásticamente su pronóstico, antes ominoso en el corto plazo. Al reconocer los efectos impresionantes de los inhibidores del SRAA, en este caso con *enalapril*, se inhibe por primera vez a un mecanismo que es tanto homeostático por preservar la presión arterial o la función renal ante noxas agudas, como deletéreo al producir por hiperactividad crónica vasoconstricción, fibrosis miocárdica y vascular, progresión de la enfermedad, arritmias y muerte. Otros estudios posteriores confirman estos beneficios y lo extienden a otro tipo de fármacos que actúan en este sentido como los *antagonistas del receptor de angiotensina (ARA)*⁽⁶⁻⁸⁾.

El siguiente paso fue el inicialmente sorprendente descubrimiento de que los β *bloqueantes (BB)* podrán ser útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

A pesar de su aparente y “obvia” contraindicación en la disfunción sistólica por el efecto inotrópico negativo, se comprendió que la estimulación simpática, inicialmente compensadora para mantener el volumen minuto y la presión arterial, podría hacerlo a expensas de taquicardia, aumento de la postcarga, retención hidrosalina y arritmias. Así luego de tres estudios importantes como el CIBIS⁽⁹⁾ con *bisoprolol*, MERIT⁽¹⁰⁾ con *metoprolol* y CAPRICORN⁽¹¹⁾ con *carvedilol*, se generalizó e instituyó el uso de estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica. El hecho importante es que vuelve a mejorar la mortalidad de estos pacientes, más allá de lo logrado con la inhibición del SRAA.

Avances en la inhibición de sistemas neurohumorales

Nuevos estudios llevan más lejos el concepto del tratamiento por inhibición neurohumoral. Eran bien conocidos los antagonistas de la aldosterona, especialmente la *espironolactona*, como diuréticos con mecanismos de acción en tubo colector, permitiendo la eliminación de sodio, pero con conservación de potasio. La indicación en el hiperaldosteronismo, como por ejemplo edemas por insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca congestiva logra mejorías clínicas importantes. Sin embargo, el conocimiento cabal del SRAA demuestra que existen receptores a mineralocorticoides no solo en el tubo colector sino también en otras estructuras como corazón, vasos sanguíneos y determinadas regiones cerebrales.

La importancia fisiopatológica de éstos sitios potenciales de acción de la aldosterona en la insuficiencia cardíaca llevó al desarrollo de estudios como el RALES⁽¹²⁾ y el EPHEsus⁽¹³⁾, que demostraron, aún en pacientes con tratamiento “habitual” y máximo con antagonistas del SRAA y BB (*que ya bajaban sustancialmente la mortalidad*), mayor descenso de la misma. De esta forma se incorporaron a los otros dos grupos al tratamiento “habitual”.

El uso adecuado de estas estrategias reduce como se mencionó eventos “duros” en estos pacientes como reinternaciones y muerte. Sin embargo, los efectos colaterales e intolerancia a los mismos deben obligarnos a un control frecuente y estricto de estos pacientes no solo respecto a su insuficiencia cardíaca.

La hipotensión, disfunción renal, la hiperkalemia, el angioedema, la enfermedad pulmonar o vascular, ginecomastia, etc. nos obligará a la decisión de titulación de dosis, selección de fármacos o de discontinuar el tratamiento para evitar complicaciones graves.

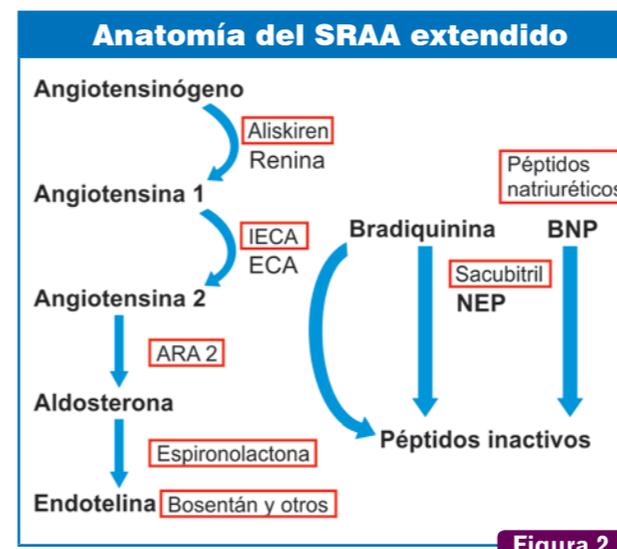


Figura 2

Una síntesis de las guías es:

- utilizar iECA y uno de losBB probados en estudios y mencionados más arriba en todos los pacientes con fracción de eyección menor al 40%.
- ARA ante intolerancia con iECA o como alternativa válida a los mismos en algunos pacientes,
- evitar la combinación de estas dos clases,
- y utilizar antagonistas de aldosterona si la FE es menor a 35% o el paciente continúa sintomático.

Nuevas alternativas

Aunque no siempre evaluados en insuficiencia cardíaca sino en otras entidades relacionadas como la hipertensión arterial, la insuficiencia renal o la hipertensión pulmonar, se han desarrollado nuevas alternativas de bloqueos en diversos componentes de la regulación neurohumoral. Son ejemplos los *inhibidores de la endotelina*, como el *bosentan* y el desarrollo de *inhibidores duales*, tanto de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), de la enzima convertidora de endotelina (ECE) o del receptor de angiotensina II en conjunto con un inhibidor de la *neprilisina (NEP)*, también llamada *endopeptidasa neutral*.

Esta última enzima degrada diversos péptidos vasoactivos, incluyendo péptidos natriuréticos, por lo que su inhibición sería de enorme importancia al aumentar el efecto diurético, natriurético y vasodilatador de los péptidos natriuréticos endógenos.

La NEP, degrada a la *bradisinina*, a la *adrenomedulina* y también a *péptidos vasoconstrictores*, proliferativos y profibróticos como la angiotensina II o la endotelina⁽¹⁴⁾. (Ver Figura 2)

Los problemas de la inhibición *aislada* de la neprilisina son lógicos: los efectos de este inhibidor específico serán escasos al incrementarse las acciones de pép-

tidos que contrarrestan la vasodilatación provocada por el aumento de péptidos natriuréticos endotelina I o angiotensina II. Además, es posible el desarrollo de angioedema por el aumento de bradisinina. (Ver Figura 3)

El primer inhibidor *dual* fue el *omapatrilat*⁽¹⁵⁾, que inhibe tanto la neprilisina como la ECA. Los efectos beneficiosos son claros al aumentar los péptidos natriuréticos y al disminuir la angiotensina II. Pero como tanto la ECA como la neprilisina son enzimas que metabolizan la bradisinina, el incremento de ésta es la causa de los severos y frecuentes casos de *angioedema* (*6 veces más que el enalapril*) asociados con su uso⁽¹⁶⁾. Otra causa de este efecto adverso es una inhibición no selectiva de la Aminopeptidasa P, otra enzima importante en la degradación de la bradisinina.

Inhibidores duales

Un enfoque similar pero que intentó disminuir la frecuencia elevada de angioedema fue la asociación de efectos para inhibir la endopeptidasa, pero con una inhibición mucho más intensa y duradera de la ECA que de la neprilisina sin efectos sobre la Aminopeptidasa P. Un ejemplo es *elilepatril*⁽¹⁷⁾, fármaco que se encuentra en fase 2 y 3 de investigación para nefropatía e hipertensión arterial.

Una alternativa es el desarrollo de inhibidores combinados o duales tanto de la neprilisina como de la ECE. Esta última cataliza el paso de *big-endotelina inactiva* a endotelina-1, poderoso vasoconstrictor por efectos sobre su receptor ET-A.

Esta estrategia permite asociar los efectos vasodilatadores, antihipertrófico y antifibrótico de los péptidos natriuréticos con la disminución de la vasoconstricción, proliferación y fibrosis provocada por la endotelina.

Las ventajas de esta asociación de efectos es que la neprilisina alternativamente metaboliza la endotelina, de modo que el aumento de esta por la inhibición aislada de la endopeptidasa no ocurre por la inhibición dual y

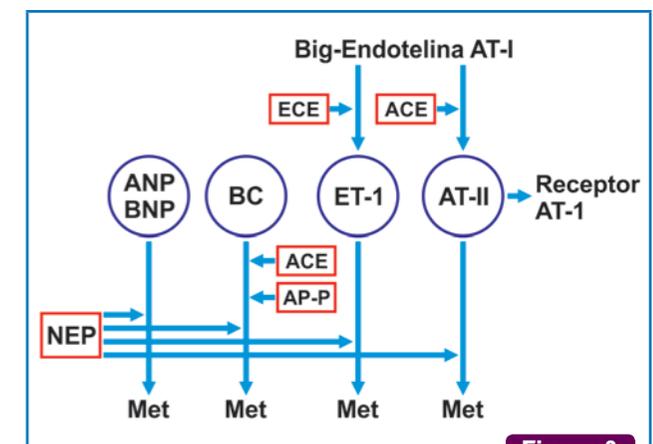


Figura 3

el aumento de los péptidos natriuréticos evita la retención salina provocada por la inhibición aislada de la endotelina. El **Daglutril**⁽¹⁸⁾ se encuentra en fase 2 para evaluación del manejo de la hipertensión arterial.

El enfoque de este tipo más desarrollado es la inhibición combinada de la *neprilisina* y de los *receptores AT I* de la angiotensina II⁽¹⁹⁾. En este caso se combinan en una sola molécula (**LCZ696**) el **valsartán**, *antagonista del receptor AT I* y el **sacubitril** (**AHU377**) en una relación 1:1.

El poco frecuente desarrollo de edema angioneurótico es la principal ventaja de esta asociación en relación con las mencionadas más arriba⁽²⁰⁾.

Los menores efectos sobre la degradación de bradicipina y sobre todo de aminopeptidasa P justifican este hecho.

En estudios iniciales en pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada se demostró mayores efectos neurohormonales y hemodinámicos que con los ARA solos.

En el estudio PARADIGM-HF⁽²¹⁾ se analizaron puntos finales "duros" con este fármaco de diseño en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica disminuida. Se randomizó una dosis de 200 mg 2 veces por día de *sacubitril/valsartán* con 10 mg 2 veces por día de *enalapril*. Más del 90% de los pacientes recibía BB, más del 50% antagonistas de aldosterona, 80% diuréticos y 30% digoxina. Los resultados son muy alentadores, pues demostraron una disminución de los puntos finales primarios combinados (*muerte cardiovascular e internación por insuficiencia cardíaca*) del 20%, *de la muerte cardiovascular del 20% y de primera internación por insuficiencia cardíaca del 21% y también en puntos finales secundarios*.

Es interesante el hecho que los resultados positivos ocurrieron comparados con *enalapril* y no con placebo, en pacientes tratados adecuadamente por IC. Esto probablemente implique un avance semejante al de la incorporación de cualquiera de los otros grupos farmacológicos al tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

El perfil de seguridad fue aceptable. Fue más frecuente la hipotensión sintomática (aunque no el abandono del fármaco por este motivo). Sin embargo, con *sacubitril/valsartán* hubo menor empeoramiento de la función renal y menos incidencia de hiperkalemia. Comparado con *enalapril* la frecuencia de angioedema fue la misma.

Esta mejora en los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, contrastan con la falta de resultados positivos con la infusión de *nesiritide*⁽²²⁾ (*péptido natriurético cerebral*) en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

Existen menos evidencias de los beneficios de *sacubitril/valsartán* en la IC con función sistólica conservada. El estudio de fase 2 PARAMOUNT⁽²³⁾ comparó en este tipo de pacientes la inhibición dual con *valsartán* en dosis de 200 y 160 mg respectivamente. En la evaluación a las 11 y 36 semanas se determinó que los objetivos primarios de disminución de los niveles de BNP se lograban con mayor frecuencia en el grupo con inhibición de *neprilisina*. El perfil de seguridad también fue favorable. Los puntos finales duros en este tipo de IC serán estudiados en el estudio PARAGON-HF en curso⁽²⁴⁾.

La FDA ha aprobado a este fármaco para uso en IC con baja fracción de eyección, en pacientes con CF II a IV en reemplazo de inhibidores del SRAA y en pacientes que reciben terapéutica convencional adicional para IC. Si bien se ha comentado un trabajo que demuestra mejoría de puntos finales duros es obvio que falta experiencia para decidir una recomendación del rol del *sacubitril/valsartán* en el manejo actual de la insuficiencia cardíaca.

Si bien ya se menciona al *sacubitril/valsartán* en las guías de manejo de IC, la importancia de estos nuevos fármacos de la categoría ARNI (*Angiotensin Receptor Neprylisin Inhibitors*) aún no está claramente establecida.

La Sociedad Cardiovascular Canadiense⁽²⁵⁾ en una actualización de 2015 recomienda comenzar con *sacubitril/valsartán* en pacientes con IC leve a moderada con FE menor de 40%, BNP elevado, hospitalización por IC en los últimos 12 meses, con la medicación adecuada según las guías. Recomiendan un control estricto de los niveles de potasio y creatinina y considerar preferencias y costos.

Otras guías como la Europea⁽²⁶⁾ y la del ACC/AHA⁽²⁷⁾ en actualizaciones del 2016 colocan a este primer miembro ARNI indicado como reemplazo de *iECA* en pacientes con IC, con fracción de eyección menor al 35%, sintomáticos y que hayan tolerado al mismo. No existe la indicación de reemplazo de los ARA pues éstos son mejor tolerados y no hay comparación hasta el momento de los ARA con los ARNI en ensayos clínicos controlados. Por su parte para las guías escocesas SIGN los pacientes II-III (y considerase en los de CF IV) con menos de 40% de fracción de eyección deben recibir *sacubitril/valsartán* en lugar de *IECA* o ARA si permanecen sintomáticos. Muchas de las guías insisten en que debe esperarse más de 36 horas en la transición para evitar angioedema y que debe ser indicada por especialistas en insuficiencia cardíaca.

Existen muchos interrogantes respecto de la posición de este grupo en la vida real. Los aspectos de costo efectividad no son menores especialmente en nuestros países. Algunas características del único estudio

donde ha demostrado efectividad, el PARADIGM-HF deben considerarse, como la edad de los pacientes (*son pacientes en general más jóvenes que los de la población general con IC*), la poca representatividad de mujeres y la ausencia de comorbilidades. Se ha criticado que la dosis de sacubitril/valsartán fue algo elevada respecto a su equivalencia con valsartán: 100 mg 2 veces por día de una combinación 1:1 equivale a 160 mg de valsartán.

En su análisis, las guías NICE consideran que la selección de enalapril, si bien es el fármaco más utilizado, no representa la realidad en el Reino Unido, que utiliza ramipril; considera que los diferentes resultados entre la población europea del este y los de América de norte y Latinoamérica debe considerarse en el análisis de resultados y que los aspectos de seguridad no están claros al haber sesgos dependientes de la selección

de la población: los pacientes que recibían el ARNI presentaban ya baja incidencia de angioedema por enalapril.

Considerando la evolución del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca, nuevas alternativas han surgido como nuevos β bloqueantes, la ivabradina y los nuevos ARNI, en la línea del manejo neuroautonómico de la patología. Los resultados con sacubitril/valsartán son muy alentadores.

Probablemente se requieran nuevos estudios que confirmen los primeros resultados, se definan mejor las poblaciones especialmente en pacientes con función sistólica conservada y el perfil de seguridad en el largo plazo.

Recibido: 22/04/2016
Aprobado: 20/05/2016

Bibliografía

- Hauptman PJ, Kelly RA. Circulation. Digitalis. 1999;99:1265-70.
- Chatterjee K, Parmley WW Vasodilator treatment for acute and chronic heart failure. Br Heart J. 1977 Jul;39(7):706-20.
- Francis GS. Neurohumoral mechanisms involved in congestive heart failure. Am J Cardiol. 1985;11;55:15A-21A.
- Mancia G. Neurohumoral activation in congestive heart failure. Am Heart J. 1990;120(6 Pt 2):1532-7
- 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 Aug 1;325(5):293-302.
- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1667-75.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003;349:1893-906.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362:772-6.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. Circulation. 1994;90:1765-73.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) Lancet. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet. 2001;357:1385-90.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341:709-17.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364:11-21.
- Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-nephrilysin inhibitor in the treatment of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1029-41.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). 16. Armstrong PW, Lorell BH, Nissen S, Borer J. Omapatrilat. Circulation. 2002 Aug 6;106:e9011-2.
- Azizi M, Bissery A, Peyrard S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the vasopeptidase inhibitor AVE7688 in humans. Clin Pharmacol Ther. 2006;79:49-61.
- Dickstein K, De Voogd HJ, Miric MP, et al. Effect of single doses of SLV306, an inhibitor of both neutral endopeptidase and endothelin-converting enzyme, on pulmonary pressures in congestive heart failure. Am J Cardiol. 2004;94:237-9.
- Vardeny OI, Tacheny T, Solomon SD. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure. Clin Pharmacol Ther. 2013 Oct;94(4):445-8. doi: 10.1038/clpt.2013.146. Epub 2013 Jul 19.
- Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-nephrilysin inhibition versus enalapril in heart failure. PARADIGM-HF Investigators and Committees. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.
- Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. Circulation. 2004;110:1620-5.
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. Lancet. 2012;380(9851):1387-95.
- Katsanos S, Bistola V, Parissis JT. Combining angiotensin II receptor 1 antagonism and neprilysin inhibition for the treatment of heart failure. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016; Feb 29:1-11. [Epub ahead of print]
- Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA et al. The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to your Practice Can J Cardiol 2016;32:296-310.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 May 20. pii: ehw128. [Epub ahead of print]
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2016 May 20. pii: CIR.000000000000435. [Epub ahead of print]