

Serie

# Tratamiento Dual para la Insuficiencia Cardíaca

## Inhibición Dual de la Neprilisina y del Receptor de Angiotensina II en la Insuficiencia Cardíaca

New England Journal of Medicine  
Sep 2014; 371(11):993-1004

Comentario crítico  
Dr. Jorge Thierer



# Inhibición Dual de la Neprilisina y del Receptor de Angiotensina II en la Insuficiencia Cardíaca

La administración del inhibidor de neprilisina y del receptor de la angiotensina II (LCZ696), redujo la mortalidad y la cantidad de hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca, en comparación con el enalapril.

## Introducción y objetivos

Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como el enalapril, reducen la mortalidad en aproximadamente el 16% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), en tanto que los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) se utilizan principalmente cuando aparecen efectos adversos con la administración de IECA, ya que la evidencia ha sido inconsistente para mostrar su beneficio sobre la mortalidad.

La endopeptidasa neutra neprilisina (NEP) es una enzima que degrada diversos péptidos vasoactivos, como los péptidos natriuréticos, la bradiquinina y la adrenomedulina; por ende, la inhibición de la NEP logra contrarrestar la vasoconstricción, la retención de sodio y el remodelado adverso que se produce en la IC. En estudios experimentales, la inhibición de la NEP con la inhibición conjunta del sistema renina-angiotensina-aldosterona demostró resultados favorables, pero se detectaron casos de angioedema grave con la combinación de un inhibidor de la NEP y un IECA. El LCZ696 es una molécula que combina el inhibidor de la NEP sacubitrilo (AHU377) y el ARA II valsartán, creada para reducir el riesgo de angioedema, que en trabajos previos demostró efectos beneficiosos.

El objetivo del estudio PARADIGM-HF fue evaluar si el LCZ696 es superior al enalapril para reducir la mortalidad y la morbilidad en los pacientes con IC con fracción de eyección reducida.

## Sujetos y métodos

El estudio consistió en tres fases: una primera etapa de tamizaje; una de tratamiento inicial, a simple ciego, en la que todos los pacientes recibieron enalapril y, luego, todos los participantes fueron tratados con LCZ696 con el objetivo de asegurar un perfil aceptable de efectos adversos; finalmente, la fase de seguimiento, aleatorizado, controlado y a doble ciego.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con síntomas de IC en clase funcional II, III o IV de la *New York Heart Association* y fracción de eyección menor del 40%. Además, se requirió un valor de péptido natriurético tipo B mayor de 150 pg/ml (o mayor

de 100 pg/ml si el paciente había sido hospitalizado recientemente) o de propéptido natriurético cerebral N-terminal mayor de 600 pg/ml (o mayor de 400 pg/ml con una internación reciente). Los pacientes que habían recibido previamente IECA o ARA II debían estar estables y en tratamiento las últimas 4 semanas con dosis equivalentes a enalapril de al menos 10 mg.

Los criterios de exclusión abarcaron un valor de presión arterial sistólica menor de 100 mm Hg o hipotensión sintomática, una tasa de depuración de creatinina menor de 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (o una disminución de este valor de más del 25% entre el tamizaje y la aleatorización), niveles de potasio mayores de 5.2 mmol/l y antecedentes de angioedema o intolerancia a los IECA o a los ARA II.

Todos los sujetos recibieron 10 mg de enalapril dos veces al día, por 2 semanas; luego de 24 horas de suspendido el enalapril, se inició el tratamiento con 100 mg de LCZ696 dos veces al día, que se incrementó a 200 mg dos veces al día por 4 a 6 semanas. Después de 24 horas de suspendido el LCZ696, se realizó la aleatorización. Los pacientes que presentaron efectos adversos en estas fases fueron excluidos del análisis. Los participantes fueron evaluados cada 2 a 8 semanas los 4 primeros meses y, luego, cada 4 meses. Las dosis de los fármacos se redujeron en los pacientes que no las toleraron.

El criterio principal de valoración fue la mortalidad de causa cardiovascular o la primera hospitalización por IC. Los criterios secundarios de valoración abarcaron la mortalidad por todas las causas, el cambio en el puntaje del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), el tiempo hasta la aparición de una nueva fibrilación auricular y el tiempo hasta la aparición de insuficiencia renal (empeoramiento del 50% en la depuración de creatinina).

Se estimó que debían incorporarse 8000 pacientes en 34 meses para demostrar una reducción del 15% en la mortalidad de causa cardiovascular, con un poder estadístico del 80% y un error alfa del 5%. Se realizaron análisis interinos y, en el tercero, se comprobó un beneficio amplio guiado por una diferencia relevante en la mortalidad, por lo que se decidió finalizar el es-

tudio. El análisis estadístico fue el convencional para estadística descriptiva y comparativa. Se confeccionaron curvas de Kaplan-Meier.

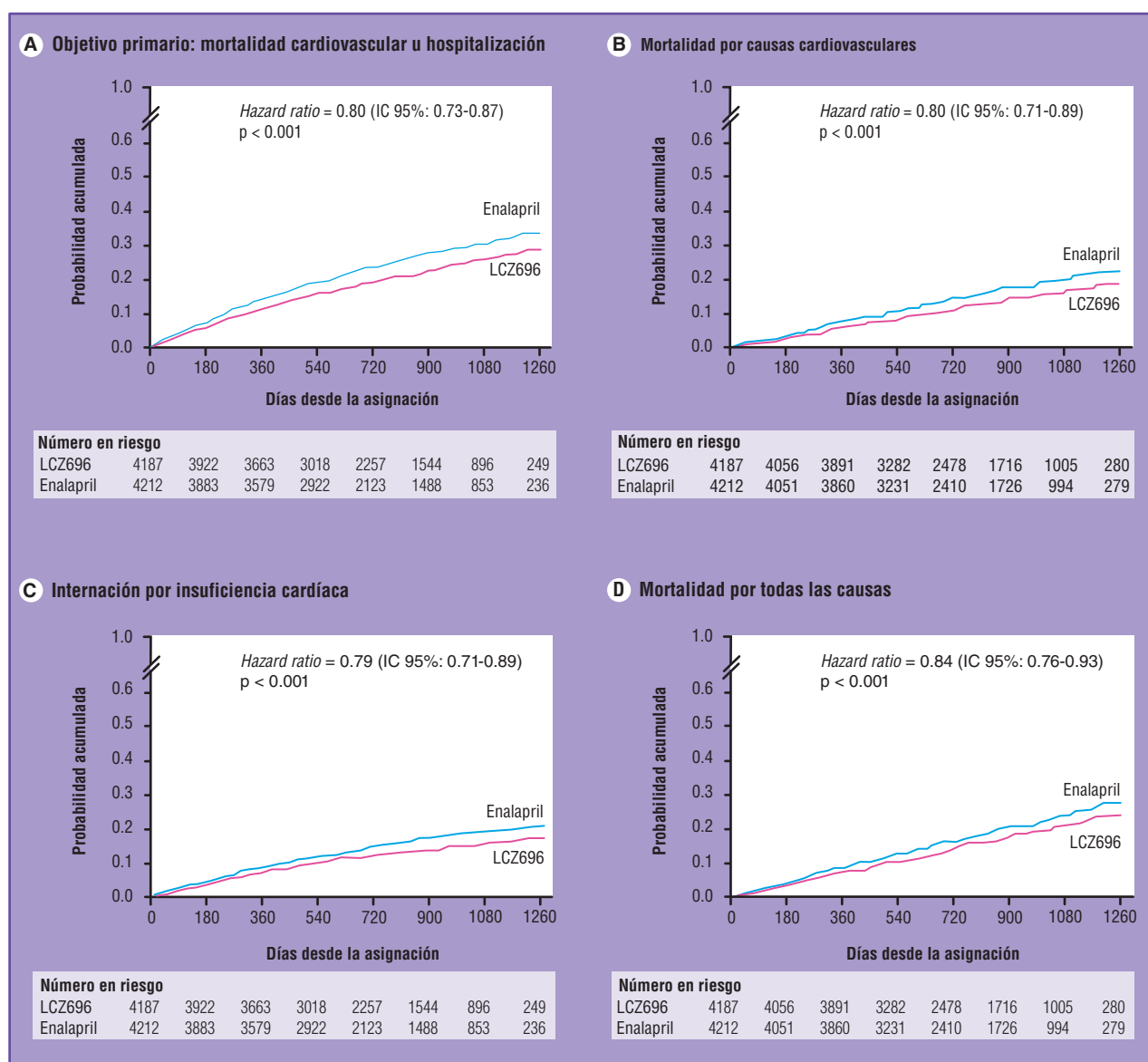
## Resultados

Entre diciembre de 2009 y noviembre de 2012 se reunieron 10 521 sujetos de 47 países. Finalmente se aleatorizaron 4187 pacientes a LCZ696 y 4212 a recibir enalapril. La mayoría de los participantes recibía tratamiento convencional para la IC.

La tasa de suspensión del LCZ696 fue del 17.8% y la del enalapril, de 19.8% ( $p = 0.02$ ). Al finalizar el estudio, las dosis de ambos fármacos fueron de  $375 \pm 71$  mg y  $18.9 \pm 3.4$  mg, respectivamente. El seguimiento promedio fue de 27 meses, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

El criterio principal de valoración se produjo en el 21.8% de los sujetos en tratamiento con LCZ696, en comparación con el 26.5% de los que recibieron enalapril (*hazard ratio* [HR]: 0.80; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.73 a 0.87;  $p < 0.001$ ; Figura 1). El beneficio con LCZ696 se observó tempranamente y se mantuvo a lo largo del estudio.

Se detectaron muertes de causa cardiovascular en el 13.3% de los pacientes tratados con LCZ696, frente al 16.5% de los tratados con enalapril ( $p < 0.001$ ). Los porcentajes de pacientes hospitalizados por IC fueron de 12.8% y 15.6%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). El número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento principal como la hospitalización fue de 21, y para disminuir la cantidad de muertes por causa cardiovascular, de 32. La mortalidad por todas las



**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier para los principales criterios de valoración del estudio, según el grupo de análisis. Se muestran las estimaciones para la probabilidad del criterio principal de valoración (mortalidad por causas cardiovasculares o primera internación por insuficiencia cardíaca; panel A), la mortalidad por causas cardiovasculares (panel B), la primera internación por insuficiencia cardíaca (panel C) y la mortalidad por todas las causas (panel D).

causas también fue menor con la administración de LCZ696, en comparación con enalapril (17% frente a 19.8%,  $p < 0.001$ ). Con respecto a la calidad de vida, se demostró una mejoría de 1.64 puntos en el puntaje del KCCQ a los 8 meses con el tratamiento con LCZ696 ( $p < 0.01$ ). No se observaron diferencias en la tasa de fibrilación auricular o de empeoramiento de la función renal en el seguimiento.

Durante la fase inicial del análisis de seguridad, el 12% de los sujetos discontinuó los tratamientos por angioedema, tos, hiperpotasemia, hipotensión o insuficiencia renal. La tasa de hipotensión fue mayor con LCZ696, mientras que el resto de los efectos adversos fue más frecuente con enalapril. En el seguimiento, la presión arterial sistólica disminuyó 3 puntos con LCZ696, pero en el análisis ajustado se demostró que el cambio en este parámetro no fue determinante de la reducción de los eventos cardiovasculares. Se hallaron 19 casos de angioedema con LCZ696 y 10 con enalapril ( $p = 0.13$ ). Ningún sujeto presentó edema de glotis o requerimiento de intubación.

## Discusión y conclusiones

En este estudio se comprobó que el LCZ696 fue superior al enalapril en la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular, la cantidad de hospitalizaciones por IC, la mortalidad total y la mejora en la calidad de vida. Estos beneficios se observaron en sujetos con disfunción ventricular que estaban en tratamiento con betabloqueantes y antagonistas de los mineralocorticoides. El beneficio fue homogéneo en todos los subgrupos analizados. Es de resaltar que el estudio fue finalizado antes de tiempo y después de una mediana de seguimiento de 27 meses, por el beneficio abrumador con LCZ696 en los resultados.

Según los investigadores, este estudio se llevó a cabo para demostrar que el LCZ696 puede reemplazar a los IECA o a los ARA II en el tratamiento de la IC. La población evaluada toleró dosis iniciales de 10 mg de enalapril cada 12 horas o similares, que fueron las evaluadas en los ensayos clínicos anteriores con este fármaco, en los que se demostró la reducción en la

mortalidad; no obstante, en la práctica diaria las dosis indicadas suelen ser menores. Los resultados de esta investigación contrastan con otros, neutrales, demostrados con el omapatrilat.

Los autores adjudican esta diferencia a que, en este ensayo, el inhibidor de la NEP y del receptor de angiotensina se utilizó con un intervalo entre dosis de 12 horas, eficaz para la IC, a diferencia del tratamiento crónico de la hipertensión arterial, que emplea habitualmente intervalos de 24 horas, con buenos resultados.

Menos pacientes del grupo de LCZ696 tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos, en comparación con el enalapril. Por sus efectos vasodilatadores, se observó una tasa mayor de hipotensión sintomática, que no comprometió la función renal. Con respecto a la preocupación por el riesgo de angioedema con omapatrilat, a diferencia de este, la combinación del inhibidor de la NEP con el antagonista del receptor de angiotensina, valsartán, no provoca inhibición de la enzima convertidora de angiotensina ni de la aminopeptidasa P, que son dos vías de degradación de aquella.

Aunque los investigadores seleccionaron población con niveles basales elevados de péptidos natriuréticos, la características demográficas fueron similares a las de otros ensayos clínicos en IC. También, se incluyeron individuos que al inicio recibieran dosis moderadas a altas de enalapril o similares, sin efectos adversos, en tanto que un 12% de los sujetos evaluados no fueron incluidos para el análisis por presentar efectos adversos.

En conclusión, la inhibición del receptor de la angiotensina y de la NEP con LCZ696 fue superior al enalapril en la reducción del riesgo de muerte o de hospitalizaciones por IC. La magnitud de la reducción de la mortalidad fue tan amplia como la del enalapril en comparación con placebo. Según afirman los autores, en los pacientes con IC crónica se obtienen mejores resultados al inhibir a la NEP y al receptor de angiotensina que al sistema renina-angiotensina-aldosterona solamente.

**Título original:** Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

**Autores:** McMurray J, Packer M, Zile M y colaboradores

**Fuente:** New England Journal of Medicine Sep 2014; 371(11):993-1004

# Fármaco de Acción Dual para el Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca



## Dr. Jorge Thierer

Médico cardiólogo; jefe de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC); director de la Revista Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

La publicación del estudio PARADIGM-HF representó un verdadero avance en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER). Hasta ese momento, el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o, en su defecto, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), era el estándar de tratamiento para este grupo de pacientes. El estudio PARADIGM-HF demostró que un fármaco de acción dual, el sacubitrilo/valsartán (con no solo antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y atenuación de su acción vasoconstrictora, sino, además, inhibición de la neprilisina, y por ende, reducción de la degradación de los péptidos natriuréticos, con potenciación de su efecto vasodilatador), en comparación con el enalapril, que había dominado la escena en los 30 años anteriores, mejoraba sensiblemente el pronóstico. Más allá de la reducción de un compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC), se verificaba disminución de la mortalidad de causa cardiovascular (tanto de la muerte súbita como de la muerte por progresión de la IC) y, más importante aún, reducción de la mortalidad por todas las causas. Una diferencia notable de este estudio con los ensayos previos con antagonistas neurohormonales fue que se compararon dos fármacos (sacubitrilo/valsartán y enalapril) cabeza a cabeza, y no un agente con un placebo. Otro punto de interés es que el cálculo del tamaño de la muestra se hizo para demostrar la reducción de la mortalidad, lo cual muestra la fe que tenían los investigadores sobre el resultado esperado.

Poco a poco, el sacubitrilo/valsartán ganó lugar en el tratamiento estándar de la ICFER. Para la guía AHA/ACC/HFSA de 2022,<sup>1</sup> tiene indicación I A en el tratamiento de este tipo de pacientes, y puede iniciarse sin haber pasado previamente por el uso de un IECA o un ARA. La guía de la ESC

de 2021<sup>2</sup> mantiene aún la indicación que deriva específicamente del estudio PARADIGM, la de reemplazo de un IECA o un ARA cuando el paciente, pese a su empleo, sigue sintomático, con una recomendación I B. Más allá de esta ligera diferencia, el sacubitrilo/valsartán es universalmente reconocido como uno de los 4 integrantes de la llamada “cuádruple terapia” (betabloqueantes, anti-aldosterónicos, gliflozinas e IECA/ARA/sacubitrilo/valsartán) que reducen la mortalidad en los pacientes con ICFER. Un estudio posterior al PARADIGM-HF, el PIONEER-HF, extendió la indicación del fármaco a pacientes con ICFER internados por IC descompensada, al demostrar, en comparación con enalapril, mayor reducción de los valores de los péptidos natriuréticos como expresión de su mayor efecto vasodilatador, y sugerir mejor evolución a largo plazo. En otros contextos (ICFER avanzada, IC con FE preservada), los efectos del sacubitrilo/valsartán, en comparación con valsartán, no han sido tan llamativos, aunque hay evidencia de beneficio en algunos subgrupos en análisis *post hoc*.

En cuanto a los aspectos prácticos vinculados con su uso, debemos recomendar un control estrecho de la presión arterial, tanto al inicio del tratamiento como durante su titulación. El sacubitrilo/valsartán ejerce, respecto del enalapril, un efecto vasodilatador más potente, y por ello la incidencia de hipotensión es mayor. Es esencial entonces asegurar al inicio una presión arterial de al menos 90 mm Hg y, desde ya, valores de filtrado glomerular de al menos 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y de potasio plasmático < 5.5 mEq/l. Cuanto más cercanos a estos valores de corte, más estrecho debe ser el seguimiento. Es fundamental avanzar sin prisa, pero sin pausa, en el incremento de la dosis hasta alcanzar la recomendada en el estudio (400 mg/día). Sin embargo, es bueno remarcar que aun dosis más bajas, respecto de las dosis equivalentes de enalapril, se asocian también con mejor evolución. Por otra parte, es condición *sine qua non*, si se va a pasar de un IECA a sacubitrilo/valsartán, dejar un lapso libre de 36 horas entre ambos, para evitar el riesgo de broncoespasmo o edema angioneurótico al superponer fármacos que interfieren con la degradación de las bradiquininas.

**El sacubitrilo/valsartán aparece, entonces, como un medicamento fundamental para tratar a pacientes con ICFER, principalmente en clase funcional II-III, con el objeto de mejorar sensiblemente su pronóstico.**

## Bibliografía

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice

Guidelines. J Am Coll Cardiol 79(17):e263-e421, May 2022.

2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis

and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 42(36):3599-3726, Sep 2021.

El presente artículo de Artículos Comentados (AC) fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, diciembre de 2022. Colección Artículos Comentados (AC), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.