



TÍTULO:

REMODELADO MIOCÁRDICO REVERSO EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN
REDUCIDA TRATADOS CON SACUBITRIL/VALSARTÁN

ALUMNO:

MD. JORGE GUSTAVO CASTRO DAUL

TUTOR:

DR. FLAVIO SALVAGGIO

**TRABAJO FINAL PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

FEBRERO - 2018

Tabla de contenido

Resumen.....	4
Introducción	5
Marco teórico / conceptual	7
Remodelado reverso.....	7
Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo	7
Insuficiencia cardiaca	8
Epidemiología de la Insuficiencia Cardiaca	8
Etiología de la Insuficiencia Cardiaca	9
Antecedentes.....	10
Activacion Neurohormonal En Insuficiencia Cardiaca.....	14
Efectos en la activacion Neurohormonal	15
Funcion Renal.....	15
Sistema vascular periférico.....	15
Remodelado el ventrículo izquierdo	16
Cambios celulares en el corazón insuficiente.	16
Matriz extracelular	17
PEPTIDOS NATRIURETICOS	18
Péptido Natriurético Atrial.....	18
Péptido natriurético tipo b.....	18
Péptido natriurético tipo c	19
Receptor del péptido natriurético	19
Neprilisina.....	19
Efectos fisiológicos de los peptidos natriureticos	20
Sacubitril/Valsartán: Mecanismo de acción.....	21
Farmacología.....	21
Farmacodinamica.....	22
Interacciones.....	22
Efectos demográficos en la farmacocinética	25
Objetivos	26
Metodología	27
Tipo de estudio	27
Población y muestra.....	27
Criterios de inclusión	27
Criterios de Exclusión.....	27
Procedimiento.....	27
Procesamiento de los datos	27
Aspectos éticos	28
Resultados.....	29

Análisis descriptivo	29
Análisis inferencial	31
Discusión	33
Conclusión	36
Bibliografía	37

REMODELADO MIOCÁRDICO REVERSO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA TRATADOS CON SACUBITRIL/VALSARTÁN

Resumen

El Sacubitril/Valsartán ha pasado a ser uno de los centros de interés en cardiología, debido a los beneficios descritos en estudio PARADIGM-HF, en el que se evaluó el empleo del fármaco en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca sistólica con fracción de eyección reducida (ICFEr). El fármaco según la bibliografía parece ser seguro y bien tolerado, sin reportes en estudios preclínicos de efectos adversos severos destacando la baja incidencia de angioedema y la ausencia de alteraciones clínicamente significativas. El presente trabajo de investigación realiza una revisión de la literatura médica disponible sobre el remodelado reverso en los pacientes con IC en tratamiento con Sacubitril/Valsartán y realiza un estudio sobre los efectos del fármaco sobre la FEVI y la DDVI en una muestra de pacientes atendidos en el Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Palabras clave: Remodelado reverso, Insuficiencia Cardiaca, Sacubitril, Valsartán, fracción de eyección, diámetro diastólico, ventrículo izquierdo

Introducción

El manejo médico de la hipertensión arterial (HTA) y de la insuficiencia cardiaca (IC), podría decir que van de la mano, ya que comparten cierta vías fisiopatológicas tanto hemodinámicas, endocrinas y renales por lo que la mayoría de los fármacos comparten mecanismos, entre ellos los vasodilatadores, diuréticos, beta-bloqueadores y otros fármacos con efectos neuro-hormonales similares de gran utilidad terapéutica.

Debido a la necesidad de mejorar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con la menor cantidad de efectos adversos posibles, se siguen diseñando nuevos fármacos, ya que aún estamos lejos de mitigar el peso que conlleva la insuficiencia cardiaca. Muchos se han perfilado como los nuevos sucesores de los medicamentos anteriormente mencionados en términos de eficacia, sin embargo, muchos de estos han fracasado (Packer & Cols., 2002).

El LCZ696 es un fármaco dual dado que tiene dos propiedades neurohormonales; el bloqueo del sistema Renina-Angiotensina y a la vez, su efecto limitante sobre la degradación de los péptidos natriuréticos. Este fármaco, LCZ696 (comercializado con el nombre de Entresto por Laboratorios Novartis); es el primero de este grupo y se encuentra integrado por dos fármacos: el Valsartán clásico y el Sacubitril (Hanna & Cols., 2017). Este último, es un profármaco que se activa rápidamente a LB1657 (sacubitrilat), que es un inhibidor altamente selectivo de la Neprilisina. Esta combinación recibe la denominación de ARNi (del inglés: Angiotensin 2 Receptor Blocker Neprilysin Inhibidor) traducido como *inhibidor del receptor de la angiotensina* y de la *neprilisina*.

El Sacubitril/Valsartán ha pasado a ser uno de los centros de interés en cardiología, debido a los beneficios descritos en estudio PARADIGM-HF, en el que se evaluó el empleo del fármaco en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca sistólica con fracción de eyección reducida (ICFEr) (McMurray & Cols., 2014). El fármaco según la bibliografía parece ser seguro y bien tolerado, sin reportes en estudios preclínicos de efectos adversos severos destacando la baja incidencia de angioedema y la ausencia de alteraciones clínicamente significativas (Gu & Cols., 2010).

El presente trabajo de investigación realiza una revisión de la literatura médica disponible sobre el remodelado reverso en los pacientes con IC en tratamiento con Sacubitril/Valsartán y realiza un estudio sobre los efectos del fármaco sobre la FEVI, la DDVI y los marcadores inflamatorios en una muestra de pacientes atendidos en el

Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Marco teórico / conceptual

Remodelado reverso

El remodelado reverso es definido como la reducción de los volúmenes y diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo y la mejora de la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo). Este parámetro es el usado para medir la eficiencia de la diversidad de procedimientos y fármacos sobre la función cardíaca. Debido a que tanto los diámetros y volumen tienen implicaciones pronósticos, son actualmente los subrogados de mortalidad con mayor uso en insuficiencia cardíaca. (Nishant Krishna & Col 2017) por lo tanto todo cambio que sea evidenciando en la estructura del miocardio se consideraría remodelado reverso (Koitabashi & Kass 2011)

Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es el porcentaje de sangre expulsada de un ventrículo con cada latido y es la variable mayormente utilizada para conocer la función cardíaca, debido a su simplicidad en obtenerla y su reproducibilidad. Esta medida es expresada en porcentajes (%) se la puede obtener de forma indirecta con los siguientes métodos: ecocardiografía 2D o 3D, Resonancia magnética, Ventriculografía por radionucleotidos. La forma directa y la que es considerada el patrón de oro es la ventriculografía con contraste durante el cateterismo cardíaco. En el presente estudio se utilizara como método de medición la ecocardiografía 2D con la técnica biplano de la suma de discos (regla de Simpson modificada) siguiendo las Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos de la sociedad americana de ecocardiografía y la asociación europea de imagen cardiovascular (Lang & Col 2015)

En los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC), la gravedad de la afectación de la FEVI se correlaciona con la mortalidad, por lo que deducimos que a menor es el valor porcentual absoluto, mayor es el riesgo de muerte, sea por progresión de la enfermedad o por muerte arrítmica. Asimismo, en los pacientes con IC y FE reducida, la FEVI representa un factor predictivo de la mortalidad por causas cardiovasculares, la internación por IC y la mortalidad por cualquier causa (Solomon & Cols., 2016).

Insuficiencia cardiaca

La IC es un síndrome clínico en el que las personas presentan las siguientes características: síntomas, típicamente como falta de aire (disnea) o fatiga (astenia) tanto en reposo como durante el ejercicio; signos de retención de líquidos, como congestión pulmonar o edema de tobillos con evidencia objetiva de una alteración cardiaca estructural o funcional en reposo (Dickstein & Cols., 2008).

La insuficiencia cardíaca (IC) vía final de las enfermedades cardiovasculares, es uno de los síndromes cardiovasculares que más interés ha despertado en las últimas décadas debido a su elevada y creciente prevalencia, contando el aumento de la esperanza de vida de la población, los altos índices de hospitalización, invalidez y mortalidad junto los enormes cada vez crecientes costos que ocasiona al sistema de salud, así mismo, se han logrado grandes avances en el diagnóstico y la terapéutica de esta condición, desde el conocimiento de la fisiopatología hasta el terreno de la farmacoterapia.

La alteración primaria en el síndrome de IC es la falla en la función de bomba, definida como la incapacidad de mantener adecuadamente la circulación acorde con los requerimientos metabólicos en reposo y en esfuerzo del organismo a pesar de condiciones de llenado adecuadas o hacerlo, pero con elevación de las presiones de llenado (Barisani J., 2016).

Epidemiología de la Insuficiencia Cardiaca

Actualmente se describe un aumento significativo y persistente en la incidencia general de la IC, debido en gran parte al aumento en la expectativa de vida de la población, sumado a la persistencia de los factores de riesgo para IC (particularmente la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el daño renal, el sedentarismo y el sobrepeso). Por otro lado, dada su elevada morbimortalidad y el consumo significativo de recursos sanitarios, sitúan el abordaje de esta problemática como de alta relevancia, siendo un punto crítico y motivante para la investigación de la enfermedad, incluido el diagnóstico temprano, marcadores de riesgo y tratamientos novedosos que mejoren la calidad de vida y la sobrevida de los afectados. A pesar de los grandes avances en la comprensión y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC), la enfermedad sigue siendo la principal causa de muerte en todo el mundo. Es tanto así que los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada Superan los corazones disponibles para el trasplante más

de 100 veces, por lo tanto se necesitan nuevos enfoques terapéuticos (Koitabashi & Kass 2011)

En la república Argentina se estima una prevalencia entre el 1 y el 1,5% de la población. Esta cifra, implica un aproximado de 400.000 sujetos que sufren algún grado de IC (Barisani & Cols., 2010).

Al realizar un análisis a profundidad, la prevalencia aumenta hasta 8 veces en la población mayor de 65 años en la cual puede llegar al 8-10% y la mortalidad atribuida a esta patología es del 5-10% anual en pacientes con síntomas de IC leve y se incrementa al 30-40% en pacientes con síntomas graves. Además, la IC es la principal causa de internación en pacientes mayores de 65 años con una tasa elevada de reinternación.

Etiología de la Insuficiencia Cardíaca

La función cardíaca puede verse afectada por diversidad de razones, tanto locales como sistémicas. Las causas de deterioro funcional más comunes son el daño o la pérdida de músculo cardíaco (síndromes coronarios), los procesos isquémicos agudos o crónicos, aumento de la resistencia vascular (hipertensión arterial) o el desarrollo de taquiarritmias (por ejemplo, la fibrilación auricular). Sin lugar a duda, la enfermedad coronaria es la causa de la IC en el 70% de los pacientes, la enfermedad valvular es origen del 10% de los casos y las miocardiopatías explican el 10% restante.

Una miocardiopatía es una afección del miocardio que se caracteriza por una anomalía estructural y funcional (en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión, valvulopatía o cardiopatía congénita) capaz de producir dicha afección miocárdica.

Las causas más comunes de IC secundaria a enfermedad del músculo cardíaco se resumen en la Imagen I.

Imagen I. Causas comunes de insuficiencia cardiaca secundaria a enfermedad del músculo cardiaco (enfermedad miocárdica).

Enfermedad coronaria	Múltiples manifestaciones
Hipertensión	Normalmente cursa con hipertrofia ventricular izquierda y fracción de eyección conservada
Miocardopatías*	Familiar/genética o no familiar/no genética (incluida la adquirida, como la miocarditis) Hipertrofica, dilatada, restrictiva, arritmogénica del ventrículo derecho, no clasificada
Fármacos	Bloqueadores beta, antagonistas del calcio, antiarrítmicos, agentes citotóxicos
Toxinas	Alcohol, medicación, cocaína, elementos traza (mercurio, cobalto, arsénico)
Endocrina	Diabetes mellitus, hipotiroidismo e hipertiroidismo, síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal, crecimiento hormonal excesivo, feocromocitoma
Nutricional	Deficiencia de tiamina, selenio, carnitina. Obesidad, caquexia
Infiltrativa	Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, enfermedad del tejido conectivo
Otras	Enfermedad de Chagas, infección por el VIH, miocardiopatía periparto, insuficiencia renal terminal

Fuente: Dickstein & Cols., 2008.

Antecedentes

En el año 1970 se descubrió que el veneno de la serpiente *Bothropoides jararacá* contenía una sustancia capaz de inhibir la enzima de conversión de la angiotensina (ECA); y años más tarde, el enalapril y el captopril, primeros inhibidores de la ECA cambiaron sustancialmente el tratamiento de la IC. Mas adelante para el año 1987 se publicaron los resultados del estudio CONSENSUS, en el que se demostró por primera vez una reducción estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad en pacientes con IC con el uso de enalapril vs placebo (el 31% a 1 año; $p = 0,001$). La dosis máxima de enalapril era de 20 mg. En este estudio se puso de manifiesto la necesidad de ajustar la dosis de los fármacos en la IC, dado el hallazgo sobre el riesgo reducido de hipotensión cuando se administran dosis de inicio más bajas a los pacientes con mayor probabilidad de hiperactivación del sistema renina-angiotensina, que, por ende, presentan mayor riesgo de sufrir hipotensión (CONSENSUS Trial Study Group, 1987). Es necesario destacar, que el principal efecto negativo reportado en el uso del Enalapril era la hipotensión, por lo cual este efecto adverso era necesario de ser intervenido y resuelto (Cleland & Cols., 1984).

Para el año 1991, se publicaron los resultados del estudio SOLVD (Yusuf & Cols., 1991). Este estudio evaluó el impacto del enalapril en la sobrevida y hospitalización en pacientes con IC, mayoritariamente en clase funcional II a diferencia del CONSENSUS, en el que los pacientes estaban mucho más evolucionados. El estudio SOLVD se diseñó considerando un periodo de preinclusión (run-in) primero con dosis mínimas de enalapril para establecer la tolerabilidad y posteriormente con placebo para establecer la presencia o ausencia de IC congestiva (ICC) manifiesta y dirigir de ese modo al paciente al ensayo de tratamiento o al de prevención. Este estudio reportó un 39.7% de muertes en el grupo tratado con placebo y 35.2% en el grupo con Enalapril. El SOLVD prevention empleó dosis máximas de 10 mg de enalapril y demostró una reducción del riesgo de mortalidad total a 2 años del 16% en comparación con placebo con un nivel de significancia estadística de $p = 0,0036$.

Hasta nuestro tiempo, los IECA se han mantenido como el patrón de referencia para el tratamiento de la IC con FEy Reducida, y se mantiene la recomendación IA en la última actualización de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (Ponikowsky & Cols., 2016). Sin embargo, se destaca que de los parámetros que definirían el fármaco ideal para la insuficiencia cardiaca, es decir, el efecto en la mortalidad total, la mortalidad de causa cardiovascular, la muerte súbita y la hospitalización debida a IC, el impacto en la calidad de vida y los aspectos de seguridad, no se ha demostrado que los medicamentos del grupo de los IECA reduzcan el riesgo de muerte súbita y se resalta nuevamente, que el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal es mayor, lo cual limita su uso en la práctica clínica de acuerdo con estudios realizados en el área (Cleland & Cols., 1984).

Mas adelante y como alternativa a los IECA surgieron los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II); este grupo de medicamentos incluyen el Losartán, Valsartán y tienen el candesartán a la cabeza (SEC, 2017). Este grupo de fármacos son utilizados como alternativa a IECA, no se agrega beneficio al combinarlos y hasta el momento esta totalmente desaconsejado su uso mutuo.

El estudio CHARM-alternative demostró una reducción del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC del 23% ($p = 0,0004$), pero no la muerte súbita. Su perfil de efectos adversos también incluye la hipotensión, la IC y la hiperpotasemia (Granger & Cols., 2003). El uso de ARA II, es recomendado para los paciente con IC con FEy Reducida que no toleran los IECA.

Para el año 1973, Finn Waagstein, convencido que los betabloqueantes son beneficiosos en la insuficiencia cardiaca (IC) administró practolol a una mujer de 59 años con IC, con una mejoría espectacular del estado clínico, este grupo de fármacos son posiblemente los que hasta el momento han tenido el impacto más importante en el tratamiento de la ICC, ya que sí se logró demostrar una reducción del riesgo de muerte súbita, que es la principal causa de muerte (64%) de los pacientes en clase funcional II (Epstein & Cols., 1965; Waagstein & Cols., 1974; Waagstein & Cols., 1975). En el estudio COPERNICUS, el 6,1% del grupo tratado con placebo sufrió un evento de muerte súbita, frente al 3,9% del grupo de carvedilol (Packer & Cols., 2002). Este grupo de fármacos son en su mayoría bien tolerados y manejables en términos de su riesgo de efectos adversos, haciendo hincapié en el riesgo de hipotensión y bradicardia. Estos también tienen recomendación IA en la guía de la Sociedad Española de Cardiología.

Otro grupo de fármacos de interés, son los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM). En el estudio RALES (espironolactona frente a placebo en pacientes en clase III-IV) se demostró una reducción del 29% en el riesgo de muerte súbita, mientras que en el estudio EMPHASIS (Eplerenona frente a placebo en pacientes en clase II) no se demostró una reducción del riesgo significativa (Pitts & Cols., 1999; Zannad & Cols., 2011). La limitación en el uso de estos medicamentos radica en el riesgo de hiperpotasemia e insuficiencia renal. En todo caso, se recomiendan para pacientes que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA y bloqueadores beta (Nivel de evidencia IA). Siguiendo las recomendaciones de las guías Europeas y Argentinas la administraciones de los receptores de mineracorticoides deben administrarse a todo paciente, en el cual no este contraindicado, con Fracción de eyección menor a 35% y que siga sintomático a pesar de administración de IECA/ARA 2 más Betabloqueante con un nivel de evidencia IA (Ponikowski P. & Col 2016)

Sin embargo, pese a todo lo anteriormente mencionado, y dado el hecho de que con la terapia aditiva en la IC se ha logrado reducir progresivamente la mortalidad atribuida a la enfermedad, aún en el caso del mejor paciente tratado al que se implanta un resincronizador cardiaco, persiste una mortalidad aproximadamente del 50% a los 6 años, lo cual nos deja con un largo camino por recorrer en la mejora del tratamiento del paciente con IC y sobre todo, la mejoría en la calidad de vida que sigue siendo uno de los puntos cruciales en el abordaje de la patología.

Sin embargo, la principal innovación terapéutica en el manejo de la IC, son los fármacos conocidos como inhibidores de la neprilisina, usado en conjunto con un antagonista del receptor de Angiotensina tipo II (ARA II).

El primer compuesto de esta familia de fármacos es el LCZ696. Este combina en una molécula el valsartán y el sacubitrilo; en conjunto limitan la degradación de los péptidos natriuréticos o la adrenomedulina, la bradicinina, la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el péptido betaamiloide, que provocan diuresis y natriuresis, a la vez, que se oponen a la proliferación celular miocárdica y favorecen su relajación (Manito & Cols., 2017). Por otro lado, el aumento de la biodisponibilidad de péptidos natriuréticos inhibe la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo selectivo del receptor AT1 de la angiotensina II producido por el valsartán se asocia a vasodilatación, diuresis, natriuresis y limitando la hipertrofia cardiaca.

Un estudio reciente, muestra una clara relación entre la actividad de la neprilisina y el pronóstico de los pacientes con IC con FEy Reducida, constituyéndose en un elemento fisiopatológico que muestra este elemento como una diana terapéutica (Manito & Cols., 2017). Es importante destacar que en un estudio denominado OVERTURE, llevado a cabo en el 2002 donde se implementó el uso del Omapatrilato (un inhibidor dual de la neprilisina y la enzima de conversión de la angiotensina) vs enalapril, no logró demostrar su objetivo primario: la reducción de las muertes y la hospitalización por IC, encontrándose una reducción del 11% del riesgo de muerte o cualquier hospitalización por IC, un mayor índice de efectos adversos (mayoritariamente el angioedema) y una disminución del 6% del riesgo de muerte; esta última no resultó ser significativa, haciendo que la autoridad reguladora estadounidense desestimara el uso del Omapatrilato (Packer & Cols., 2002).

Pero el interés por la utilización de los péptidos natriureticos y sus posibles beneficios persistía, se probó un nuevo inhibidor en combinación con un ARA II en ratas y sujetos sanos probando que aumentaban el nivel de los mismos, demostrando seguridad y posible beneficioso, abriendo el camino hacia los ensayos clínicos con pacientes del grupo interesado en este caso Insuficiencia Cardidaca (Gu & Cols., 2010).

Por lo tanto en el 2014, en una publicación de la prestigiosa New England Journal of Medicine se comparó el efecto de un inhibidor del receptor de angiotensina y de

neprilisina vs Enalapril en un grupo 8842 pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, arrojó como resultado principal la superioridad del LCZ696 vs Enalapril en la reducción del riesgo de morir y de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca (McMurray & Col 2014) , comprobando clínicamente que la inhibición de la neprilisina tiene su beneficio sobre puntos duros cardiovasculares, confirmado por un estudio que destaca su buena metodología, por lo cual paso a formar parte del arsenal terapéutico, aunque de segunda línea, tras persistir sintomático a dosis máximas de los fármacos de primera línea (Ponikowski P. & Col 2016)

Mas adelante, describiremos el mecanismo de acción del Sacubitril/Valsartán.

Activacion Neurohormonal En Insuficiencia Cardiaca

La insuficiencia cardiaca crónica es un síndrome clínico complejo en el que interactúan múltiples vías con repercusiones sistémicas. Su fisiopatología se caracteriza por la activación neurohormonal (sistema simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema péptidos natriureticos) secundario a cualquier noxa antes descritas. Estos sistemas actúan, en un principio, como mecanismos compensadores, que tienen como objetivo mantener el gasto cardiaco adecuado preservando la homeostasis. Sin embargo mantener estos mecanismos en el tiempo produce detrimento y progresión manifestándose sintomáticamente. Packer en el 1992 plantea su “hipótesis Neuroendocrina” en el que plantea que las moléculas que se generan durante la insuficiencia cardiaca son producidas por el sistema neuroendocrino afectando al corazón de manera endocrina. Muchas de las moléculas neuroendocrinas como la norepinefrina y angiotensina II se sabe actualmente que se producen localmente actuando de forma paracrina y autocrina. Cambios en el volumen circulatorio son detectados por los baroreceptores periféricos (seno carotideo, arco aórtico) junto a los mecanoreceptores detectan variaciones de volumen, enviando señales hacia el sistema nervioso central, aumentando el tono simpático, inhibiendo el sistema parasimpático originando un aumento de la frecuencia cardiaca, aumento de contractibilidad y vasoconstricción periférica. Como se mencionó al persistir las señales se produce un desbalance entre los sistemas nerviosos autónomos perpetuando el daño en los miocitos. (Hartupee and Mann, 2017)

Efectos en la activación Neurohormonal

Función Renal

La activación e incremento de la actividad del sistema nervioso simpático en el riñón produce en la arteria renal aferente vasoconstricción disminuyendo el flujo de sangre al aparato yuxtaglomerular esto da como resultado la liberación de renina en la arteriola aferente con la activación de los receptores adrenérgicos Beta 1 que perpetua liberación de renina. Mientras tanto en el hígado se libera angiotensinogeno que por medio de la renina se transforma en angiotensina 1 y esta a su vez a través de enzima convertidora angiotensina exime dos aminoácidos para formar finalmente la angiotensina 2 activa la cual tiene un potente efecto vasoconstrictor. La angiotensina 2 estimula la zona glomerulosa de las glandulas adrenales produciéndose la liberación de aldosterona. El incremento el sistema renina angiotensina aldosterona produce retención de sal con la consiguiente retención de líquido total. A nivel renal la angiotensina 2 es la causante de la retención directa de sodio en el túbulo proximal mientras que la aldosterona incrementa la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Asimismo estimula el centro de la sed en el cerebro y provoca la liberación de vasopresina que juega un papel crítico en el rol de la depuración de agua libre por el riñón. Hay que tener en cuenta que todo mecanismo tiene su contrapeso en este caso es el sistema de péptidos natriuréticos del cual hablaremos en breve. (Hartupee and Mann, 2017)

Sistema vascular periférico

La resistencia vascular periférica está determinada por muchos factores que son de autorregulación entre estos tenemos el sistema nervioso simpático y sistema renina angiotensina aldosterona. Debido a que estos sistemas están sobre activados hay un aumento en el estímulo de los receptores Alfa 1 adrenérgicos que tienen como función vasoconstricción arterial periférica por lo que permiten que la presión arterial se mantenga por consiguiente continuar con la perfusión de los órganos sin embargo en la insuficiencia cardíaca para preservar la homeostasis los flujo sanguíneo se desvía hacia el cerebro y el corazón disminuyendo el flujo del músculo esquelético, piel, organos esplénicos y riñón. Conjuntamente se encuentra aumentado el tono venoso que pretende aumentar el gasto cardíaco a través del incremento de la precarga pero al ser perpetuado y continuo aumenta las presiones de llenado en el ventrículo izquierdo que sumado a la vasoconstricción periférica conlleva a un incremento de la poscarga todos estos cambios hemodinamicos contribuyen hacia la remodelado del ventrículo izquierdo y empeorando

la función de bomba del ventrículo izquierdo todos estos mecanismos perpetúan la activación neurohormonal. (Hartupee and Mann, 2017)

Remodelado el ventrículo izquierdo

Biología del Miocito

El término remodelado del ventrículo izquierdo se refiere a los cambios tanto en la masa, volumen y forma que ocurre después de cualquier injuria cardíaca a su vez sumado una hemodinámica anormal (pudiendo ser secundaria a la injuria) todos estos mecanismos alteran la geometría ventrículo izquierdo igualmente contribuye a la progresión de la insuficiencia. Todos estos cambios también se producen dentro del miocito, cambios tanto biológicos, energéticos y metabólicos con la progresiva pérdida de miocitos a través de la apoptosis, autofagia y la necrosis; adicionalmente la reorganización de la matriz extracelular ocurre. Numerosos estudios han demostrado que la falla de los miocitos cardiacos se da por un número importante (Hartupee and Mann, 2017):

- Hipertrofia del Miocito
- Desensibilización de los receptores Beta adrenérgicos
- Reprogramación transcripcional de miocitos cardiacos
- Alteración en relación excitación-contracción

Cambios celulares en el corazón insuficiente.

Los corazones de los mamíferos tienen una pobre capacidad de regeneración por lo tanto la pérdida progresiva de miocitos conduce hacia el deterioro de la función de los miocitos y pieren por varios mecanismos que son: necrosis, apoptosis y autofagia. Cómo es de esperarse la tasa de células muertas está incrementada en pacientes con insuficiencia cardíaca comparados con grupos de pacientes con corazones sanos, todo está asociado con la progresión de la enfermedad que a su vez contribuye a la perpetuidad de la misma. Clásicamente la necrosis se la consideraba como un evento pasivo pero actualmente sabemos que no es así; la necrosis celular se caracteriza por un edema citoplasmático con la ruptura eventual de la membrana de la célula, desencadenando que las organelas incluida la mitocondria se degraden, además está acompañada por un incremento del calcio citosolico resultado de una activación excesiva secundaria a las concentraciones elevadas de norepinefrina y angiotensina 2. No sólo se pierde miocito sino que también contribuye a la inflamación tisular que es reconocidas por el sistema inmune innato dando como resultado aumento de muerte celular induciendo a la apoptosis de los demás

miocitos. La muerte celular por autofagia es la vacuolización del citoplasma y es secundaria estrés que está sometidas dichas células, produciendo intracelularmente una catálisis de las organelas y proteínas de las intracelulares. Se cree que está presente como respuesta en la injuria por isquemia-reperusión. (Hartupee and Mann, 2017)

Matriz extracelular

La matriz del corazón está determinada por una red de proteínas llamada matriz extracelular un sostén a los miocitos y es crítico para la transmisión de las fuerzas de contractibilidad. Muchos cambios en esta matriz extracelular ocurren como por ejemplo la alteración la síntesis-degradación de colágeno todo esto secundario a la activación neuronal que llevan a un remodelado del ventrículo izquierdo. Disturbios en el balance entre la matriz extracelular su génesis y producción puede alterar la función del miocardio resultando un ventrículo más rígido que favorece a la distorsión de la arquitectura ventricular. El incremento de la desorganización de la matriz extracelular puede desarrollar un desbalance en las fuerzas que son transmitidas y conjuntamente se pierde el sostén contribuye a la dilatación ventricular. La matriz extracelular es mantenida por fibroblastos que Residen ahí. La Injurias conducen a la acumulación de miofibroblastos los cuales comparten características de células musculares lisas y fibroblastos las cuales están incluidos en la producción de colágeno y fibrosis. Estos al acumularse y activarse secundarios a la activación neuronal, señalizaciones inflamatorias y estímulos mecánicos comienza la producción de colágeno. Es conocido que la aldosterona actúa directamente en el estímulo de los miofibroblastos a través del receptor $\alpha 1$

La matriz de colágeno es una compleja red estática pero se ha reconocido que tiene unas variaciones muy rápido. Enzimas llamadas metaloproteasas de matriz han demostrado activas en el proceso de la falla miocárdica y su papel es cada vez más principal con el remodelado miocárdico. Los estímulos neurohormonales expresan estas metaloproteasas por lo tanto es una cascada que lleva hacia la falla ventricular. Como todo sistema tiene un balance existen otras proteínas inhibitoras de las metaloproteinasas. La metaloproteasa 9 está incrementada la expresión de la inhibidores de la metaloproteinas 1 y 3 están disminuidas. Experimentalmente aumentando estos inhibidores podrían contribuir a la disminución de la progresión de insuficiencia cardíaca (Hartupee and Mann, 2017)

Peptidos Natriureticos

La función endocrina cardíaca fue descrita por primera vez hace 30 años y desde ese momento se comprendió que la función endocrina del corazón humano es relevante formando parte de una compleja red la cual están incluidos: sistema endocrino, sistema nervioso y el sistemas inmunológico. Estos péptidos colectivamente llamados péptidos natriureticos son 3, los cuales describiremos brevemente: (Shihui & Col 2018)

Péptido Natriurético Atrial

Todos los péptidos natriuréticos son sintetizados como pre hormonas. El PNA es una cadena de 151 aminoácidos pre pro PNA este es rápidamente liberado por la secreción de una proteasa cardíaca transmembranosa. El PNA principalmente expresado y guardado en gránulos de las aurículas presentando concentraciones bajas en otros tejidos tales como los ventrículos y los riñones. Para su liberación es necesario el aumento del estrés en las paredes auriculares como resultado de un incremento de volumen intravascular y/o aumento de la presión transmural cardíaca por lo tanto su expresión y biosíntesis es compatible con la insuficiencia cardíaca. Una vez secretado es perfundido dentro del seno coronario por lo cual facilita distribución y actuar de forma endocrina. La vasopresina, angiotensina 2 estimula su liberacion

Péptido natriurético tipo b

Inicialmente aislados del cerebro Porcino por lo cual su anterior denominación. Hallazgos subsecuentes demostraron que había una mayor concentración en los ventrículos cardíacos especialmente en corazones sometidos a estrés tales como insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio. Es sintetizado con una pre-prohormona de 134 aminoácidos luego pasa a 108 aminoácidos como prohormona quedando como residuos de 76 y 77 aminoácidos a través de la enzima Corina pasa al biológicamente activo 32 aminoácido BNP y queda el a 76 aminoácido n-terminal BNP.

A través de la enzima dipeptidil peptidasa 4 se degrada el NT-Pro BNP disminuyendo sus efectos natriuréticos y la tasa de circulación. Cómo es la esperarse en pacientes con insuficiencia cardíaca aumentada está aumentada El bnp es guardado o almacenado gránulos en el ventrículo.

Péptido natriurético tipo c

El más expresado en el cerebro y se encuentra en altas concentraciones en los condrocitos, células endoteliales expuestas a citoquinas pero sin embargo su actividad hormonal cardíaca es nula por lo que su papel en insuficiencia cardíaca es poco relevante.

Receptor del péptido natriurético

Se conocen tres proteínas receptoras que corresponde para cada uno de ellos péptido natriurético es altamente expresado en: Riñón, suprarrenales, tejido adiposo, aorta y pulmones.

Neprilisina

Esta es una endopeptidasa dependiente de zinc y tiene como sustratos los péptidos natriuréticos. Es la enzima encargada de la degradación de péptidos natriuréticos. Esta expresada en la membrana de los miocardiocitos, fibroblastos, células vasculares lisas y células endoteliales. Además de ser expresado en diferentes tejidos hay en la concentración importante en los túbulo proximal renal. La inactivación de los péptidos natriureticos ocurren entre la cisteína y la fenilalanina, inactivando a los mismos. (Shihui & Col 2018)

Efectos fisiológicos de los peptidos natriureticos (Volpe M. & Col 2016)

RIÑÓN

- Incrementa el filtrado glomerular por inducción de vasodilatación de arteriola aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente.
- Inducción de la natriuresis por inhibición del intercambiado sodio hidrógeno en el túbulo proximal. Sodio y cloro en el túbulo distal y canales de sodio en el túbulo colector.
- Inducción de diuresis a través de la inhibición de la vasopresina inducido por las acuaporinas 2 en los túbulos colectores

CORAZÓN

- Reducción en la precarga.
- Remodelado cardíaco

HEMODINAMICOS

- Vasorelajacion
- Elevación de la conductibilidad capilar.
- Disminución de la precarga y poscarga

ENDOCRINOS.

Supresión de:

- Renina angiotensina aldosterona
- Endotelina
- Disminución de la actividad simpática
- Arginina vasopresina

MITOGÉNESIS

- Inhibición de la mitogenesis de las células musculares lisas vasculares
- Inhibicion de los factores de crecimiento de fibroblastos

Sacubitril/Valsartán: Mecanismo de acción

Farmacología

Es una sal compleja, de la cual 48,6% de sacubitril y un 51,4% de valsartan con una relación molar 1:1 altamente soluble en agua y con formulaciones de 50mg, 100mg y 200mg (Chrysant S, 2017; Yasser K & col 2016)

Farmacocinética

El sacubitril/valsartan es la primera droga del grupo de Inhibidores de los péptidos natriureticos aprobada para el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica. Una vez ingerido es absorbido y pasa de sacubitril (estado de prodroga) a sacubitrilat (inhibidor de neprilisina) mediante hidrolización por la carboxyl estearasa 1; alcanzando niveles plasmáticos rápidamente (aproximadamente 0,5 a 2 horas para sacubitrilat y entre 2 a 3 horas para valsartan) (Ayalasomayajula & Col, 2017) con una biodisponibilidad plasmática del 60% con una unión a las proteínas muy elevada (94-97%), volumen de distribución de 103/75 litros respectivamente. (Yasser K & col 2016) pero solo atraviesa la barrera hematoencefálica un escaso 0,28%

La administración al ser 2 veces al día las máximas concentraciones plasmáticas se alcanzan al 3 día tras tomas repetidamente del fármaco. No se ha encontrado evidencia de que se acumule ninguno de los 2 fármacos. (Ayalasomayajula & Col, 2017). La vida media tanto de la prodroga sacubitril, el metabolito sacubitrilat y valsartan es de: 1,4 horas, 11,5 horas, 9,9 horas respectivamente (Yasser K & col 2016). Dato interesante es que la concentración plasmática del valsartan aumenta 40% más en esta formulación que siendo administrado en monoterapia. (Chrysant S, 2017)

La farmacocinética con la comida ha sido estudiada y se ha evidenciado que disminuye la tasa de absorción, la concentración plasmática pasa de 48 a 72%, además que la transformación de sacubitril a sacubitrilat disminuye entre un 19 a 28% sin ser dosis dependiente pero teniendo en cuenta que estos cambios no tienen relevancia clínica, por lo que podría ser administrado con o sin comidas (Ayalasomayajula & Col, 2017; Yasser K & col 2016)

El metabolismo se realiza mínimamente en el citocromo P450, el sacubitril pasa por una hidrólisis hacia su metabolito activo (76,8% dosis administrada). Valsartan es

minimamente metabolizado por el citocromo 2C9 en un 9% (Ayalasomayajula & Col, 2017)

La eliminación es renal en su forma activa (sacubitrilat) mientras que el valsartan es eliminado por medio biliar. Teniendo un clearance 51,1 Lt para el sacubitril y 5,4Lt para el valsartan (Ayalasomayajula & Col, 2017)

La función renal alterada de leve a severa parece no tener impacto sin embargo estos individuos tienen concentraciones plasmáticas más altas de sacubitrilat. No ha sido testado en el grupo que se encuentra en diálisis (Yasser K & col 2016)

Para los pacientes que tienen la función hepática de leve a moderada está aumentado el área bajo la curva pero sin impacto en la concentración plasmática. En la disfunción hepática severa no ha sido estudiado por lo que se desaconseja su uso, ya que el valsartan está contraindicado en este grupo. (Yasser K & col 2016)

Por lo tanto se debería iniciar con las dosis más bajas, con titulaciones más pausadas y monitoreo continuo de la función renal y hepática.

Farmacodinámica

Sacubitril/valsartan aumenta la circulación de péptidos natriuréticos esto conlleva a un incremento de GMP cíclico tanto en plasma como en orina. La concentración de renina plasmática, actividad plasmática de renina, angiotensina II cambian como respuesta del valsartan produciendo el que es el posible efecto adverso más común, disminución de la presión arterial por lo que es una forma de medida de respuesta farmacodinámica de estos fármacos. (Yasser K & col 2016)

Interacciones

Se analizó y comparó con drogas que son usadas habitualmente en pacientes con insuficiencia cardíaca, los cuales por dicha condición son polimedicados. Como se indicó en la inhibición/inducción del citocromo P450 es mínima, sin embargo las interacciones farmacocinéticas droga versus drogas que tienen como vía metabólica este citocromo tienen que ser estudiadas y conocidas (Ayalasomayajula & Col, 2017)

Carvedilol.- No se encontró impacto clínico a pesar de que el sacubitrilat descendió la concentración plasmática y el área bajo la curva en un 9 y 12% respectivamente, estos son cambios tan pequeños que son comparables a los vistos en variabilidad interindividual.

Omeprazol.- Al ser un medicamento que altera el pH gástrico y el sacubitril/valsartan son ácidos leves, la solubilidad aumenta por lo tanto la tasa de disolución será mayor, aumentando la biodisponibilidad del mismo, pero el área bajo la curva se mantiene sin cambios, por lo tanto los cambios farmacocinéticos y dinámicos no son relevantes clínicamente.

Warfarina.- Al menor cambio en la farmacocinética puede tener considerables efectos secundarios a considerar, ya que tiene un rango terapéutico estrecho. Por lo que la co-administración de inhibidores de citocromos podría aumentar la concentración plasmática de la warfarina aumentando el efecto anticoagulante con un obvio riesgo de sangrado. Concientes de la poca interacción de sacubitril y valsartan con los citocromos no se evidencian cambios en tiempo de protrombina, por lo tanto no existe efecto biológico entre estos fármacos.

Estatinas .- En el estudio PARADIGM-HF el 56% de la población estaba recibiendo estatinas. Estas al tener eliminación hepática por medio de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OAT), son en este paso de su farmacocinética en donde más interacciones con otros fármacos se han reportado por lo tanto aumenta los efectos adversos (miopatía y rhabdomiólisis). El sacubitril inhibe 2 de estas proteínas (OATP1B1 Y OATP1B3) que podrían ocasionar una interacción teniendo en cuenta que son fármacos muy prescritos en el grupo de insuficiencia cardíaca. Múltiples dosis de sacubitril/valsartan 200mg 2 veces al día con atorvastatina 80mg día fueron analizadas y se reportó: un aumento de los niveles plasmáticos y el área bajo la curva de los metabolitos activos de la atorvastatina, se sugiere tener precaución en la co-administración de estos fármacos. Esta interacción parece ser limitada a solo la atorvastatina, ya que también se analizó a la simvastatina con dosis equivalentes, encontrándose que no hay cambios farmacocinéticos.

Furosemida.- La administración conjunta no tiene impacto sobre el área bajo la curva, produciendo una reducción del volumen urinario sin tener ningún significado clínico.

Digoxina.- Son muchas las interacciones conocidas, además de un rango terapéutico estrecho, pone en la mira a la digoxina cuando se administra junto a nuevos fármacos. La digoxina utiliza la glicoproteína P de transporte en el intestino y riñón. El sacubitril es sustrato de esta glicoproteína. La concentración plasmática y el área bajo la curva demostró que no hay interacción.

Nitratos .- El mecanismo de acción para la liberación de Oxido nítrico es por medio GMP cíclico, mecanismo que comparte con la elevación de Peptidos Natriureticos secundario a la inhibición de su degradación por el sacubitrilat, todos estos mecanismo usan ese mismo segundo mensajero. Es de esperar una interaccion especialmente su efecto vasodilador, se demostró que la administración conjunta no tiene impacto en la farmacocinética de estos medicamentos. La presión arterial tanto sistólica como diastólica no difieren si se administra nitratos solos o con sacubitril/valsartan, pero se recomienda una titulación escalonada.

Sildenafil.- La gran prevalencia de disfunción eréctil en los pacientes con insuficiencia cardíaca obliga a revisar las posibles interacciones. La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva del sildenafil no se altero, sin embargo, la concentración plasmática del valsartan disminuyo de 39% al 29%. Además se observo que la administración conjunta redujo la presión arterial ambulatoria (especialmente durante las mediciones diurnas) por lo cual se debe de tener cuidado con esta combinación.

Metformina.- La diabetes mellitus tipo 2 es una comorbilidad con alta presencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y siendo este el fármaco de 1 línea, se encontró las concentraciones plasmáticas máximas y área bajo la curva del sacubitril/valsartan no se alteraron mientras que las de la metformina disminuyo, la implicaciones de estos hallazgos son desconocidos. Pero teniendo en cuenta que la administración de este antidiabético es en dosis crecientes se cree que esta interacción no sea clínicamente relevante.

Levonogestrel/estradiol.- Combinacion anticonceptiva muy utilizada, se encontró que disminuye un 15% sin cambio en el sacubitrilat pero con disminución minima del valsartan. Todos esto sin importancia en la práctica diaria.

Hidroclorotiazidas.- Fue evaluado por el potencial efecto que tenga en el clearance ya que la principal via de eliminacion del sacubitril es renal. Se observo que las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida disminuyo pero las de sacubitril y valsartan aumentando pero sin tener implicaciones clínicas, ya que los coeficientes de variabilidad son los esperados.

Efectos demográficos en la farmacocinética

Se analizo los posibles efectos que puedan tener e influenciar sobre la farmacología del sacubitril/valsaran. Se valoro el peso corporal, la edad, genero y etnia encontrandose que ninguna de esas variables demográficas tuvo influencia ni efecto biológicos. (Ayalasomayajula & Col, 2017)

Objetivos

Identificar los efectos del tratamiento con Sacubitril/Valsartán sobre la FEY y la DDVI en una muestra de pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida atendidos en el Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Metodología

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, de corte longitudinal con enfoque cuantitativo.

Población y muestra

Pacientes de la sección de insuficiencia cardiaca del Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana (UAI) que cumplan con los criterios de inclusión descritos más adelante, atendidos en el segundo semestre del año 2017.

Criterios de inclusión

Hombres y mujeres mayores de 18 años, poseer diagnóstico de insuficiencia cardiaca con FEY <40% y NYHA (New York Heart Association) clase funcional II-IV, que sean candidatos para tratamiento con Sacubitril/Valsartán y que posean tratamiento farmacológico instaurado por mínimo 3 meses.

Criterios de Exclusión

Se enmarcaron como criterios de exclusión; hipersensibilidad a los IECA, ARA II o INP, historia de angioedema, uso concomitante de IECA/ARA II, uso de Aliskiren o Neseritide, Potasio sérico >5.2 mEq/L, uso de agentes secuestradores de ácidos biliares, colestiramina o algún fármaco que intervenga en la absorción de los medicamentos a usar, pacientes en terapia de resincronización cardiaca, y pacientes con revascularización miocárdica menor de 6 meses.

Procedimiento

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes identificando los datos de interés para el estudio. Estos, son descritos en los resultados. Los datos consultados fueron volcados en una base de datos en el programa Microsoft Excel y analizados posteriormente.

Procesamiento de los datos

Los datos serán analizados en el programa estadístico Infostat versión 2016. Los resultados serán descritos usando las frecuencias relativas. Se aplicará una prueba *T de*

Student para muestras apareadas para identificar asociaciones entre las variables comparadas pre y post tratamiento. Se utilizará un valor de significancia de $p < 0.05$.

Aspectos éticos

Para el presente trabajo de posgrado, se resguardarán todos los aspectos éticos en la investigación científica con humanos plasmados en la declaración de Helsinki. No se usarán datos de los pacientes como números de historia clínica, nombre, número de documentos ni cualquier otro dato que vulnere la confidencialidad de los mismos.

No se realiza experimentación en términos de negación o modificación de tratamientos a los pacientes, por lo cual el presente estudio tiene una finalidad descriptiva y observacional de los datos extraídos de la historia clínica, siendo un estudio retrospectivo.

Resultados

Análisis descriptivo

La muestra estuvo integrada por 10 pacientes, siendo en su mayoría de sexo masculino (80%, n: 8), con edades comprendidas entre los 35 y los 79 años, con una media de 58 años (DE: 15.5 años). Todos los pacientes tenían dosis tope de Beta Bloqueantes, Antagonistas de los receptores mineralocorticoides y fueron asignados a Sacubitril/valsartan por persistir sintomático, discontinuando IECA.

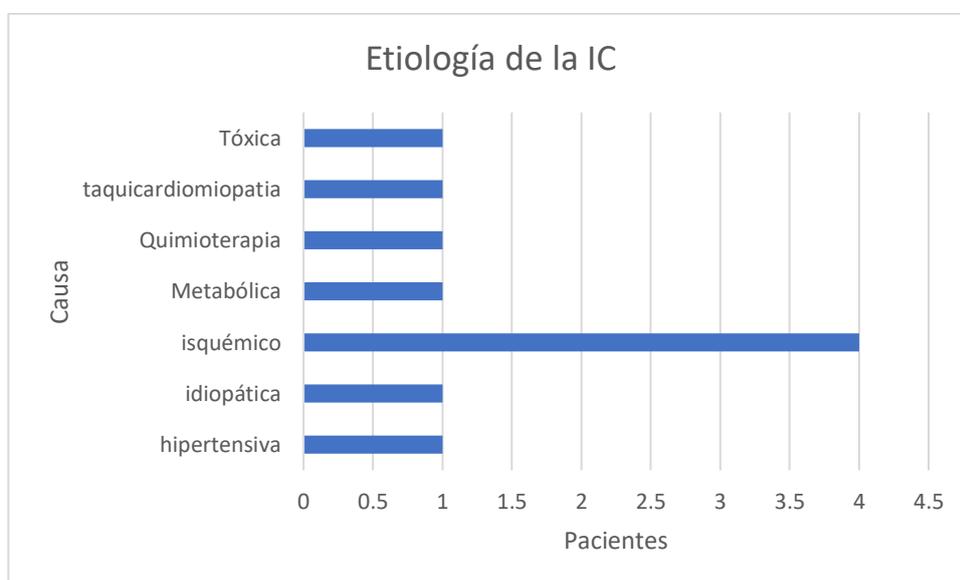
Como comorbilidades tenemos la hipertensión arterial es el 60%, diabetes mellitus un 20%, enfermedad coronaria en 40% Epoc 20% Hipotiroidismo en 10%.

Ningun paciente discontinuo la medicación y se presentó 1 paciente con efectos adversos (aumento de creatinina sérica) que revirtió con disminución de la dosis de sacubitril/valsartan. No interacciones medicamentosas evidentes.

Los pacientes duran el tiempo de este estudio se mantuvieron asintomáticos y con clase funcional NYHA I.

En cuanto a la etiología de la IC, se encontró que el 40% (n: 4) son de origen isquémico, 10% (n: 1) idiopático, 10% (n: 1) de origen hipertensivo, 10% (n: 1) metabólico, 10% (n: 1) taquicardiomiopatía, 10% (n: 1) tóxica y 10% (n: 1) quimioterapia (Véase imagen II).

Imagen II. Etiología de la IC.

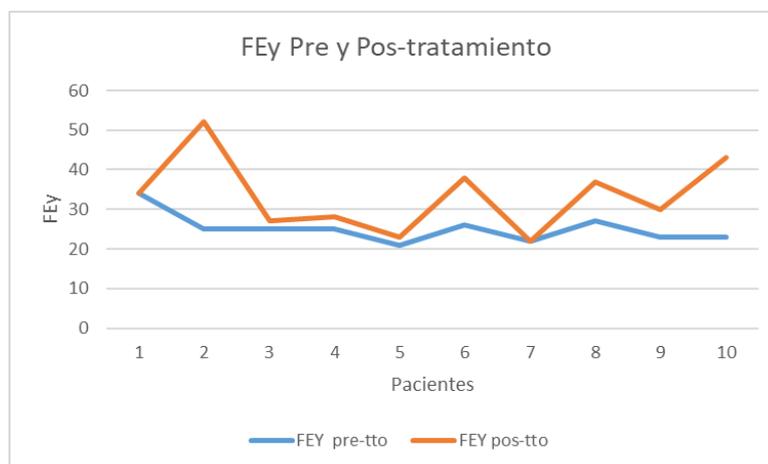


Fuente: Elaboración propia.

Relativo al tiempo de tratamiento con Sacubitril/Valsartán, se encontró un tiempo en meses mínimo de 3 y máximo de 18 meses, con un promedio de 9 meses (DE: 4.5 meses).

En cuanto a la FEy inicial, los pacientes se encontraban en un rango de 21% a 34% con un promedio del 25% (DE: 3.6), y una FEy postratamiento de 33.4% (DE: 9.3) (Véase Imagen III).

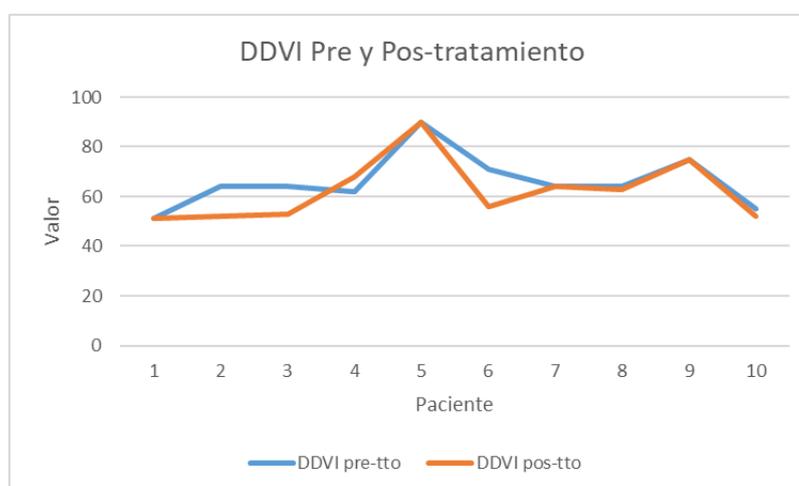
Imagen III. Evolución de la FEy en tratamiento con Sacubitril/Valsartán.



Fuente: Elaboración propia.

Finalmente, respecto al diámetro del Ventrículo Izquierdo en diástole (DDVI), se halla una medición inicial pre-tratamiento de 66 mm (DE: 10.8) y pos-tratamiento de 62.4 mm (DE: 12) (Véase Imagen IV).

Imagen IV. DDVI Pre y Pos-tratamiento con Sacubitril/Valsartán.



Fuente: Elaboración propia.

Análisis inferencial

El análisis inferencial se realizó con la aplicación de la prueba *T de Student* para muestras pareadas (Pre y Pos-tratamiento) usando el programa estadístico Infostat Versión 2016.

Se aplicó la prueba de Normalidad para identificar si eran comparables las medias de FEy de los pacientes, encontrándose que las muestras son comparables obedeciendo a una distribución normal (Véase Imagen V).

Imagen V. Pruebas de Normalidad: Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk de la FEy.

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
feypre	,233	10	,132	,851	10	,060
feypos	,141	10	,200 [*]	,948	10	,650

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Fuente: Elaboración propia. Programa Infostat 2016. **Nota:** Significación estadística con $p < 0.05$.

Al aplicarse la prueba T se encuentran diferencias significativas en la evolución de la FEy con el tratamiento ($p: 0.018$) (Véase Imagen VI).

Imagen VI. Análisis inferencial prueba *T de Student* para muestras pareadas: Análisis de la FEy.

Prueba de muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 feypre - feypos	-8,300	9,129	2,887	-14,831	-1,769	-2,875	9	,018

Fuente: Elaboración propia. Programa Infostat 2016. **Nota:** Significación estadística con $p < 0.05$.

Luego, se procedió a realizar las pruebas de normalidad y comparar el impacto del tratamiento con Sacubitril/Valsartán. Encontrando una distribución normal se compararon las medias con la prueba T para muestras pareadas y se encontró un nivel de significancia $p: 0.124$ (Véase Imagen VII).

Imagen VII. Pruebas de Normalidad: Kolmogorov-Smirnov & Shapiro-Wilk de la DDVI.

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
ddvipre	,273	10	,033	,900	10	,218
ddvupos	,194	10	,200 [*]	,857	10	,069

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Fuente: Elaboración propia. Programa Infostat 2016. **Nota:** Significación estadística con $p < 0.05$.

Imagen VIII. Análisis inferencial prueba *T de Student* para muestras pareadas: Análisis de la DDVI.

Prueba de muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par1 ddvipre - ddvupos	3,600	6,720	2,125	-1,207	8,407	1,694	9	,124

Fuente: Elaboración propia. Programa Infostat 2016. **Nota:** Significación estadística con $p < 0.05$.

Discusión

El estudio PARADIGM-HF supuso una nueva etapa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida. Con una recomendación IB para Sociedad Argentina de Cardiología, Sociedad Europea de Cardiología el reemplazo de IECA/ARAII por sacubitril/valsartan.

Al momento hay datos limitados sobre la respuesta de Sacubitril/valsartan en el remodelado cardiaco, tomando en cuenta que el PARADIGM-HF no se realizó un seguimiento ecocardiografico, pero existen modelos animales de infarto de miocardio que tras una terapia de 4 semanas con sacubitril/valsartan resulto en una mejora en la fracción de eyección y reducción del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (Nijst P & Col 2017)

De lo descrito a lo largo del presente trabajo, puede concluirse que el tratamiento con sacubitril/valsartán mejora significativamente la Fracción de Eyección en pacientes con Insuficiencia Cardiaca con FEy reducida ($p= 0.018$) con un impacto entre el 2 y el 27% sobre la FEy pos-tratamiento, sin embargo, los datos no sugieren una mejoría significativa en el diámetro del ventrículo izquierdo en diástole ($p=0.124$). Los resultados del presente trabajo presentan los hallazgos en una muestra de 10 pacientes, por lo que los resultados deben ser analizados rigurosamente y se recomienda en este tipo de estudios analizar una muestra más grande de pacientes.

La cuantificación de fracción de eyección del ventrículo izquierdo se ha identificado como un indicador independiente de mortalidad o de hospitalización, por cada 5 puntos de reducción de fracción de eyección se asoció a un incremento de 9% en mortalidad y/o hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardiaca (Sekaran NK & Col 2017) por lo tanto encontrar terapias que mejoren ese parámetro es importante. Encontramos una mejoría en promedio del 9% en la FEy, lo que representaría una importante mejoría en el pronóstico (muerte cardiovascular, re ingresos por descompensación) de estos pacientes que han sido tratados con sacubitril/valsartan

Es importante resaltar la necesidad de formar a los profesionales para abordar a los pacientes de manera integral y adecuada, de modo que puedan diagnosticar y tratar oportunamente la enfermedad para minimizar las secuelas, mejorar la sobrevida y la calidad de vida del paciente con Insuficiencia Cardiaca.

Sin embargo, es necesario mencionar que entre los problemas para el uso de Sacubitril/Valsartán se encuentran el desconocimiento del medicamento por parte de los profesionales tratantes, en parte debido a lo nuevo del medicamento en el mercado; además, se suma el costo del mismo, estimado en 60.321 USD por año de tratamiento frente a tan solo 27.158 USD del Enalapril en Norte América, mientras en Argentina presenta un precio de 3443.12 ARS por cada 60 comprimidos de 100 y 200 mg (King & Cols., 2015). Otro análisis de costo efectividad realizado en Asia en el que según proyecciones de OMS, será la que mayor incremento tendrá en enfermedades cardiovasculares por lo que un grupo en Singapur, país que participo en el PARADIGM-HF, determino el coste a 10 años de enalapril vs Sacubitril/valsartan llegaron a la conclusión que con los costos actuales no sería costo-efectivo para su sistema de salud, sugieren una reducción entre 32% a 70% del precio actual para obtener el estatus de “costo efectivo” con respecto a costo a drogas con similar efecto terapéutico (Liang & Col 2017)

En un estudio publicado en el 2016, en una muestra de 2.383 pacientes hospitalizados con Insuficiencia Cardíaca, donde 1.076 (45.2%) ocurrieron en sujetos asignados a Sacubitril/Valsartán y 1.307 (54.8%) ocurrieron en sujetos asignados a Enalapril. Las tasas de readmisión por cualquier causa a los 30 días fueron del 17.8% en sujetos asignados al sacubitril/valsartan y del 21.0% en sujetos asignados al Enalapril (odds ratio: 0.74, intervalo de confianza del 95%: 0.56 a 0.97, $p = 0.031$). Las tasas de reingreso por insuficiencia cardíaca a los 30 días también fueron inferiores en los sujetos asignados a sacubitril/valsartan (9.7% frente a 13.4%, odds ratio: 0.62, intervalo de confianza del 95%: 0.45 a 0.87, $p = 0.006$). La reducción tanto en todas las causas como en las readmisiones de pacientes con IC en tratamiento con sacubitril/valsartan se mantuvo cuando la ventana de tiempo desde el alta se extendió a 60 días y en los análisis de sensibilidad restringidos a las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca adjudicadas (Desai & Cols., 2016).

En nuestra investigación teníamos un promedio de 58 años de edad y un 80% masculino mientras que en el PARADIGM HF la media de edad es de 63,8 años (de 11,5) pero la proporción se mantiene de acuerdo a sexo. La proporción de enfermedades concomitantes es parecida, nuestro grupo la hipertensión arterial es el 60%, diabetes mellitus un 20%, enfermedad coronaria 40% en el grupo PARADIGM HF es de: 70,9%,

34,7%, 43,4% respectivamente. Uno de las principales críticas al PARADIGM HF es su baja tasa de uso de Antagonista de receptores de Mineralcorticoides que ronda 54%, pero con uso de IECA/ARAII y beta bloqueantes superior al 90%, nuestro grupo todos tenían la medicación estándar de tratamiento. Los eventos adversos fueron poco comunes, solo 1 paciente presento deterioro de la función renal que mejoro con la disminución del sacubitril/valsartan. No hubo casos de hipotensión arterial, hiperkalemia o angioedema reportado. Teniendo en cuenta que el seguimiento en meses en nuestro estudio fue menor. El tratamiento con Sacubitril/Valsartán se muestra como un tratamiento seguro, que mostró ser superior al enalapril reduciendo el riesgo de muerte y hospitalización atribuible a la Insuficiencia Cardíaca (McMurray & Cols., 2014).

Un estudio desarrollado en Ottawa, Canadá con similares características a nuestra investigación, con un grupo de 48 pacientes, un 10% de mujeres, población más anciana con 70 años de media, menor proporción de Hipertensión arterial pero similar la enfermedad coronaria y diabetes mellitus. Con tasa de uso de beta bloqueantes 97,5% y Antagonistas de Mineralcorticoides 87,5% con una media de tratamiento de 3 meses con sacubitril/valsartan, encontraron cambios significativos con su uso mejorando la Fracción de eyección en 5,09% y el cambio en el diámetro de fin de diástole $2,64 \pm 1,1$ mm. Aunque también se agregó mediciones como diámetro de fin de sístole, masa ventricular y presión del ventrículo derecho. Nuestros resultados se confirman.

Las limitaciones del presente estudio derivan de la pequeña muestra, el uso de un subrogado como es la fracción de eyección y diámetros diastólicos por ecocardiografía, si bien no son el patrón de oro, son los que se usan en la práctica clínica diaria. El periodo corto de seguimiento relativamente corto, además de ser un estudio unicentrico. Por lo que estos resultados deberán ser comprobados en estudios clínicos más grandes

Conclusión

El uso de sacubitril/valsartan promueve el remodelado miocárdico reverso a través de la mejora de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de una forma significativa, sin embargo, los datos no sugieren una mejoría significativa en el diámetro del ventrículo izquierdo en diástole. Su uso parece seguro con escasos efectos adversos.

Bibliografía

Barisani J. (2016) Consenso de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. Revista Argentina de Cardiología. Vol 84 suplemento 3

Chrysant, Steven G (2017) Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Antihypertensive Effects of the Neprilysin Inhibitor LCZ-696: Sacubitril/Valsartan Journal of the American Society of Hypertension doi: 10.1016/j.jash.2017.04.012.

Cleland J., Dargie H., Robertson J. (1984) Angiotensin converting enzyme inhibition in heart failure. Br J Clin Pharmacol. 18 (Suppl 2): S157-60.

Desai A., Claggett B., Packer M., Zile M., Rouleau J., Swedberg K., et al. (2016) Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. Journal Of American College of Cardiology. 68(3): 241-248.

Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., McMurray J., Ponikowsky P., Poole-Wilson P., et al. (2008) Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). Rev Esp Cardiol. 61(12): 1329.e1-1329.e70.

Epstein S, Robinson BF, Kahler RL, Braunwald E. (1965) Effects of beta-blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. J Clin Invest. 44:1745-1753

Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-convertingenzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 362:772-6.

Gu J., Noe A., Chandra P., Al-Fayoumi S., Ligueros-Saylan M., Sarangapani R., et al. (2010) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor—Neprilysin Inhibitor (ARNi). J Clin Pharmacol. 50(4): 401–414.

Hanna I., Alexander N., Crouthamel MH., Davis J., Natrillo A., Tran P., et al. (2017) Transport properties of valsartan, sacubitril and its active metabolite (LBQ657) as determinants of disposition. Xebobiotica. 10: 1-14.

Instituto de Salud Pública de Chile -ISPCH-. Folleto de Información al profesional. ENTRESTO comprimidos recubiertos 50 mg. Disponible en:

http://www.ispch.cl/sites/default/files/entresto_comprimidos_50mg_0.pdf. Consultado el 4 de enero del 2017.

Justin Hartupee and Douglas L. Mann (2017) Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction *Nat Rev Cardiol.* 2017 Jan;14(1):30-38

Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2011;9(3):147-157. doi:10.1038/nrcardio.2011.172.

Lang, Roberto M. Badano Luigi, Mor-Avi Victor, Afilalo Jonathan, et al. (2015) Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging *Journal of the American Society of Echocardiography* , Volume 28 , Issue 1 , 1 - 39.e14

Liang Lin, David Bin-Chia Wu, Mohamed Ismail Abdul Aziz, Raymond Wong, David Sim, Kui Toh Gerard Leong, Yong Quek Wei, Doreen Tan & Kwong Ng (2017): Costeffectiveness of sacubitril/valsartan versus enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction, *Journal of Medical Economics*, DOI: 10.1080/13696998.2017.1387119

Manito N., Desai A., Núñez J., Crespo M., Martínez M., Calvo C., Bayés A. (2017) Sacubitrilo/valsartán: innovación en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. *SEC Monogr.* 5(1): 11-17.

McMurray J., Packer M., Desai AS., Gong J., Lefkowitz MP., Rizkala AR., et al. (2014) Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 371: 993-1004.

Nijst P, Martens P, Mullens W, al. et, Kalff V, Johns J. (2017) Heart failure with Myocardial Recovery- The Patient Whose Heart Failure Has Improved: What Next? *Prog Cardiovasc Dis.*;38(0):1957-1965. doi:10.1016/j.pcad.2017.05.009.

Nishant Krishna Sekaran; Anna Lisa Crowley; Fernanda Rodrigues Souza; Elmiro Santos Resende; Sunil V. Rao (2017) The Role for Cardiovascular Remodeling in Cardiovascular Outcomes *Curr Atheroscler Rep* 19:23

Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. (2002) Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the

carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 106:2194-9.

Packer M., Callif RM., Konstam MA., McMurray JJ., Rouleau JL., Swedberg K. (2002) Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events. *Circulation*. 106(8): 920-926.

Pitt B., Zannad F., Remme WJ., Cody R., Castaigne A., Perez A., et al. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 341:709-17.

Ponikowski A Voors A Anker S Bueno H Cleland J Coats A Falk V. et al (2016) Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica *Revista Española de Cardiología* vol: 69 (12) pp: 1167.e1-1167.e85

Sekaran NK, Crowley AL, de Souza FR, Resende ES, Rao S V. (2017) The Role for Cardiovascular Remodeling in Cardiovascular Outcomes. *Curr Atheroscler Rep.*;19(5):23. doi:10.1007/s11883-017-0656-z.

Shihui Fu; Ping Ping; Fengqi Wang; Leiming Luo (2018) Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure *Journal of Biological Engineering* , doi:10.1186/s13036-017-0093-0

Sociedad Española de Cardiología. (2017) Sacubitrilo/valsartán: una nueva referencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. 5(1).

Solomon SD., Claggett B., Desai AS., Packer M., Zile M., Swedberg K, et al. (2016) Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure(PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*. 9(3): 1-6.

Surya Ayalasomayajula; Thomas Langenickel; Parasar Pal; Sreedevi Boggarapu; Gangadhar Sunkara (2017) Erratum to: Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics* XXXXXX

The CONSENSUS Trial Study Group. (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 316(23):1429-35.

Waagstein F, Hjalmarson AC, Vamauskas E, Wallentin I. (1975) Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J.* 37: 1022-1036

Waagstein F, Hjalmarson AC, Wasir HS. (1974) Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effects of practolol. *Br Heart J.* 36:1109-1121.

Volpe Massimo, Carnovali Marino and Mastromarino Vittoria (2016) The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment *Clinical Science* 130, 57–77 doi: 10.1042/CS20150469

Yasser Khder, Victor Shi, John J. V. McMurray, and Martin P. Lefkowitz (2016) Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure *Handbook of Experimental Pharmacology*, DOI 10.1007/164_2016_77

Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. (2011) Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 364:11-21.