



Ciclo de Metodología II 2017.

Grupo 34.



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Revisión sobre la inhibición dual de la Neprilisina y Angiotensina II en la insuficiencia cardiaca.

Integrantes

Lucía Dalcín Novelli -
Sofía Pradines Morales -
Florencia Prada Ferrazzi -
Nicolás Scalese Rodríguez -
Rocío Salada Morales -
Marcelo Souza Nava -

Tutor

Prof. Agdo. Dr. Pablo Álvarez Rocha

ÍNDICE

| | | |
|-------|---|----|
| 1.- | Introducción..... | 3 |
| 2.1.- | Objetivo general..... | 4 |
| 2.2.- | Objetivos específicos..... | 4 |
| 3.- | Metodología..... | 4 |
| 4.- | Fisiopatología de la Insuficiencia cardíaca..... | 4 |
| 5.- | Evolución del tratamiento: | |
| 5.1.- | Desde el modelo estructural y hemodinámico..... | 8 |
| 5.2.- | El modelo hemodinámico y neurohormonal como base..... | 9 |
| 5.3.- | Bloqueando el sistema renina angiotensina..... | 9 |
| 5.4.- | Actuando sobre el sistema simpático..... | 10 |
| 5.5.- | Reforzando el bloqueo: la aldosterona..... | 11 |
| 5.6.- | Otro frente de lucha: Los péptidos natriuréticos..... | 12 |
| 5.7.- | A dos puntas: inhibición dual..... | 12 |
| 5.8.- | Nueva forma de inhibición dual: LCZ696..... | 13 |
| 5.8.- | Recomendaciones e indicaciones..... | 18 |
| 6.- | Conclusión..... | 19 |
| | Bibliografía..... | 20 |

RESUMEN:

La insuficiencia cardíaca es uno de los principales motivos de hospitalización, re-hospitalización y mortalidad en los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo. El abordaje terapéutico ha ido evolucionando en concordancia con la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos. El estudio de la activación e inhibición del eje renina angiotensina aldosterona y de sistema simpático, así como la vía de liberación de péptidos natriuréticos han sido centrales en las investigaciones de las últimas décadas.

Recientemente ha sido aprobada por las grandes agencias de control la molécula LCZ696, complejo formado por sacubitril (inhibidor de neprilisina) y valsartán (inhibidor de los receptores de angiotensina II) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

En el siguiente trabajo se realiza una revisión narrativa de las bases fisiopatológicas y farmacológicas que llevaron a la investigación de este inhibidor dual; las características de la evidencia en que se sustenta su aprobación y los resultados iniciales en cuanto a eficacia y seguridad.

PALABRAS CLAVE:

Insuficiencia cardíaca- Sacubitril/Valsartán -Péptidos natriuréticos-Nepirilisina

1- INTRODUCCIÓN:

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la incapacidad del corazón para cubrir los requerimientos metabólicos del organismo manifestándose por síntomas de congestión y bajo gasto cardíaco. Por lo general es el resultado final de múltiples patologías donde se destacan, por frecuencia, la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, las valvulopatías y miocardiopatías. Representa uno de los principales motivos de hospitalización, re-hospitalización y mortalidad en el mundo (1).

La IC se puede clasificar de acuerdo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en IC con FEVI reducida (ICFER) si la misma es menor al 40% o con FEVI preservada (ICFEP) si es mayor o igual a 50%. Previamente se utilizaba el concepto de disfunción “sistólica” para la ICFER o “diastólica” para la ICFEP; hoy día estos términos se han dejado de lado debido al reconocimiento de parámetros de disfunción diastólica en la ICFER y que, muchas veces la ICFEP puede evolucionar con elementos de disfunción sistólica.

Las guías europeas, en su última edición, proponen denominar como IC con FEVI intermedia (ICFEI) a aquel grupo de pacientes que presentan mediciones con rangos entre 40 y 49% (2).

La terapéutica de la IC ha ido evolucionando de acuerdo a los avances en la comprensión de los fenómenos fisiopatológicos que la desencadenan y mantienen. Hoy día se cuenta con terapias farmacológicas y no farmacológicas (cirugía cardíaca, trasplante, dispositivos eléctricos y mecánicos) que, abordando las complejidades estructurales, hemodinámicas u hormonales, han contribuido a disminuir la mortalidad de esta patología, la cual aún sigue siendo alta (3).

2.1- OBJETIVO GENERAL:

Revisar las bases fisiopatológicas y farmacológicas que dieron sustento a la investigación clínica de la molécula dual LCZ696. el inhibidor de la neprilisina (sacubitril) combinado con el inhibidor de los receptores de angiotensina II (valsartán) en pacientes con IC.

2.2 -OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Revisar los antecedentes farmacológicos del LCZ696 en la IC.

Analizar las principales características de los estudios clínicos realizados con LCZ696.

Revisar los resultados sobre su eficacia y seguridad.

Reparar las indicaciones clínicas actualmente aceptadas para esta droga.

3.-METODOLOGÍA:

Se realizó una búsqueda en base de datos bibliográficos internacionales y nacionales como MEDLINE, Embase, Timbó y Cochrane sin filtro de tipo de estudio, modalidad o investigación, con filtro de lenguaje para inglés y español, y para publicaciones posteriores al año 2007 utilizando los descriptores: Insuficiencia cardíaca AND sacubitril/valsartán AND Péptidos natriuréticos. También se revisaron fuentes de información primaria como libros de texto y revistas tanto nacionales como internacionales.

4.-FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA:

La IC puede desencadenarse por tres causas: aumento de la precarga, aumento de la poscarga y daño miocárdico (figura 1) (4). Éstas derivan en un punto común que es la disminución de gasto cardíaco, que se traduce clínicamente por el síntoma fatiga. Esta disminución del gasto es detectada por los diferentes sistemas que regulan la homeostasis y se ponen en marcha mecanismos compensatorios como la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), del sistema nervioso simpático (SNS) y aumento en la producción de péptidos natriuréticos (PN).

La activación del SNS tiene varias consecuencias por la liberación a la circulación de noradrenalina: vasoconstricción periférica, aumento del trabajo cardíaco y el consumo de

oxígeno, activación del SRAA, retención de sodio y agua, aumento de la frecuencia cardíaca, entre otros (5).

La noradrenalina se encuentra elevada de forma sostenida provocando disminución mantenida en la respuesta de los receptores B1 y B2 al estímulo adrenérgico lo que a largo plazo disminuye la función contráctil, esto impulsó, como se verá más adelante, el estudio de los betabloqueantes (BB) adrenérgicos como una posibilidad terapéutica.

La actividad del SRAA comienza con la liberación de renina, ésta activa al angiotensinógeno convirtiéndolo en angiotensina I. Por medio de la Enzima convertidora de Angiotensina (ECA) la angiotensina I pasa a angiotensina II. Finalmente, la angiotensina II actúa en sus receptores angiotensina 1 (AT1) y angiotensina 2 (AT2). Sus acciones son: vasoconstricción arterial, retención de agua y sodio a nivel renal, estimulación del SNS, proliferación celular, aumento de la hormona antidiurética y de la aldosterona.

La activación de todos estos mecanismos llevará a un aumento de la precarga y la poscarga, que inicialmente, siguiendo la Ley de Frank-Starling, compensarán el bajo gasto, pero en la evolución terminarán produciendo un esfuerzo extra al corazón y deteriorando aún más su condición (6) como se muestra en la figura 1.

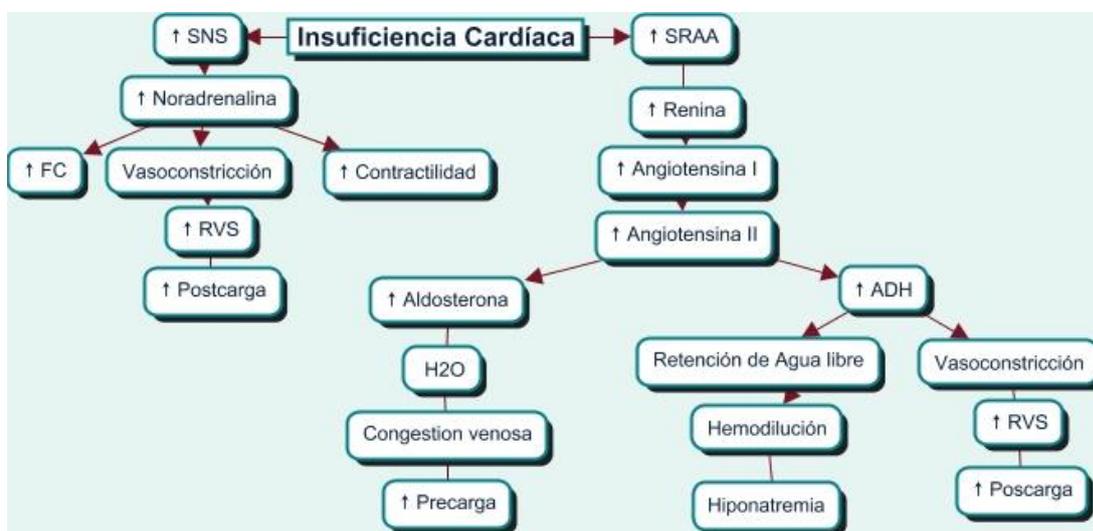


Figura 1. Mecanismos de compensación de IC. Adaptado de: Álvarez, P. et al. (4)

Los PN son un grupo de sustancias peptídicas de estructura similar pero genéticamente distintas. Actúan a través de receptores situados en la superficie de las células diana (figura 2) (7). El principal estímulo para la secreción y liberación de los PN es el estiramiento de las fibras cardíacas (por sobrecarga de volumen o aumento del estrés de pared), por lo que constituye un biomarcador de IC con un gran potencial de aplicación clínica (8).

En 1981 De Bold y colaboradores describieron la actividad natriurética de extractos de aurícula de rata (9).

Hasta el momento se han identificado varios tipos de PN. El ANP, BNP y el CNP. Los péptidos más útiles desde el punto de vista clínico son el ANP y el BNP. (10) El aumento de la precarga, poscarga, aumento de angiotensina II y endotelina, generado por los mecanismos de compensación anteriormente descritos, provoca estrés parietal que induce a la liberación de BNP y ANP. Estos péptidos tienen propiedades vasodilatadoras generadas por el incremento intracelular de GMPc. Además presentan acción natriurética a nivel renal por aumento de la tasa de filtrado provocada por la vasodilatación de la arteria aferente y vasoconstricción de la eferente (11).

El ANP está conformado por 28 aminoácidos y es secretado principalmente por la aurícula, incluso ante situaciones menores como el ejercicio, a diferencia del BNP que únicamente es secretado ante la presencia de estrés hemodinámico de la pared miocárdica. El ANP se almacena como pro hormona y al segregarse lo hace en forma de amino terminal, NT-Pro ANP y ANP (su forma activa). Su permanencia en la circulación es bastante limitada al tener una rápida unión a sus receptores y ser, además, degradado por la neprilisina.

El BNP fue descrito inicialmente como un producto de origen cerebral, de ahí su nombre (Brain Natriuretic Peptide) pero luego se demostró que sus concentraciones se encuentran en mayor proporción en la aurícula y en el ventrículo. Está conformado por 32 aminoácidos y, en cuanto a su estructura, es similar al ANP (12). El BNP se almacena como pro hormona (pro BNP) la cual, al ser liberada, es clivada en una molécula amino terminal inactiva (NT-ProBNP) y la molécula biológicamente activa (BNP) (10). El BNP tiene mayor estabilidad que el ANP y se mantiene más tiempo en la circulación, lo que es atribuible a que presenta menor afinidad por los receptores. La porción inactiva es más sensible como parámetro de falla ventricular que la porción activa.

El CNP, conformado por 22 aminoácidos, es producido por células endoteliales, al igual que BNP y ANP presenta propiedades vasodilatadoras, sin embargo su efecto natriurético tiene poco valor ya que su acción se remite mayormente al interior de los vasos sanguíneos donde se libera. Presenta, además, propiedades antiproliferativas en el músculo liso (10). En la práctica clínica, los PN han cobrado importancia en complementar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la IC, tanto en su presentación aguda como crónica (13).

Dado su rol en esta patología, se comenzó a visualizar a los péptidos como una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la IC, constituyendo un punto distinto donde actuar, como medida complementaria y/o alternativa al manejo actual (14).

Si bien el aumento de los péptidos se relaciona con múltiples causas, se demostró que su mayor elevación está en relación con el estrés parietal causado en la falla cardíaca. A sí mismo, se demostró que a mayor valor de los péptidos se asociaba a peor condición clínica (15).

Los PN tienen múltiples efectos biológicos en el sistema cardiovascular. Los efectos cardiorrenales protectores son mediados por GMPc. Ocasionan disminución de la precarga a través de la extravasación del fluido intravascular. Además, promueven la natriuresis ocasionando reducción del volumen extravascular. El ANP y el BNP también disminuyen la resistencia vascular e inhiben el SRAA y la liberación de vasopresina, citoquinas y endotelina.

Una de las propiedades más importantes del ANP y del BNP es la disminución de la precarga cardíaca sin producir taquicardia refleja. Esto probablemente se debe a la disminución en el umbral de activación de los aferentes vagales y a la supresión simpática a nivel central.

Otras propiedades de los PN son el lusitropismo, la dilatación coronaria, los efectos antimitogénicos y antiinflamatorios del miocardio que potencialmente pueden reducir o incluso prevenir la remodelación cardíaca. En conjunto, estos efectos cardiovasculares que incluyen: la disminución de la resistencia vascular periférica, la contracción de volumen, la vasodilatación sistémica, la disminución de las presiones de llenado y el aumento en la capacitancia venosa aseguran un aumento del desempeño del miocardio (16).

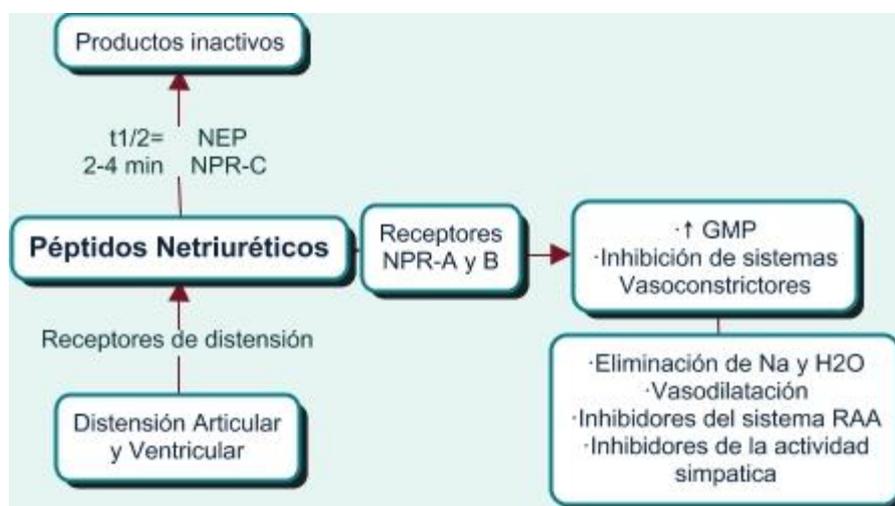


Figura 2. Mecanismo de acción de los PN. A: auricular; NEP: neprilisina; NPR: receptores de los péptidos natriuréticos; RAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; $t_{1/2}$: semivida plasmática; V: ventricular. Adaptado de: Tamargo, J. et al. (17)

5.-EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA IC:

5.1-Desde el modelo estructural y hemodinámico

El abordaje terapéutico de la IC ha ido evolucionando en concordancia con la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que están en su base.

Dada la antigua concepción de la IC como un modelo fisiopatológico exclusivamente estructural y hemodinámico (cardio-renal) los diuréticos y la digital fueron las drogas que aportaron un avance en el tratamiento inicial de la misma.

Los diuréticos, dada su acción depletiva, y la congestión que presentan estos pacientes, han tenido, desde un inicio, su mayor utilidad en el tratamiento sintomático de esta patología. Demostraron mejorar la función cardíaca, la sintomatología, y la tolerancia al ejercicio (18).

Existe escasa evidencia acerca del papel de los diuréticos en la supervivencia global de la IC; esto se debe principalmente al hecho de que no es posible eliminar un diurético de la terapia estándar en aquellos pacientes con síntomas congestivos, por lo que comparar un grupo de pacientes tratados con placebo vs diuréticos no resulta una opción posible. Con respecto a la seguridad de estos fármacos, se evidenció que existe una asociación entre altas dosis de los mismos y mayor mortalidad. Resulta difícil discernir, y es causa de discusión aún, si esta asociación es parte de una relación causa-efecto por las altas dosis o simplemente es una consecuencia del mayor requerimiento del fármaco por pacientes más graves y, por lo tanto, con peor pronóstico (18) (19).

En cualquier caso, lo que resulta evidente en la práctica clínica es que los diuréticos no pueden ser utilizados como monoterapia en estos pacientes ya que son ineficaces en mantener la estabilidad clínica de la enfermedad por largos periodos de tiempo (20).

La digital, sustancia descubierta y desarrollada por William Whitering en el siglo XVIII para el tratamiento de irregularidades en el pulso y edemas, fue inicialmente impulsada por su supuesta acción diurética, describiéndose posteriormente, efectos inotrópicos positivos y cronotrópicos negativos, todo lo cual fortaleció su utilización en la IC. En la era de los estudios clínicos randomizados el estudio DIG mostró un efecto neutro de la digoxina en la mortalidad global, pero con una reducción de la incidencia de muerte u hospitalización causada por IC (4)(21)(22)(23).

Actualmente se reconocen acciones de la digital sobre el sistema neurohormonal, con acción vagomimética, inhibición directa del SNS e inhibición del SRAA a nivel renal. Sin embargo, en los últimos años han surgido estudios que afirman que el uso de esta droga causaría un aumento de la mortalidad. Un metaanálisis que analizó 19 artículos concluyó que la digoxina aumenta el riesgo de mortalidad por todas las causas (24) (25).

Los datos analizados muestran que niveles de digoxinemia menores se asocian a menor mortalidad y hospitalizaciones, lo cual podría explicarse porque el bloqueo del sistema neurohormonal se daría a dosis bajas, aumentando los efectos adversos a mayores dosis (24). En todo caso la digoxina no es, hoy día, una droga de primera elección en la IC.

5.2-El modelo hemodinámico y neurohormonal como base

En los años 90 se termina de consolidar el modelo neurohormonal como un componente esencial para entender la fisiopatología de la IC volcándose todos los esfuerzos de investigación hacia el bloqueo del eje del SRRA y el SNS como posibles puntos claves donde actuar desde el punto de vista farmacológico.

5.3-Bloqueando el sistema renina angiotensina

A nivel del eje SRAA, lograr la inhibición de la conversión del angiotensinógeno en la forma activa vasoconstrictora (angiotensina) fue el foco inicial de la investigación analizando fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), enzima que cataliza la conversión de angiotensina I a II (26).

Rápidamente los resultados positivos de los estudios experimentales dieron paso a grandes estudios clínicos que mostraron con contundencia el efecto beneficioso de estos fármacos, tanto en la incidencia de la IC en pacientes con FEVI reducida (SOLVD PREVENTION TRIAL) (27), como en la mejoría de la clase funcional (CONSENSUS) (28) y en la supervivencia de los pacientes con ICFER (29).

Dado que en los numerosos estudios desarrollados con diferentes tipos de IECA (SAVE-captopril) (30), (AIRE-ramipril) (31), (TRACE-trandolapril) (32) mostraron, sin excepción, efectividad en la prevención del remodelado ventricular y en la reducción de la mortalidad, la comunidad científica internacional ha asumido que los IECA tienen un efecto de clase en el tratamiento de la IC.

Dado que la ECA es responsable, también, de la degradación de las quininas; su inhibición retrasa la degradación de la bradiquinina aumentando su acumulación. Esto es la base de un efecto adverso frecuente como la tos y otro no tan frecuente pero eventualmente fatal: el angioedema. También se ha demostrado que la administración crónica de IECA, especialmente captopril, produce la formación de autoanticuerpos en tejidos específicos y anticuerpos antinucleares, por lo que se ha planteado, que el edema puede estar en relación a la formación de estos en personas genéticamente susceptibles (4)(33).

En busca de sortear este mecanismo para evitar los efectos adversos se plantea el antagonismo de los receptores de la angiotensina con un mecanismo más fisiológico evitando modificaciones

en el paso enzimático de la ECA. Surgen entonces las nuevas drogas conocidas como antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII).

Los estudios clínicos mostraron que estos fármacos presentan un buen perfil de seguridad y múltiples aplicaciones, además del tratamiento en la hipertensión arterial. El estudio CHARM mostró que incorporar candesartán al tratamiento habitual de la IC redujo la mortalidad cardiovascular y los ingresos hospitalarios por descompensación. En este estudio predominaron casos con FEVI muy baja (28%) (34).

La diferencia de este grupo de fármacos con los IECA, es que estos inhiben el eje SRAA bloqueando el receptor de angiotensina I evitándose la acumulación de quininas (35) (36) (37).

Los estudios ELITE I y ELITE II compararon un IECA (captopril) y un ARAII (losartán) concluyendo que no existen diferencias significativas en la función renal, la tasa de muerte o de internaciones por IC (38) (37).

Al continuar buscando nuevas alternativas para el tratamiento, se pensó en la posibilidad de inhibir al eje SRAA en los dos puntos analizados anteriormente, es decir, combinar un IECA con un ARA II. La hipótesis que se planteaba era que el efecto de ambos medicamentos sumados podría ser superior a la monoterapia con cualquiera de ellos. El estudio ONTARGET compara el empleo de ramipril más telmisartán vs la monoterapia con ambas drogas. El resultado de este estudio, sumado a otros meta análisis, arrojó que la doble terapia no tiene beneficios contra la monoterapia, con un mayor número de efectos adversos, como hipotensión sintomática, deterioro de la función renal o peor tolerabilidad (39) (40).

5.4-Actuando sobre el sistema simpático

Con el mismo objetivo de acciones hacia el bloqueo neurohormonal se investigó la inhibición de la actividad simpática que, como ya fue descrito, desempeña un importante papel en la progresión de la IC (41).

Se abordó, entonces, la investigación del efecto de los betabloqueantes en la IC. Se realizaron diversos estudios experimentales y posteriormente clínicos a medida que avanzaba la investigación con estos fármacos y se evidenciaban resultados alentadores. Uno de los ensayos clínicos más importantes fue el CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) que comparó el bisoprolol con placebo y demostró una reducción de la morbimortalidad, de las hospitalizaciones tanto por IC como por otras causas, así como también disminución de la muerte súbita (42). Otros dos ensayos relevantes fueron el COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) (43) que demostró que el Carvedilol reduce un 35% el riesgo de muerte, y el estudio MERIT-HF (44) (Metoprolol Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) que demostró el efecto beneficioso sobre la mortalidad con el

metoprolol: reducción de la mortalidad por todas las causas del 34% y disminución de hospitalización por causa cardiovascular.

El estudio BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) (45), en cambio, comparó bucindolol vs placebo y fue detenido prematuramente a los 2 años por resultados negativos en la población que recibía la droga (46). A punto de partida de esta constatación es que no se asume, a diferencia de los IECA, que los BB tengan efecto de clase en la IC.

5.5-Reforzando el bloqueo. La aldosterona

A pesar de los demostrados beneficios del tratamiento con los IECA a dosis óptima se continuó observando que existían pacientes con IC moderada o severa, en quienes no disminuía la mortalidad ni la sintomatología, en los que, a su vez, existía un aumento sostenido de la aldosterona.

Los principales estimuladores para la síntesis de la aldosterona son la angiotensina y el potasio (47). El tratamiento con los IECA genera una reducción de los niveles plasmáticos de angiotensina II con descenso inicial de la aldosterona, pero también produce aumento de los niveles de potasio el cual estimula la secreción de la aldosterona, por lo que el descenso inicial de aldosterona, generado por los IECA, puede ser parcial o totalmente revertido; este fenómeno se conoce como "escape de aldosterona".

Se empezó a concebir entonces que la adición de un inhibidor de la aldosterona podría ayudar a mejorar las condiciones de este grupo de pacientes.

La evidencia clínica que sustentaría este beneficio vino a través del estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) (48), al mostrar reducción en la tasa de muerte por IC, de muerte súbita, así como la tasa de hospitalizaciones por IC, entre pacientes con IC grave debida a disfunción ventricular izquierda sistólica tratados con un IECA. A los participantes se los randomizó a recibir espironolactona frente a otro grupo que recibió placebo.

Posteriormente el estudio EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalizations and Survival Study in Heart Failure) (49) que comparó eplerenona con placebo en pacientes con IC leve a moderada (clase funcional II, según New York Heart Association -NYHA-), fue detenido prematuramente debido a la amplia reducción de la mortalidad en el grupo tratado esta droga.

El estudio EPHEMUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) comparó la administración de eplerenona vs placebo en pacientes con fracción de eyección menor a 40% postinfarto de miocardio, y demostró disminuir la muerte súbita y hospitalizaciones en estos pacientes.

Estos estudios entonces fortalecieron el avance terapéutico desde la concepción del bloqueo del eje neurohormonal en la IC (50) (51).

5.6-Otro frente de lucha: Los péptidos natriuréticos

Fue analizado previamente el papel que desempeñan los PN en la fisiopatología de la IC; los mismos fueron visualizados como otro objetivo terapéutico intentando fortalecer su acción diurética y vasodilatadora. Se plantean dos caminos para actuar sobre este sistema. El primero consiste en la administración exógena de péptidos recombinantes.

El nesiritide es un PN humano tipo B de 32 aminoácidos con propiedades vasodilatadoras obtenido mediante tecnología recombinante. Fue aprobado en 2001 para su uso en pacientes con IC aguda ya que diversos estudios mostraron una reducción de los síntomas de congestión y mejora de la hemodinámica (52). Sin embargo, diversos estudios han determinado que el uso de nesiritide no aporta grandes ventajas en el tratamiento de los pacientes con IC (53)(54)(55)(56). Actualmente se están estudiando otros péptidos recombinantes como la anaritida, una forma sintética del ANP así como también ANP α (28 aminoácidos), mini-ANP (15 aminoácidos), y vasonatrida (quimera de ANP y CNP) (57).

El segundo camino posible para fortalecer el efecto de los péptidos es la inhibición de la endopeptidasa neutra (neprilisina), enzima encargada de la degradación de diversos péptidos vasoactivos incluyendo los PN.

La neprilisina, es una enzima endotelial enlazada a la membrana. Se expresa en los mamíferos en el riñón, pulmón, células endoteliales, células del músculo liso vascular, miocitos cardíacos, fibroblastos, neutrófilos, adipocitos, testículos y cerebro, siendo las concentraciones más elevadas las del túbulo proximal renal. (58). Esta está encargada de la degradación de diversas sustancias, como los PN, la bradiquinina, la sustancia P (59), el péptido intestinal vasoactivo, el glucagón, la angiotensina II, la neurotensina, la adrenomedulina y el péptido amiloide- β (A β) (60). Se han llevado a cabo investigaciones con fármacos inhibidores puros de la neprilisina como el racecodotril, el ecadotril o el candoxatrilat. (este último fue el primer inhibidor de la neprilisina investigado en humanos) para evaluar los efectos del bloqueo de acción de esta enzima (61).

Al inicio, la inhibición con estos fármacos pareció prometedora observándose aumento en los niveles de ANP en orina y de la natriuresis con disminución de la presión arterial. Sin embargo, un estudio posterior realizado con candoxatrilat desalentó los resultados anteriores al probar que el efecto hipotensor a largo plazo no fue significativo en comparación con el placebo (62). La ausencia de resultados clínicos con los inhibidores puros de la neprilisina podría explicarse por la degradación que lleva a cabo la neprilisina de la angiotensina II y de la

bradiquinina, entre otros, de manera tal que al promover su inhibición se obtiene, también, un aumento de estos sustratos que contrarrestan los eventuales efectos de beneficiosos de los PN . La constatación de estos estudios llevó a que la inhibición aislada no se considere como una opción terapéutica válida.

5.7-A dos puntas: Inhibición dual

Como se comentó en el apartado anterior, el bloqueo aislado de la neprilisina no traduce los beneficios esperados a partir de la acumulación de los PN ya que los efectos del aumento de los otros sustratos, contrarrestan la acción de estos. Por lo tanto, parecía razonable buscar la inhibición concomitante de otros compuestos vasoactivos para evitar dicho efecto indeseable (58) (63) (64).

Esto llevó a plantear la inhibición dual de la neprilisina y el SRAA como un camino a evaluar. Surge, entonces, el fármaco omapatrilat, un inhibidor de la vasopeptidasa con una acción simultánea de inhibición de la ECA y de inhibición de la neprilisina. Fue denominado por algunos como “Super IECA”. Sin embargo, en el estudio OVERTURE (65), que incluyó 5770 participantes randomizados que comparó pacientes que recibieron omapatrilat vs enalapril (IECA), no hubo diferencias significativas en mortalidad u hospitalización, pero el grupo que recibió omapatrilat desarrolló angioedema en forma significativamente mayor que el grupo que recibió enalapril (66).

El aumento de angioedema con el omapatrilat se explicaría por la inhibición simultánea que el mismo efectúa de neprilisina, de la ECA y de la aminopeptidasa P, encargadas todas ellas de la degradación de la bradiquinina (67).

Por lo tanto, el omapatrilat ha sido dejado de lado, pero ha abierto la puerta a la consideración de otros tipos de inhibición dual.

5.8-Nueva forma de inhibición dual. LCZ696

Las dificultades ofrecidas por la molécula omapatrilat, explicadas mayoritariamente por su acción sobre la ECA, llevó a los investigadores a intentar mantener el beneficio de frenar la degradación de los PN evitando los efectos negativos de los otros sustratos sobre los receptores. Es por esto que se pensó en inhibir directamente al receptor AT1 de angiotensina II, es decir, desarrollar un nuevo fármaco que asocie un inhibidor de la neprilisina más un ARA II, surgiendo de esta manera el LCZ696 (68).

El LCZ696 es un complejo supramolecular, cristalino, de doble acción, altamente soluble en agua, compuesto por 6 moléculas del inhibidor de la neprilisina (sacubitril) y 6 moléculas del inhibidor de los receptores de angiotensina II (valsartán). Este fármaco proporciona una

inhibición simultánea de la neprilisina y bloqueo de los receptores de la angiotensina (Figura 3) (69)(70).

Una vez ingerido, el complejo sacubitril/valsartán se disocia en un profármaco (AHU377) el cual se metaboliza rápidamente a LBQ657 (el compuesto activo inhibidor de la neprilisina) y el valsartán (71)(69).

A partir del desarrollo de este nuevo fármaco, se realizaron estudios preclínicos en perros y ratas, que demostraron que la administración del LCZ696 aumentaba los niveles y el efecto del ANP y el GMPc y bloqueaba las acciones del angiotensina II causando, así, una disminución dosis-dependiente de la presión arterial (72).

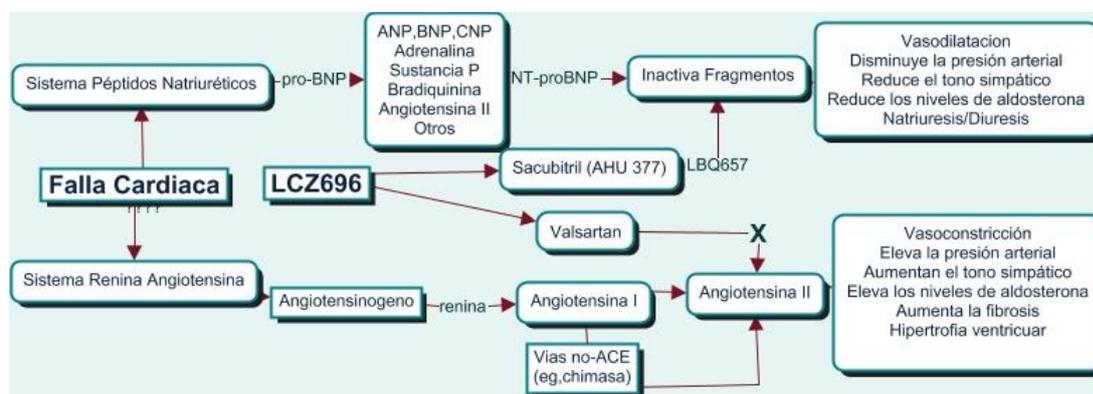


Figura 3. Mecanismo de acción del LCZ696. Adaptado de: Marques da Silva, P. et al. (73)

El estudio PARAMOUNT fue un ensayo clínico controlado fase II, randomizado, doble ciego multicéntrico, cuyo objetivo fue comparar el uso del LCZ696 y de valsartán, en pacientes con ICFEP y valores de NT-ProBNP mayores a 400 pg/mL. Se evidenció que los pacientes que recibieron el LCZ696 mostraron una disminución mayor del NT-ProBNP, que aquellos que recibieron valsartán por un período de 12 semanas. Otros parámetros evidenciados fueron la disminución del tamaño de la aurícula izquierda, en relación con la disminución de la presión de llenado del ventrículo izquierdo y la mejoría de clase funcional, así como la disminución de la presión arterial.

El fármaco fue bien tolerado en estos pacientes, con efectos adversos similares a aquellos con valsartán (74).

A partir de los resultados prometedores observados en el estudio PARAMOUNT, se decidió realizar el estudio PARADIGM.

El estudio PARADIGM fue un ensayo clínico controlado de fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico, que comparó LCZ696 (sacubitril/ valsartán) con enalapril (inhibidor de la ECA)

teniendo el end point primario compuesto de muerte cardiovascular, hospitalización por IC y el end point secundario de tiempo a la muerte por cualquier causa y cambio a los 8 meses del score de calidad de vida de Kansas City (75).

El estudio incluyó pacientes mayores de 18 años con síntomas de IC de clase II, III o IV de la NYHA, una FEVI 40% o menos (esto fue modificado al 35% o menos), niveles elevados de BNP y/u hospitalización por IC en los 12 meses anteriores (70) (75).

Se ejecutó un período de preinclusión en el cual todos los pacientes que reunían los criterios de inclusión recibieron durante un período de 6 a 8 semanas enalapril 10 mg dos veces al día durante 2 semanas, luego sacubitril/valsartán durante otras 4-6 semanas (200 mg dos veces al día) (76). Se descontinuaron del estudio aquellos pacientes que por alguna razón no toleraron la dosificación de alguno de los fármacos. Aquellos que completaron esta fase satisfactoriamente alcanzando las dosis objetivo de ambos fármacos (8442 pacientes), fueron incluidos y asignados, en forma aleatoria, a recibir Enalapril (10 mg dos veces al día) o LCZ696 (200 mg de dos veces al día) en una relación 1:1.

El estudio se detuvo antes de lo previsto, por recomendación del comité de monitoreo de datos, con una mediana de seguimiento de 27 meses, debido a la evidencia de un beneficio significativo y mantenido del end point primario, en el grupo de LCZ696 respecto al grupo de enalapril. (77)

Cuando se detuvo el estudio el end point primario había ocurrido en 914 pacientes (21,8%) del grupo que recibió LCZ696 y en 117 pacientes (26,5%) del grupo que recibió enalapril (hazard ratio de 0,80; intervalo de confianza 95% de 0,73-0,87; $p < 0,001$).

Se obtuvo una reducción del 20 % en la tasa de muerte cardiovascular y 21% en la tasa de hospitalización por IC respecto al grupo tratado con enalapril (Figura 4) (75) (76).

Por otra parte, el grupo tratado con LCZ696 mostró disminuir la velocidad de progresión de síntomas (78).

Respecto a la evaluación de la seguridad del fármaco se analizaron posibles efectos adversos tomando en cuenta la presencia de hiperkalemia, hipotensión sintomática, aumento de la creatinina sérica, angioedema y otros eventos adversos graves (75).

La hipotensión fue significativamente más frecuente en el grupo de LCZ696 (14% vs 9% en el grupo con sacubitril/valsartán y enalapril respectivamente $p < 0,001$) aunque raramente fue necesaria la suspensión del fármaco (0,9% y 0,7% en el grupo con sacubitril/valsartán y enalapril respectivamente $p = 0,38$) (79). Por el contrario, la disfunción renal, la hiperkalemia y la tos fueron menos frecuentes en el grupo de LCZ696.

Se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con LCZ-696 comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril lo cual no alcanzó significancia estadística.

Cabe mencionar que la mayor incidencia de angioedema se observó en pacientes de raza negra tratados con LCZ696 (2,4%) comparados con los tratados con enalapril (0,5%).

El número de pacientes incluidos (8442), hace que este sea el estudio clínico controlado más grande, al momento, que se haya realizado en insuficiencia cardíaca. Tiene la característica de ser el primero en evaluar una nueva droga contra otra droga de eficacia demostrada y no contra placebo como se suele realizar (80).

Tiene, además, la particularidad del amplio rango de edad que poseen los pacientes seleccionados lo que lo hace un estudio inclusivo y representativo en comparación con otros estudios clínicos (76).

Precisamente, tomando en cuenta la edad de los participantes en el estudio, Jhund y col. (78) analizaron los resultados obtenidos, y los subdividieron en 4 grupos según la edad de los participantes. El objetivo fue comparar entre los grupos la morbimortalidad.

Los datos analizados mostraron que los pacientes de mayor edad presentaban aumento de cifras de presión arterial sistólica, creatinina y PN. También se evidenció un aumento del promedio de la FEVI en relación directa con la edad. Se los relacionó a su vez con la presencia de mayores comorbilidades y clase funcional III/IV de la NYHA, en comparación con los pacientes más jóvenes.

La incidencia de muerte por causa cardiovascular en los pacientes tratados con LCZ696 fue similar entre todos los grupos etarios, mientras que en aquellos tratados con enalapril se observó una mayor incidencia de muerte en pacientes más jóvenes, menores de 55 años. Con respecto a la hospitalización por IC, en el grupo de enalapril se observó un aumento de la misma en los de mayor edad, resultado que no se evidenció en el otro grupo. En consistencia con los resultados anteriores, se observó que la muerte por todas las causas con enalapril fue mayor en pacientes menores a 55 años, mientras que en aquellos con LCZ696 esto no se demostró.

Como fue ya dicho, se vio disminución en la velocidad de progresión de los síntomas, y esto fue igual en todos los grupos etarios (76)(81).

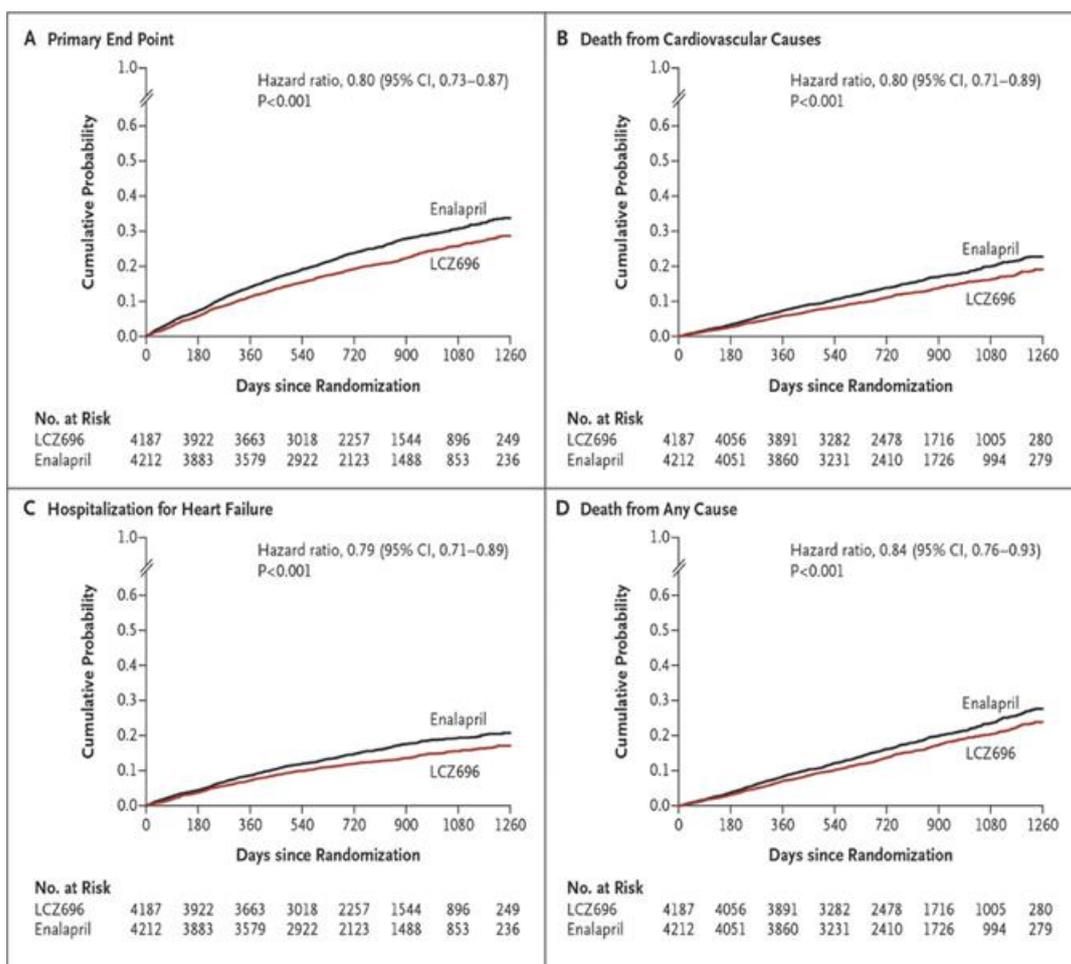


Figura 4. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de grupos del Sacubitril/Valsartan vs Enalapril: Extraídas de McMurray et al. (PARADIGM) (75).

Cuando se analizó la relación de la FEVI con el beneficio obtenido con la droga se concluyó que el valor FEVI no se encuentra relacionado con la mortalidad y que los beneficios de este fármaco se pueden observar en todos los rangos de FEVI reducida (82).

Un aspecto interesante lo marcan los resultados presentados en el congreso del American College of Cardiologist durante el año 2017 donde se evalúa el beneficio del LCZ696 en el control glucémico de pacientes diabéticos con IC y FEVI reducida. En el mismo se observó una marcada reducción de las cifras de hemoglobina glicosilada en el grupo de LCZ696 frente al grupo de enalapril (0,26% vs 0,16%), mientras que la necesidad de utilizar insulino terapia fue un 29% menor con el LCZ696. Esto podría estar marcando la necesidad de abordar otros posibles efectos desconocidos de este fármaco (83).

Un punto a considerar es que la neprilisina, además de inhibir la degradación de PN, tiene la propiedad de degradar la proteína beta amiloide, un péptido que normalmente se acumula en el sistema nervioso central y en el ojo, por lo que a largo plazo esto podría tener implicancias en la presencia de enfermedad de Alzheimer y de degeneración macular (84).

Al respecto se realizaron estudios en voluntarios sanos y en primates a los cuales se les administró LCZ696 comparándolos con placebo. Estudiaron las concentraciones del péptido beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo de ambos no hallándose diferencias en el contenido de beta amiloide del líquido de ambos grupos (85).

Se esperan los resultados del estudio PARAGON, el cual está evaluando la función cognitiva de los pacientes (86).

Los resultados del PARADIGM han disparado la realización de otros ensayos clínicos controlados que están actualmente en curso como los estudios PARAGON y el PARAMETER. El estudio fase III PARAGON analizará el efecto del LCZ696 en la morbimortalidad de pacientes con función sistólica preservada en comparación con valsartán, mientras que el PARAMETER se centrará en evaluar los cambios hemodinámicos aórticos y la rigidez vascular provocados por el LCZ696 respecto al olmesartán (87)(74).

5.9-Recomendaciones e indicaciones

La FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) han considerado que la evidencia generada por el estudio PARADIGM es de tal peso que han aprobado su utilización desde el año 2015 (88)(89).

A su vez la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación americana del corazón con el Colegio Americano de Cardiólogos han tomado en cuenta los resultados positivos de esta droga, su aprobación por estas agencias de control y la han incluido en sus recomendaciones publicadas durante el año 2016.

Ambas sociedades plantean la recomendación como sustituto de un IECA para reducir adicionalmente el riesgo de hospitalización y muerte por IC, en pacientes ambulatorios con ICFER que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con un IECA, un betabloqueante y un ARM; las mismas tienen clase de recomendación A y nivel de evidencia B (2)(90).

Por otra parte, la Sociedad Cardiovascular Canadiense en 2015 recomienda comenzar en pacientes con IC leve a moderada con fracción de eyección reducida (< al 40%), BNP elevado y hospitalizaciones por IC en los últimos 12 meses (91).

Todas las guías coinciden en enfatizar la importancia de esperar 36 horas entre la interrupción de los IECA y la utilización del LCZ696 con el fin de evitar el angioedema (92).

6.-Conclusión:

Considerando la evolución del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca, nuevas alternativas han surgido en la línea del manejo neurohormonal de esta patología. El estudio PARADIGM, que comparó enalapril con la molécula LCZ696, arrojó como resultado primario una reducción de la muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC, además probó disminuir la mortalidad por cualquier causa y mejorar la sintomatología y limitación física. Por lo tanto, esta molécula es una nueva alternativa para el tratamiento de estos pacientes.

Actualmente se encuentran en proceso nuevos estudios que tienen como objetivo confirmar los resultados del PARADIGM, definir más específicamente las poblaciones, especialmente en pacientes con FEVI conservada y el perfil de seguridad a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cagide A. Evolución del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Insuf Card.* 2015;10(1):6.
2. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. José Ramón González-Juanatey [Internet]. Johann Bauersachs; [cited 2017 Aug 15]; Available from: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/eurheartj/37/27/10.1093_eurheartj_ehw128/2/ehw128.pdf?Expires=1502926083&Signature=EYYqcYUDP5hhM8vb3FnDgY7HEykp-jlbqcE1F9pKCRyeeQgQIOcp1xfG7oC5MuMCOuSOxW8T7cpX8qXNLrZ9WJSazQR2K5FFm9NzltvItTFwSiNx9wfqoa1RDuo~4aLRxTzEf~-6ENu5b0ZcbCgMI8fZzJyW197sdIYvwuMfAz-G0CIUvn5Fxi93-85U5MjMZMd86iKyBW7wty2M4qMrr22IUciX9BSY52sUpo9QuwKu8X7IsUNmvqJkYWsEp99fmHBy0ytHcKaE1rFfc9Mne4ysAyh6JaTeGYSpLscdl327tdI~uUmMAbhsjowN9xil61Bq9l48KkUcltVv0dgXEg__&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPAVW3Q
3. Chaudhry SP, Stewart GC. New pharmacological and technological management strategies in heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:111–21.
4. Álvarez Rocha P, Ormaechea G. *Insuficiencia Cardíaca*. 1a ed. Montevideo: Oficina del Libro - FEFMUR; 2011.
5. Sistema EL, Autónomo N, La EN. El sistema nervioso autónomo en la insuficiencia cardíaca. 3:27–48.
6. Perrone S V. En búsqueda del santo grial capítulo dos. *Insufic Card.* 2014;9(2):77–93.
7. Asociación Costarricense de Cardiología. G, SciELO (Online service) D, Solís Blanco A. *Revista costarricense de cardiología*. [Internet]. Vol. 5, *Revista Costarricense de Cardiología*. Asociación Costarricense de Cardiología; 1999 [cited 2017 Oct 13]. 39-50 p. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422003000300008
8. Jiménez-Navarro M, Delgado Jiménez J, Rivera Otero M, Roig Minguell E, Segovia Cubero J, Almenar Bonet L, et al. Utilidad de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(15):591–6.
9. Los Péptidos Natriuréticos y su Efecto Cardiovascular [Internet]. [cited 2017 Oct 13].

Available from:

http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v28_n1/pepti_natri.htm

10. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6(F):15–26.
11. Birschmann I, Walter U. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase. *Acta Biochim Pol.* 2004;51(2):397–404.
12. Knepper MA, Editor F. a Rapid and Potent Natriuretic Response To Intravenous Injection of. *Methods.* 2001;403–9.
13. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp.* 2016;216(6):313–22.
14. Sociedad Argentina de Cardiología. ER. *Revista Argentina de cardiología : organo de la Sociedad Argentina de Cardiología.* [Internet]. Vol. 81, *Revista argentina de cardiología.* Sociedad Argentina de Cardiología; 2013 [cited 2017 Oct 13]. 515-529 p. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482013000600011
15. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110(15):2168–74.
16. Wills B, Prada LP, Rincón A, Buitrago AF. Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI): una alternativa en los pacientes con falla cardíaca. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2016;23(2):120–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.08.001>
17. Tamargo J, López-Sendón J. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2004;57(5):447–64. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/bases-evidencias-clinicas-los-efectos/articulo/13061122/>
18. Faris R, Flather M, Purcell H, Poole-wilson P, Coats A. Diuretics for heart failure (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;15(2):CD003838.

19. Trulla JC, Interna DM. Tratamiento diure. 2014;142(4):163–70.
20. Hunt SA. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guideli. Circulation [Internet]. 2005;112(12):e154–235. Available from:
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586>
21. Wills B, Prada LP, Rincón A, Buitrago AF. Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI): una alternativa en los pacientes con falla cardíaca. Rev Colomb Cardiol. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2016;23(2):120–7.
22. De Micheli Serra A, Hernández GP. Breve historia de la digital y los digitálicos. Homenaje a la memoria del ilustre maestro y académico Dr. Rafael Méndez Martínez, pionero de los estudios farmacológicos sobre la digital y los glucósidos digitálicos. Gac Med Mex. 2015;151(5):660–5.
23. England TN. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. N Engl J Med [Internet]. 1997;336(8):525–33. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199702203360801>
24. Álvarez MS. Digital y diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Insufic Card Rev Espec en Insufic cardíaca, cardiometabolismo e Hipertens Pulm [Internet]. 2009;4(4):161–7. Available from:
<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3105559&info=resumen&idioma=SPA>
25. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: A systematic review and meta-analysis of the literature. Eur Heart J. 2015;36(28):1831–8.
26. Federal D. Inhibidores del sistema renina-angiotensina- aldosterona. 2011;49(1):45–52.
27. Investigators* TS. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. N Engl J Med [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 1991 Aug 14 [cited 2017 Oct 13];325(5):293–302. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199108013250501>
28. The Consensus Trial Study Group. New Engl J Med Downloaded from [nejm.org](http://www.nejm.org) Oct [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 13];13. Available from:

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM198706043162301>

29. Investigators* TS. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society ; 1991 Aug;325(5):293–302.
30. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 1992 Sep 3 [cited 2017 Oct 13];327(10):669–77. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199209033271001>
31. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1993 Oct 2 [cited 2017 Oct 13];342(8875):821–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8104270>
32. The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. The Trace Study Group. *Am J Cardiol* [Internet]. 1994 Apr 7 [cited 2017 Oct 13];73(10):44C–50C. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8166055>
33. Francisco Tocornal J1, Tatiana Espinoza B1, Jan Karlsruher S2 JCE. Angioedema por uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina en Otorrinolaringología. *Rev Otorrinolaringol* [Internet]. 2006;66:179–84. Available from: <http://www.scielo.cl/pdf/orl/v66n3/art02.pdf>
34. Orlando M, Cadena J, Bernardet R, Portillo B. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina ii a la luz de los estudios de mayor impacto. 2009;15(1):58–66.
35. Heran B, Musini V, Bassett K, Taylor R, Wright J. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Sys Rev*. 2012;4(4):CD003040-CD003040.
36. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2000;355(9215):1582–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821361>
37. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial

- of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. 1997;349(9054):747–52.
38. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* (London, England). 2000;355(9215):1582–7.
 39. Investigators TO. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 2008 Apr 10 [cited 2017 Oct 13];358(15):1547–59. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0801317>
 40. Redon J, Jose M, Martinez F. B LOQUEO DE L S I S T E M A R E N I N A - A N G I O T E N S I N A E N L A E N F E R M E D A D O N T A R G E T Estudio ONTARGET . Diseño y objetivos . Sus resultados . ¿ Qué cuestiones pendientes resolverán ? 2008;49–55.
 41. Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, Gupta RC, Sharow V, Scicli G. Effects of Long-term Monotherapy With Enalapril, Metoprolol, and Digoxin on the Progression of Left Ventricular Dysfunction and Dilation in Dogs With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 1994;89(1):2852–9.
 42. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* [Internet]. 1994;90(4):1765–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7923660>
 43. Wollert KC, Drexler H. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol as the sun and center of the beta-blocker world? *Circulation* [Internet]. American Heart Association, Inc.; 2002 Oct 22 [cited 2017 Oct 13];106(17):2164–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390940>
 44. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* (London, England) [Internet]. 1999 Jun 12 [cited 2017 Oct 13];353(9169):2001–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376614>
 45. Domanski MJ. Design of the Beta-Blocker Evaluation Survival trial (BEST). [cited 2017 Oct 13]; Available from: [http://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(99\)80766-8/pdf](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(99)80766-8/pdf)

46. Smart NA, Kwok N, Holland DJ, Jayasighe R, Giallauria F. Bucindolol: A pharmacogenomic perspective on its use in chronic heart failure. *Clin Med Insights Cardiol.* 2011;5:55–66.
47. Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2017 Oct 13];6(5):539–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejheart.2004.04.013>
48. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;341(10):709–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199909023411001>
49. Zannad F, McMurray JJV, Drexler H, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2017 Oct 13];12(6):617–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1093/eurjhf/hfq049>
50. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709–17.
51. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 2003 Apr 3 [cited 2017 Oct 13];348(14):1309–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa030207>
52. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, Liang C seng, Lang R, Silver MA, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: A randomized, double-blind, placebo- controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 1999;34(1):155–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00184-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00184-9)
53. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation.* 2005;111(12):1487–91.
54. Weeks SG. Nesiritide: the clinical experience. *Can J Cardiol.* 2008;24 Suppl B(July):19B–21B.

55. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 2011 Jul 7 [cited 2017 Aug 17];365(1):32–43. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1100171>
56. van Deursen VM, Hernandez AF, Stebbins A, Hasselblad V, Ezekowitz JA, Califf RM, et al. Nesiritide, renal function, and associated outcomes during hospitalization for acute decompensated heart failure: results from the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF). *Circulation*. 2014;130(12):958–65.
57. Tamargo J, López-Sendón J. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. *Rev Española Cardiol*. 2004;57(5):447–64.
58. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: An evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013;34(12):886–93.
59. Howell EH, Cameron SJ. Neprilysin inhibition: a brief review of past pharmacological strategies for heart failure treatment and future directions. 2016.
60. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133(11):1115–24.
61. McMurray JJ V., Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 Oct 13];15(9):1062–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563576>
62. Bevan EG, Connell JMC, Doyle J, Carmichael HA, Davies DL, Lorimer AR, et al. Candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor. *J Hypertens* [Internet]. 1992 Jul [cited 2017 Oct 13];10(7):607–614. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004872-199207000-00002>
63. Vardeny O, Tacheny T, Solomon SD. First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin

- Inhibitor in Heart Failure. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Oct 19 [cited 2017 Oct 13];94(4):445–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2013.146>
64. Miguel Ylarri E. Innovación terapéutica Tratamiento de la insuficiencia cardíaca De la digitalis lanata a la inhibición de la neprilisina. Año XXV N° [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 15];48:59–64. Available from: http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes48/art_08.pdf
65. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, 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). *Circulation*. 2002;106(8):920–6.
66. McMurray JJ V., Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact. *Eur J Heart Fail*. 2013 Sep;15(9):1062–73.
67. Coats AJS. Omapatrilat--the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol* [Internet]. 2002 Nov [cited 2017 Oct 13];86(1):1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243845>
68. Vardeny O, Tacheny T, Solomon SD. First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor in Heart Failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Oct;94(4):445–8.
69. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined Neprilysin and Renin-Angiotensin System Inhibition for the Treatment of Heart Failure. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Oct 13];2(6):663–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25306450>
70. Gori M, Senni M. Sacubitril/valsartan (LCZ696) for the treatment of heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2016 Feb 8 [cited 2017 Oct 13];14(2):145–53. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14779072.2016.1128827>
71. Lin LM, Wu Y, Wu MF, Lin JX. Focus on the Novel Cardiovascular Drug LZC696: from Evidence to Clinical Consideration. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. Springer US; 2016 Dec 18 [cited 2017 Oct 13];30(6):623–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10557-016-6699-5>

72. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. Portland Press Ltd; 2016 Jan [cited 2017 Aug 15];130(2):57–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637405>
73. Portuguesa De Cardiologia R, Marques Da Silva P, Aguiar C. Sacubitril/valsartan: An important piece in the therapeutic puzzle of heart failure PALAVRAS-CHAVE. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 13];36(9):655–68. Available from: www.revportcardiol.org
74. Solomon SD, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Gong J, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial for the Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators*. *Lancet* [Internet]. 2012 [cited 2017 Oct 13];380:1387–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
75. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2014 Sep 11 [cited 2017 Oct 13];371(11):993–1004. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409077>
76. Callan PD, Clark AL. Heart failure - whats new and whats changed? *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2017 Oct 13];16(Suppl_6):s37–42. Available from: <http://www.clinmed.rcpjjournal.org/cgi/doi/10.7861/clinmedicine.16-6-s37>
77. Tyler JM, Teerlink JR. The safety of sacubitril-valsartan for the treatment of chronic heart failure. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017 Jan 6 [cited 2017 Oct 13];14740338.2017.1279144. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2017.1279144>
78. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen C-H, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Oct 7 [cited 2017 Oct 14];36(38):2576–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231885>
79. Lillyblad MP. Dual Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibition with Sacubitril/Valsartan in Chronic Systolic Heart Failure. *Ann Pharmacother* [Internet].

- 2015 Nov 14 [cited 2017 Oct 13];49(11):1237–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175499>
80. Jhund PS, McMurray JJ V. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2017 Aug 15];102(17):1342–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207980>
 81. Gorostidi Pérez M, Concejo Alfaro B, Prieto Díaz MÁ, Marín Iranzo R. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. *Hipertens y Riesgo Vasc* [Internet]. 2002;19(3):129–38. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1889183702712440>
 82. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction CLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2016 Mar 25 [cited 2017 Oct 13];9(3):e002744. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26915374>
 83. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017 May [cited 2017 Oct 13];5(5):333–40. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28330649>
 84. Vilela-Martin JF. Spotlight on valsartan–sacubitril fixed-dose combination for heart failure: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2016 May [cited 2017 Oct 13];10:1627. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27274196>
 85. Patel N, Gluck J. Is Entresto good for the brain? *World J Cardiol* [Internet]. Baishideng Publishing Group Inc; 2017 Jul 26 [cited 2017 Oct 13];9(7):594–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28824789>
 86. Schoenfeld HA, West T, Verghese PB, Holubasch M, Shenoy N, Kagan D, et al. The effect of angiotensin receptor neprilysin inhibitor, sacubitril/valsartan, on central nervous system amyloid- β concentrations and clearance in the cynomolgus monkey. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2017 May 15 [cited 2017 Oct 13];323:53–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28315356>
 87. Rossi A, Gheorghide M, Triposkiadis F, Solomon SD, Pieske B, Butler J. Left Atrium in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Structure, Function, and Significance.

- Circ Hear Fail [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2017 Oct 13];7(6):1042–9. Available from: <http://circheartfailure.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001276>
88. Fda, Cder. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. [cited 2017 Oct 13]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf
89. European Medicines Agency - Find medicine - Entresto [Internet]. [cited 2017 Oct 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004062/human_med_001929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
90. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol [Internet]. Journal of the American College of Cardiology; 2013 Oct 15 [cited 2017 Oct 13];62(16):e147–239. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713021141>
91. sociedad cardiovascular canadiense [Internet]. [cited 2017 Oct 15]. Available from: <https://www.ccs.ca/en/>
92. Virani SA, Bains M, Code J, Ducharme A, Harkness K, Howlett JG, et al. The Need for Heart Failure Advocacy in Canada. Can J Cardiol [Internet]. Elsevier; 2017 Sep [cited 2017 Oct 14];0(0). Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X17309844>