

Artículo de Revisión

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la era de Paradigm

"Treatment of Heart failure in the Paradigm's era"

Eduardo R Perna

Instituto de Cardiología J. F. Cabral. Corrientes, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de marzo de 2016

Aceptado el 4 de abril de 2016

Online el 22 de mayo de 2016

www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento

Ensayos clínicos

Keywords:

Heart failure

Treatment

Clinical trials

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una epidemia mundial, con alta tasa de hospitalizaciones y elevado costo. La epidemiología actual indica que la incidencia permanece estable, con una reducción en la mortalidad, pero con subsiguiente aumento en el número de casos y admisiones. El tratamiento farmacológico estaba dirigido fundamentalmente a la intervención sobre el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, donde las drogas que bloquean y modulan muchos de sus componentes han demostrado consistentemente reducir el riesgo de muerte y hospitalizaciones por IC. El estudio PARADIGM-HF demostró que el tratamiento con LCZ696, un inhibidor dual del receptor de angiotensina II, mediado por su componente valsartán, y de la endopeptidasa neutra neprilisin (ARNI), a través de su componente sacubitril, redujo significativamente el riesgo de muerte por cualquier causa, de causa cardiovascular, así como las hospitalizaciones por IC comparado con el enalapril. Estos resultados han generado un gran entusiasmo en la comunidad médica. Algunos aspectos adicionales a analizar incluyen la generalización de sus resultados, la selección de candidatos así como la exclusión de potenciales subgrupos, como trasladar la evidencia a la arena clínica y la extensión a otras condiciones vinculadas, como IC con fracción de eyección preservada, diabetes, ancianos y fallo renal. El estudio PARADIGM-HF provee una evidencia fuerte que la inhibición combinada del receptor de angiotensina y del neprilisin es superior a la inhibición aislada del sistema renina-angiotensina en pacientes con ICC. Con la evidencia disponible, la extrapolación a la práctica habitual requerirá de tiempo, aprendizaje, prudencia y experiencia de la comunidad médica.

"Treatment of Heart failure in the Paradigm's era"

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a global epidemic, with high rate of hospitalizations and elevated cost. The current epidemiology suggests that the incidence remains stable, with a reduction in mortality but a subsequent increase in the number of cases and admissions. Drugs treatment was mainly drive to the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system, where drugs that block and modulate many of its components have consistently shown to reduce the risk of death and hospitalization for heart failure. The PARADIGM-HF study showed that treatment with LCZ696, a dual inhibitor of angiotensin II receptor, mediated by the valsartan component, and neutral endopeptidase neprilisin (ARNI) through its sacubitril component, significantly reduced the risk of death from any cause, cardiovascular death and hospitalization for heart failure compared with enalapril. These results have generated great excitement in the medical community. Some additional aspects to being analyzed include the generalization of its results, the selection of candidates and the potential exclusion of subgroups, how to translate the evidence into clinical scenario and extension to other related conditions, such as HF with preserved ejection fraction, diabetes, elderly and renal failure. The PARADIGM-HF study provides strong data that the combined inhibition of the angiotensin receptor and neprilisin is superior to isolated inhibition of the renin-angiotensin system in patients with CHF. With the available evidence, the extrapolation to the usual practice require time, learning, prudence and experience of the medical community.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una epidemia mundial. Aproximadamente 2-3 de cada 100 individuos adultos en países desarrollados tienen IC, aumentando a 10 cada 100 en mayores de 70 años^{1,2}. En Estados Unidos se estima que 6,6 millones de adultos tienen insuficiencia cardíaca crónica (ICC), y anualmente ocurren 670.000 nuevos casos, un millón de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HIC) y fallecen 56.830 personas, representando un elevado costo para la salud³. En Europa, la prevalencia es de 15 millones con una incidencia anual de 1,3 millones⁴. Dada la falta de datos certeros en Argentina, la extrapolación de estos porcentajes sugieren la presencia de 1 millón de enfermos, y que cada año ocurrirían 120 mil nuevos casos, 70 mil se hospitalizarían y 30 mil fallecerían por este diagnóstico⁵. Estudios realizados en base a la información de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación evidenciaron que la IC fue la causa más común de mortalidad, en dos períodos diferentes. Es importante remarcar que ha existido una reducción en la mortalidad cardiovascular (31%) y en la mortalidad debida a IC (22,4%) desde 1990 a 1997⁶. Desde 1997 a 2006 se observó una reducción en los mismos parámetros ajustados por edad, de aproximadamente 20% en ambos sexos.

A este contexto se debe agregar como ingrediente los cambios epidemiológicos ocurridos en la ICC. Estudios basados en población han mostrado que la incidencia se mantuvo estable en los recientes años, con una reducción en la tasa de mortalidad⁷⁻¹⁰. El progreso en el manejo de varias afecciones cardiovasculares como hipertensión arterial, diabetes y enfermedad coronaria han provocado un aumento en la longevidad y supervivencia con un efecto aditivo sobre la población en riesgo. Como resultado de estas tendencias existe un aumento en el número de casos con IC, lo cual deriva en un aumento el número de admisiones hospitalarias por descompensación, a pesar de cambios menores en los porcentajes.

Numerosas guías de tratamiento internacionales y nacionales están disponibles, aunque su aplicación no es uniforme en la práctica clínica, y el traslado de la evidencia a la prescripción de fármacos continua siendo un desafío^{2,4,5,11}. En nuestro país, si bien el uso de drogas de eficacia demostrada mejoró al alta luego de una hospitalización, los cambios temporales ocurridos en la prescripción durante las últimas dos décadas han sido menores⁵.

En este artículo se revisará el tratamiento farmacológico contemporáneo de la ICC, la ampliación del concepto fisiopatológico que ocurrió de acuerdo a las nuevas evidencias y se analizará el probable impacto en el traslado de estos hallazgos a la práctica clínica.

Tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca crónica

Cuando nada parecía que iba a cambiar

En el periodo 2001-2012, 154 ensayos clínicos que evaluaron el efecto de drogas en IC, involucrando 162.725 pacientes, predominantemente con fracción de eyección del ven-

trículo izquierdo reducida (ICFER), fueron publicados en las revistas médicas más importantes¹². La mayoría incluyó sujetos con ICC (82,5%) y en presencia de ICFer aislada o combinada con casos con fracción de eyección preservada (ICFEp) (94,2%), mientras que la intervención evaluada fue un fármaco en 52,6%. En ellos se observó que las tasas de enrolamiento no cambiaron significativamente en el tiempo, pero sí se redujeron aquellos que cumplieron con el punto final primario.

En la década 2004-2014, solo dos drogas fueron aprobadas en Estados Unidos para el tratamiento de ICC: eplerenona y la combinación fija hidralazina-dinitrato de isosorbide. Sin embargo, en el año 2015, dos nuevas drogas con evidencias favorables para esta condición fueron aprobadas: ivabradina y la combinación sacubitril/valsartán o LCZ696¹³.

La ICC se reconoce hoy en día como un desbalance neurohormonal, entre fuerzas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, donde finalmente dominan las primeras en desmedro de las segundas. Las dos vías principales involucradas en la progresión desde una injuria miocárdica hasta la ICC son el sistema nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), representando el blanco clásico de las intervenciones terapéuticas (*Figura 1*)¹⁴. De esta forma, los betabloqueantes (BB) carvedilol, metoprolol, bisoprolol y nebivolol, con espectros diferentes de efectos sobre los receptores, y por ende con algunas diferencias en sus efectos beneficiosos, demostraron inequívocamente reducción de la mortalidad en ICC y constituyen uno de los pilares del tratamiento^{2,4,15-20}. La administración a largo plazo de BB se asoció con mejoría de los síntomas, del estado clínico y de la sensación de bienestar. Se observó también una reducción de aproximadamente 30% de la mortalidad así como del punto final combinado de muerte u hospitalizaciones. Estos beneficios fueron independientes de la etiología coronaria, diabetes, sexo y raza².

Por otro lado, el SRAA representa una vía más compleja, donde la acción de drogas puede realizarse a diferentes niveles, y los estudios han demostrado un efecto variable en términos de beneficios. Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (iECA) son las drogas de elección, constituyen la opción predilecta para el tratamiento y el comparador por excelencia de las drogas que actúan en este eje^{2,4,14,21-25}. En la ICC, estas drogas se asociaron con una reducción del 20-25% de la mortalidad por todas las causas así como muerte u HIC. Los efectos beneficiosos incluyen a pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y luego de un infarto agudo de miocardio. Además, se observó un impacto favorable en término de inhibición del remodelamiento post-infarto, mejoría en la función cardíaca, síntomas, estado clínico y prevención de nuevos episodios isquémicos y de fibrilación auricular. Estos efectos fueron independientes de edad, sexo, uso de aspirina, BB y diuréticos y para cualquier grado de disfunción ventricular.

Inicialmente como tratamiento alternativo en pacientes intolerantes a iECA, donde la inhibición de las quininas puede promover algunos efectos colaterales como tos

seca y angioedema, se evaluó el rol de los bloqueantes de receptores de angiotensina I (BRA) en ICC. Un metaanálisis de 12,469 pacientes mostró en aquellos no tratados con iECA una tendencia no significativa en reducir mortalidad (OR=0,68; IC95%=0,38-1,22) y hospitalización (0,67; 0,29-1,51). En casos tratados con iECA, no hubieron diferencias en mortalidad (1,09; 0,92-1,29) u hospitalización (0,95; 0,80-1,13) comparados con aquellos que continuaron el mismo tratamiento y sí un incremento de los efectos adversos de ambas drogas. Como terapia adicional al iECA, fue superior en reducir internación (0,74; 0,64-0,86) pero no la mortalidad (1,04; 0,91-1,2)²⁶⁻²⁹.

Aldosterona, otro de los elementos del SRAA, fue también blanco de intervención y drogas como espironolactona y eplerenona han demostrado un impacto en reducción de mortalidad del 15 al 30%, especialmente en formas más graves, reducción de hospitalizaciones y de muerte súbita cardíaca³⁰⁻³².

Por el contrario, algunas acciones sobre el sistema, a pesar de poseer racionalidad fisiopatológica a nivel molecular, no han podido superar al efecto de los iECA. El antagonismo de la endopeptidasa neutra (EPN), con drogas como el omapatrilat, resultaba alentador, aunque la incidencia de efectos adversos como angioedema provocaron la suspensión de su investigación^{33,34}. Recientemente, el inhibidor directo de la renina, aliskiren falló en demostrar superioridad y aún no inferioridad comparado con el enalapril³⁵.

El agregado de una dosis fija de hidralazina y dinitrato de isosorbide al tratamiento estándar con iECA o BRA, en afro-americanos, ofreció un beneficio adicional³⁶.

Una de las últimas drogas incorporadas al arsenal terapéutico de ICC es la ivabradina, un inhibidor específico de los canales If de las células del nódulo sinusal, cuya función es exclusivamente reducir la frecuencia cardíaca, en ritmo sinusal. Esta medicación produjo una reducción del punto final combinado de muerte u HIC del 18%, comparada con placebo en pacientes con ICC y frecuencia cardíaca mayor de 70 latidos, con el beneficio circunscripto al efecto sobre las hospitalizaciones³⁷.

El Estudio PARADIGM-HF

Hasta que el paradigma se modificó

Si bien la vía de estimulación de la producción de péptidos natriuréticos ha sido reconocida durante mucho tiempo, se ha renovado el reconocimiento de su rol importante en la fisiopatología de la ICC, como antagonista del SRAA, promoviendo vasodilatación, diuresis, natriuresis, descenso del tono simpático y de los niveles de aldosterona, con efectos antifibróticos. Los péptidos natriuréticos circulantes incluyen al péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético tipo B (BNP) y urodilatin, los cuales son secretados por el corazón, vasos sanguíneos, riñón y sistema nervioso central, en respuesta al aumento del estrés miocárdico, resultando en sus potentes efectos. Su degradación se produce fundamentalmente por dos mecanismos: degradación enzimática por una endopeptidasa neutra llamada

neprilisin (EPNN) y aclaramiento mediado por receptores. (*Figura 1*), por lo que la inhibición del neprilisin (iEPNN) ocasiona un incremento en sus concentraciones plasmática y perpetuación de sus efectos^{13,14}. El neprilisin degrada también una serie de péptidos incluyendo vasodilatores, como adrenomodulina y bradiquinina, así como vasoconstrictores tales como angiotensina I y II y endotelina 1, y otras sustancias como oxitocina, péptidos opioides, sustancia P, gastrina, péptido intestinal vasoactivo y proteína amiloidea beta¹⁴.

El efecto de inhibir a la endopeptidasa neutra fue testado inicialmente en forma aislada con resultados insatisfactorios, y luego se combinó con un iECA, donde la aparición de angioedema limitó su desarrollo^{34,38}. El LCZ696 es un inhibidor dual del receptor de angiotensina II, mediado por su componente valsartán, y de la endopeptidasa neutra neprilisin (ARNI por su nombre en inglés) a través de su componente sacubitril³⁹. LCZ696 es un complejo de 6 moléculas de valsartán con 6 moléculas de la prodroga sacubitril. Este último, luego de su ingestión se metaboliza rápidamente en el componente iEPNN activo, LBQ657. La concentración pico de ambas drogas ocurre cerca de 3 horas después de su administración. La acción de BRA se reflejó en el aumento de las concentraciones de renina plasmática y angiotensina II, mientras que simultáneamente aumentó el monofosfato cíclico de guanosin, demostrando un aumento de los niveles de ANP por la iEPNN del LBQ657⁴⁰.

En el estudio **PARADIGM-HF** (*Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*), el LCZ696 se comparó con enalapril en 8442 pacientes sintomáticos con ICFeR. El ensayo clínico fue detenido precozmente basado en la recomendación del Comité de Monitoreo de Dato debido a que redujo significativamente el riesgo de muerte por cualquier causa, de causa cardiovascular, así como las HIC (*Tabla 1*) con un perfil de seguridad aceptable⁴¹. El número necesario a tratar para prevenir un evento primario fue 21 y una muerte cardiovascular fue 32. Los beneficios del tratamiento con esta droga incluyeron mejoría en la calidad de vida, reducción de muerte súbita y prevención de la progresión de la ICC, expresado por la necesidad de intensificar el tratamiento, menos visitas a emergencias, menor necesidad de admisión a cuidados intensivos o uso de inotrópicos y asistencia ventricular, y reducción de biomarcadores como troponina y NT-proBNP^{42,43}.

El tratamiento futuro de la insuficiencia cardíaca

¿Nada volverá a ser como antes?

Los resultados del estudio **PARADIGM-HF** han generado un gran entusiasmo inicial en la comunidad médica, considerando la aparición de una droga que ofrece un reducción de la mortalidad del 20% sobre el mejor tratamiento disponible, es decir iECA⁴⁴. A la luz de estos hallazgos, diferentes preguntas surgen acerca de la validez y generalización de los resultados, su aplicación en la práctica clínica y la extensión a otras condiciones vinculadas a la ICC.

Validez y generalización de los hallazgos

El estudio posee varias fortalezas tales como el hecho que los efectos fueron estadísticamente significativos y favorables, no sólo en el punto final combinado primario, sino en todos sus componentes, demostrando la solidez del hallazgo; y la detención del mismo precozmente, recordando estudios del siglo pasado que han revolucionado el manejo de la ICC. Sin embargo, la generalización a una población diferente tiene algunas limitaciones como por ejemplo la consideración del diseño del estudio donde se incluyó una etapa de run-in. Allí, los pacientes debían demostrar secuencialmente la tolerancia a dosis de enalapril de 10 mg dos veces por día y LCZ696, hasta alcanzar 200 mg (dosis de valsartán de 160 mg) dos veces al día. Esta etapa descartó el 12% de la población por diversos efectos adversos (los más frecuentes fueron tos, hiperkalemia, deterioro de la función renal e hipotensión), los cuales ocurrieron predominantemente en el grupo enalapril. En la evaluación final, la dosis media de LCZ696 y enalapril fueron 375 ± 71 mg y 18.9 ± 3.4 mg, respectivamente. Estos valores están muy cercanos a la dosis recomendada por las guías para el enalapril, pero son mayores a la de otros estudios similares. Este hecho implica que la selección de candidatos para este tratamiento debe considerar la necesidad de tolerar altas dosis. Pero esta situación no es exclusiva del LCZ696, y en general las dosis alcanzadas en la práctica clínica son inferiores a la de los ensayos clínicos⁴⁵. Otro cuestionamiento es que el tiempo de seguimiento se redujo a 27 meses de mediana por la detención temprana, y esto puede generar preocupación sobre la durabilidad del efecto y el desarrollo de reacciones adversas. Un subanálisis del estudio, estimó que el tratamiento con LCZ696, comparado con el enalapril, podría resultar en una proyección de 1-2 años de longevidad y supervivencia sin HIC ganados en pacientes similares a los incluidos en **PARADIGM-HF**, en un rango de edad entre 45 a 75 años⁴⁶.

En relación a efectos adversos luego de la randomización, la hipotensión sintomática ocurrió en 14% del grupo LCZ696 y 9,2% del grupo enalapril ($p < 0,001$), pero en general no requirió discontinuación. La presión arterial a 8 meses del seguimiento fue $3,2 \pm 0,4$ mmHg más baja en el grupo LCZ696, aunque esto no fue determinante del resultado cuando se lo consideró como variable dependiente de tiempo. Por el contrario tos, elevación de creatinina y del potasio se reportaron con mayor frecuencia en el grupo enalapril; la necesidad de suspender el tratamiento por efectos adversos fue también más frecuente en este grupo que en el LCZ696 (10,7 vs 12,3%, $p = 0,03$) al igual que por deterioro de la función renal (0,7 vs 1,4%). El angioedema, fue adjudicado en forma ciega en 19 pacientes del grupo LCZ696 y 10 del grupo enalapril ($p = 0,13$).

De la evidencia a la práctica clínica

Uno de los aspectos más intrigantes es como se trasladarán los resultados del estudio **PARADIGM-HF** a la arena clínica, y los cambios en que se desencadenarán a partir de ello. Una de las herramientas más utilizada para decidir

la prescripción de drogas es el mensaje transmitido por las guías de tratamiento. En ellas, la clase de recomendación es una estimación de la magnitud del efecto del tratamiento considerando riesgos y beneficios junto al análisis de utilidad y efectividad; mientras que el nivel de evidencia es una estimación acerca de la certeza o precisión del efecto de una intervención y se basa en un orden de jerarquía del peso de la evidencia². De esta manera, un nivel de evidencia A se obtiene de la evaluación en múltiples ensayos clínicos randomizados o meta-análisis, mientras que un nivel B se logra con un simple ensayo clínico randomizado o varios estudios no-randomizados. La disponibilidad de un estudio como **PARADIGM-HF** seguramente llevaría una recomendación I, ya que los beneficios superan claramente a los riesgos, sin embargo el nivel de evidencia debería ser sólo B. Este hecho podría generar un escepticismo mayor en aquellos acérrimos defensores de este tipo de documento. No se puede soslayar que la característica distintiva de este estudio fue que demostró la superioridad a una droga que posee una evidencia A y no a un placebo. Si esto debería posicionarla al mismo nivel de jerarquía, seguramente generará un debate importante.

El siguiente pensamiento es como posicionarla ante un paciente sin tratamiento previo y en aquel bajo un esquema de iECA o BRA. En el primer caso, la decisión lógica es seleccionar el mejor tratamiento disponible, es decir la combinación sacubitril/valsartan posee la ventaja. En el segundo caso, la decisión es más sencilla cuando consideramos que la evolución clínica no es satisfactoria o hay intolerancia (no debida a hipotensión) y necesitamos intervenir con una mejor opción, donde el cambio a LCZ696 puede ofrecer mejores expectativas. Ahora bien, las cavilaciones acerca de la necesidad de modificar un tratamiento en un paciente estable, con buena tolerancia, representan un área de grises, donde a pesar de considerar que la evidencia es contundente, el efecto en un paciente individual puede ser de valor limitado. En el análisis de subgrupos pre-especificados, el beneficio fue en general independiente del tratamiento previo o no con iECA y antagonistas de aldosterona, aunque el impacto fue menor en aquellos sin iECA.

La estrategia a seguir una vez decidida su indicación es otro tema de preocupación. En base al diseño del estudio **PARADIGM-HF**, se debería realizar una suspensión del iECA al menos 24 horas previas al inicio del LCZ696 para reducir el riesgo de angioedema. Además, la dosis de sacubitril/valsartan debería ser titulada a los niveles que demostraron eficacia en el estudio (375 ± 71 mg), considerando una tasa de discontinuación del 18%. El valor de dosis menores no ha sido establecido.

Existen grupos de individuos donde el uso de LCZ696 puede representar un desafío. El perfil de pacientes no evaluados en el estudio incluye aquellos con presión arterial marginalmente baja, hospitalizados por IC, en clase funcional IV y fallo cardíaco avanzado. Por otro lado las características relacionadas con la droga que pueden entorpecer su aplicabilidad abarcan a pacientes no tratados con iECA,

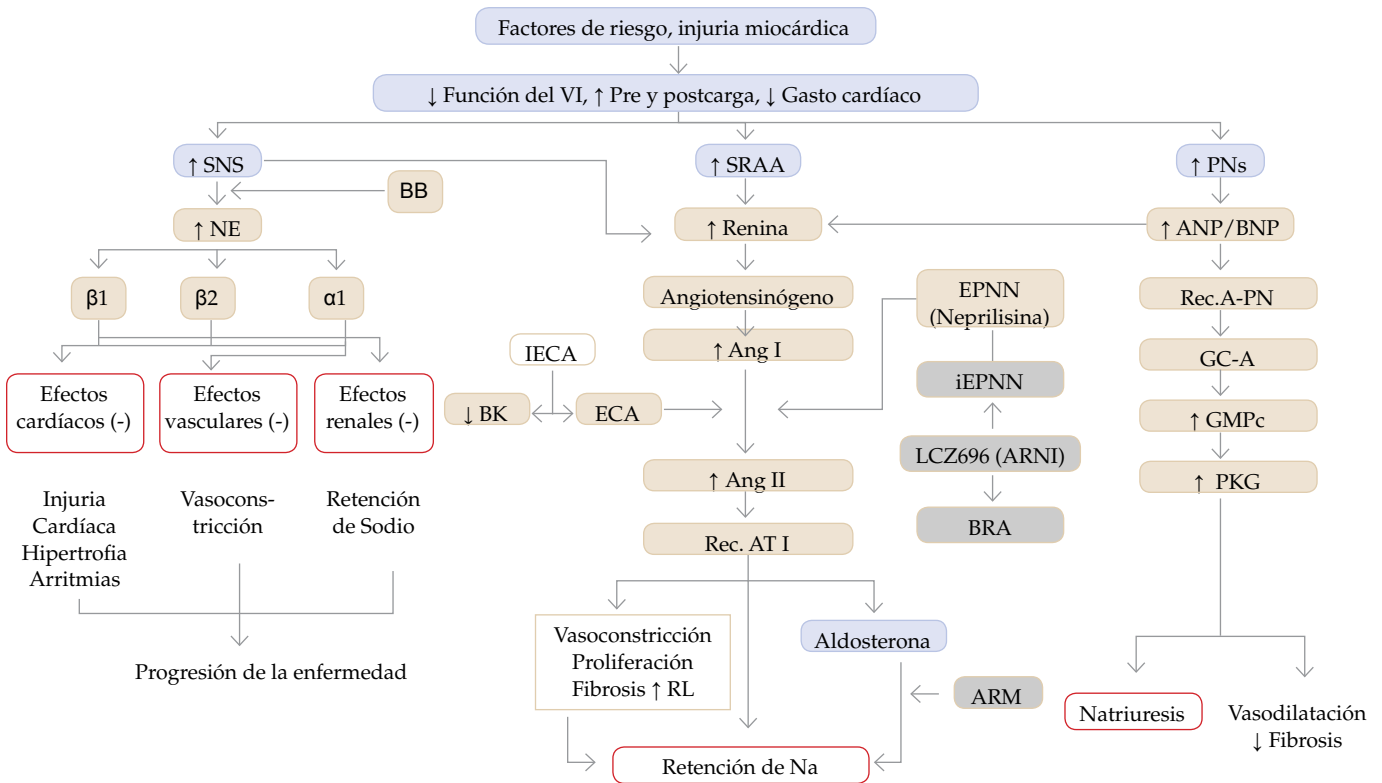


FIGURA 1.

Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la insuficiencia cardíaca (líneas celestes) y los sitios de acción de drogas que bloquean vías específicas (líneas rojas). ↓: disminución; ↑: aumento; **VI**: ventrículo izquierdo; **SNS**: sistema nerviosos simpático; **SRAA**: sistema renina angiotensina aldosterona; **PNs**: péptidos natriuréticos; $\beta 1$: receptores beta 1; $\beta 2$: receptores beta 2; $\alpha 1$: receptores alfa 1; **BB**: betabloqueantes; (-): efectos negativos; **Ang I**: angiotensina I; **Ang II**: angiotensina II; **Rec AT I**: receptor de angiotensina I; **Na**: sodio; **ECA**: enzima convertidora de angiotensina; **BK**: bradiquinina; **IECA**: inhibidores de enzima de conversión; **ANP/BNP**: péptidos natriuréticos tipo A y B; **Rec. A PN**: Receptor A de péptidos natriuréticos; **GC-A**: guanilato ciclasa A; **GMPc**: guanosín monofosfato cíclico; **PKG**: proteína quinasa G; **EPNN**: endopeptidasa neutra neprilisin; **iEPNN**: inhibidor de endopeptidasa neutra neprilisin; **BRA**: bloqueante del receptor de angiotensina; **ARM**: antagonistas del receptor mineralocorticoideo. (Modificado de Braunwald et al)¹⁴.

intolerantes a iECA o BRA o que reciben dosis extremas (altas o bajas) de iECA⁴⁷.

Un aspecto relevante y quizás limitante para el uso diario será el costo y la cobertura de la medicación por el sistema de salud.

Dos consideraciones destacadas en la editorial y la perspectiva que acompañaron la publicación del estudio han sido señaladas como palabras fuertes en una revisión recientemente publicada¹⁴ y remarcan el impacto logrado: “**PARADIGM-HF** puede representar un nuevo umbral de esperanza para pacientes con IC. Los resultados beneficiosos vistos en el estudio pueden aplicarse a un amplio espectro de pacientes, aún aquellos quienes están recibiendo la mejor terapia disponible”⁴⁴ y “Podemos estar ingresando a una nueva era en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida”⁴⁸.

Desafíos futuros

Insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada

Uno de dos pacientes con ICC tienen la fracción de eyección

del ventrículo izquierdo preservada, y a pesar de los avances en el tratamiento de los casos con ICFer, la ICFep representa un desafío actual debido a que no existe aún evidencias del beneficio con ningún fármaco. En hipertensos, el uso de LCZ696 demostró mayor reducción de las presiones sistólica, diastólica y del pulso comparado con valsartán o una pro-droga del iEPNN administrados separadamente, con buena tolerancia y sin aumento en la incidencia de tos y angioedema⁴⁹. En el estudio **PARAMOUNT** (*Prospective comparison of ARNi with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction*), LCZ696 fue comparado con valsartán en 301 pacientes con ICFep⁵⁰. El punto final primario fue el descenso del NT-proBNP a las 12 semanas, lo que fue significativamente superior en el grupo LCZ696, y se acompañó de mayor descenso del volumen y dimensión de aurícula izquierda así como mejoría en la clase funcional. A partir de la hipótesis generada de un posible beneficio en esta población, se encuentra actualmente en ejecución el estudio **PARAGON** (*Prospective Comparison of LCZ696 with ARB Global Outcome in HF with Preserved Ejection Fraction*),

con el plan de incluir 4.300 pacientes con ICFeP⁵¹.

Fallo renal: El deterioro de la función renal es una condición que interactúa bidireccionalmente con la IC. Está claramente establecido que la intervención sobre el SRAA con iECA y BRA reduce la incidencia y progresión del fallo renal en presencia o no de diabetes. En el mismo sentido, LCZ696 se asoció con menor incidencia de empeoramiento de la función renal en el estudio **PARAMOUNT**⁴⁸. En el estudio **PARADIGM-HF**, si bien se excluyeron pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min, la incidencia de niveles de creatinina $\geq 2,5$ mg/dl fue 3,3% en el grupo LCZ696 comparado con 4,5% con enalapril ($p=0,007$). Si estos datos fueran confirmados, el nuevo paradigma de la superioridad del bloqueo dual sobre el del SRAA podría ser expandido a esta población. El estudio **UKHARP** (*UK Heart and Renal Protection*) III comparará los efectos del LCZ696 con irbersartan en pacientes con proteinuria y filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²⁵².

Diabetes: La ICC y diabetes están ligadas por su elevada prevalencia así como por la interacción de una sobre la otra. Un sub-análisis recientemente publicado del estudio **PARADIGM-HF** reportó el perfil glucémico de su población, clasificados en base a la historia previa y los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) como: diabéticos conocidos con diagnóstico previo, diabéticos desconocidos (HbA1c $\geq 6,5\%$), pre-diabetes mellitus (HbA1c 6,0%–6,4%) y normales (HbA1c <6,0%), con una prevalencia de 35%, 13%, 25% y 26%. Las tasas de eventos del punto final primario de muerte cardiovascular u HIC y muerte cardiovascular fueron más bajas en normoglucémicos, significativamente mayores en pre-diabético y más elevadas en individuos con diabetes desconocida y conocida. El beneficio del sacubitril/valsartán sobre el enalapril fue consistente en todos los grupos e independiente de los niveles de HbA1c y del diagnóstico de diabetes⁵³. Estos resultados soportan el uso seguro del LCZ696 en pacientes con disglucemia, en contraste con los efectos contrapuestos del aliskiren administrado luego de una HIC, donde hubo aumento del riesgo en diabéticos y reducción en no diabéticos⁵⁴.

Edad avanzada: En individuos añosos los cambios en la rigidez arterial están asociados al aumento de la presión arterial sistólica y de la presión del pulso. El estudio **PARAMETER** (*Prospective comparison of Angiotensin Receptor neprilysin inhibitor with Angiotensin receptor blocker Measuring arterial stiffness in the Elderly*) comparará LCZ696 con olmesartan en hipertensos ≥ 60 años con presión del pulso >60 mm Hg, con el punto final de cambios en la presión sistólica aórtica central y en la presión de pulso⁵⁵.

CONCLUSIONES

El estudio **PARADIGM-HF** provee fuerte evidencia sobre la inhibición combinada del receptor de angiotensina y de que neprilisin es superior a la inhibición aislada del sistema renina-angiotensina en pacientes con ICC. Este concepto elevó la relevancia de una vía fisiopatológica que involucra al efecto de los péptidos natriuréticos en el desa-

rollo y progresión de esta condición. Es incuestionable que aún en los más fervientes creyentes los resultados han sido impactantes y seguramente van a generar modificaciones en las estrategias de tratamiento en esta nueva era. Con la evidencia disponible, la extrapolación a la práctica habitual requerirá de tiempo, aprendizaje, prudencia y experiencia de la comunidad médica. Esta situación no es novedosa y los cardiólogos se han habituado al ritmo cada vez más frenético de cambios de paradigma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* **2007**; 93: 1137-46.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2013**; 62 (16): e147-e239.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. **2012**; 125: e2-e220.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* **2012**; 33: 1787-847.
5. Perna ER, Cimbaro Canella JP, Coronel ML, et al. Overview of Heart Failure in Argentina. En: Baliga RR, Haas GJ (eds). *Management of Heart Failure. Volume I: Medical*. (Second edition). London **2015**. Springer-Verlag, 287-304.
6. Sosa Liprandi MI, Gonzalez MA, Sosa Liprandi A. Perspectiva de la insuficiencia cardíaca en la Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) **1999**; 59: 787-92.
7. Goyal A, Norton CR, Thomas TN, et al. Predictors of incident heart failure in a large insured population: a one million person-year follow-up study. *Circ Heart Fail* **2010**; 3 (6): 698-705.
8. Teng TH, Finn J, Hobbs M, et al. Heart failure: incidence, case fatality, and hospitalization rates in Western Australia between 1990 and 2005. *Circ Heart Fail*. **2010**; 3: 236-43.
9. Roger LV. The heart failure epidemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2010**; 7:1807-30.
10. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the 'epidemic of heart failure': a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail* **2009**; 11: 472-9.
11. Barisani JL, et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Argent Cardiol* 2010; 78: 166-81.
12. Samman Tahhan A, Vaduganathan M, Kelkar A, et al. Trends in heart failure clinical trials from 2001-2012. *J Cardiac Fail* **2016**; 22: 171-9.
13. Owens TA, Brozena SC, Jessup M. New management strategies in heart failure. *Circ Res* **2016**; 118: 480-95.
14. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. **2015**; 65: 1029-41.
15. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* **2001**; 357: 1385-90.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al; The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* **1996**; 334: 1349-55.
17. CIBIS II Authors. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* **1999**; 353: 9-13.
18. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* **1999**; 353: 2001-7.
19. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* **2001**; 344: 1651-8.

Bibliografía completa disponible en www.revistafac.org.ar