

Nueva opción terapéutica para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

A new therapeutic option for heart failure patients

Objetivos

Comparar la eficacia de la asociación de un bloqueante de los receptores de angiotensina más un inhibidor de la neprilisina (LCZ696) versus enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y fracción de eyección deprimida.

Diseño

Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. El estudio comprendió tres fases sucesivas: 1) de rastreo, 2) de prueba o run-in (en la que los pacientes recibieron de manera simple ciego enalapril seguido por LCZ696) para asegurar una aceptable tolerancia a las drogas, 3) de asignación aleatoria de las intervenciones (doble ciego).

Lugar

Estudio multicéntrico multinacional en el que participaron centros de Norte América, Latinoamérica, Europa y Asia.

Pacientes

Fueron incluidos 8442 pacientes con IC (CF II-III o IV) con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (inicialmente <40 % y luego de una enmienda del protocolo <35%). Para el diagnóstico de IC, además de los datos clínicos

McMurray J y col. N Engl J Med 2014;371:993-1004

se exigió un valor elevado de BNP o pro-BNP (≥ 150 y ≥ 600 pg/mL respectivamente). Fueron excluidos los pacientes con presión arterial sistólica < 100 mm Hg (Kalemia > 5,2 Meq/L o clearance de Creatinina < 30 mL/min/1,73 m²).

Intervención

Los pacientes recibieron dos veces por día LCZ696 200 mg (n=4187) o enalapril 10 mg (n=4212). LCZ96 incluía un bloqueante de los receptores de angiotensina, equivalente a 160 mg de valsartan y sacubitril, un inhibidor de la neprilisina.

Medición de resultados principales

El punto final primario combinado incluyó mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC. Otros puntos finales fueron las hospitalizaciones por IC (HIC) analizadas en forma aislada y la mortalidad por cualquier causa.

Resultados principales

LCZ696 fue superior al enalapril para reducir el riesgo de muerte y de HIC. Ver tabla 1. El análisis de subgrupos pre-especificado documentó que en todos los casos existía una tendencia o un beneficio claro a favor del LCZ696.

Tabla 1: comparación de la eficacia de LCZ696 y enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca a 27 meses de seguimiento medio.

	LCZ696 (%)	Enalapril (%)	HR (IC95%)	NNT (IC95%)
Punto final primario	914 (21,8%)	914 (21,8%)	0,80 (0,73 a 0,87)	21 (15 a 34)
Muerte cardiovascular	558 (13,3%)	558 (13,3%)	0,80 (0,71 a 0,89)	32 (22 a 63)
Hospitalización por IC	537 (12,8%)	537 (12,8%)	0,79 (0,71 a 0,89)	36 (23 a 77)
Muerte	711 (17,0%)	711 (17,0%)	0,84 (0,76 a 0,93)	35 (22 a 83)

IC: insuficiencia cardíaca.

Conclusiones

LCZ696 fue superior al enalapril para reducir el riesgo de muerte y hospitalización por IC.

Fuente de financiamiento: Laboratorio Novartis.

Comentario

Los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antialdosterónicos se aceptan como pilares para disminuir la mortalidad de los pacientes con IC crónica con función ventricular disminuida^{1,2,3}. Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina sólo se usan cuando no se toleran los IECA y su efecto se manifiesta fundamentalmente en la reducción de las hospitalizaciones⁴. El beneficio de la ivabradina aprobada por el ente europeo y recientemente por la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. (FDA) se limita a los pacientes con frecuencia cardíaca superior a 70 latidos/minutos y ha mostrado reducir el número de las hospitalizaciones⁵. Por lo tanto, la combinación terapéutica planteada en este estudio representa un aporte luego de varios años de estancamiento en el tema, ya que redujo significativamente la mortalidad cardiovascular y las reinternaciones por IC con respecto al enalapril⁶. Los inhibidores de la neprilisina fueron probados en un estudio que debió suspenderse por la alta frecuencia de angioedema en el grupo omapatrilat⁷. El sacubitril con respecto al omapatrilat tiene propiedades farmacológicas distintas sobre otros grupos enzimáticos que degradan bradiquininas y en el estudio actual, la frecuencia de angioedema fue mínima (1/1000) y similar en ambos grupos⁸. La población que integra el estudio representa

una población promedio de los estudios de IC, aunque la edad promedio de 64 años está por debajo de la de los registros de esta patología. Por otro lado, más del 90% de los pacientes recibían betabloqueantes y más del 50%, antialdosterónicos, o sea que estaban aceptablemente medicados. Respecto del punto final primario, fue el utilizado por la mayoría de los estudios de IC y el tamaño muestral fue estimado anticipando una mortalidad cardiovascular de 7% por año para el grupo control. El promedio de seguimiento fue de 27 meses y la pérdida de seguimiento fue despreciable. La detención prematura del estudio respondió a causas pre determinadas por el protocolo. En síntesis se respetaron muchas de las condiciones esperadas para un estudio clínico controlado aleatorizado doble ciego. La única duda que plantea el estudio es la de haber empleado un doble run-in. Los pacientes debían tolerar 20 mg/día de enalapril (durante un promedio de semanas promedio) y luego 400 mg/día de LCZ696 (por 4 semanas) y los que no presentaban efectos adversos inaceptables, eran aleatorizados. El 12% de los pacientes no toleraron la etapa de run-in y como la etapa bajo LCZ696 fue más prolongada, podría interpretarse como una menor frecuencia de intolerancia a la droga en estudio que al enalapril. Sin embargo, no se puede saber cuál hubiera sido la frecuencia de intolerancia si el run-in

hubiera comenzado con LCZ696. Además, la frecuencia de hipotensión arterial fue significativamente mayor en el grupo LCZ696 que en el grupo enalapril. Este doble filtro pre-aleatorización, inexorablemente seleccionó a la población más tolerante a las drogas y podría limitar la validez externa del estudio.

Conclusiones del comentador

Luego de muchos años se publica una opción terapéutica que reduce la mortalidad en los pacientes con IC de manera consistentes en todos los subgrupos analizados. El diseño seleccionó a los pacientes que toleran tanto el enalapril como el LCZ696, por lo que persiste la duda de su generalización a otros pacientes con IC.

César Belziti [Servicio de Cardiología, Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Instituto de Medicina Cardiovascular del Hospital Italiano de Buenos Aires. cesar.belziti@hospitalitaliano.org.ar]

Belziti C. Nueva opción terapéutica para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Evid Act Pract Ambul. 2016;19(1):13-14. Ene-Mar. **Comentado de: McMurray JJ, y col. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.** NEJM. 2014;371(11):993-1004. PMID: 25176015.

Referencias:

1. Packer M y col. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996;334:1349-55.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-35
3. Pitt B y col. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999;341:709-17.
4. Zannad F y col. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11-21.
5. Young J y col. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low left ventricular ejection fraction trials. Circulation 2004;110:2618-26.
5. Swedberg K y col. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebocontrolled study. Lancet 2010;376:875-85. [Erratum, Lancet 2010;376:1988.]
6. John J y col. Desai et al. for the PARADYGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014; 371:993-1004
7. Packer M y col. 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;106:920-6.
8. Hegde L y col. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. J Cardiovasc Pharmacol 2011;57:495-504.



Fotografía: Javier Vilosio