

Uso de sacubitrilo y valsartán como antihipertensivo: ¿mas beneficios o riesgos?

Dra. Hyun Jin Lee

Docente e Investigadora. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Ciencias Biológicas, Cátedra de Anatomía e Histología. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC). Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Departamento de Ciencias Morfológicas.

Prof. Dra. Ana María Puyó

Docente e Investigadora. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Ciencias Biológicas, Cátedra de Anatomía e Histología. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC).

A pesar de la disponibilidad de varios agentes antihipertensivos, hay una continua búsqueda de nuevos compuestos que actúen sobre las diferentes vías implicadas en su fisiopatología para mejorar el control de la presión arterial (PA) y sus complicaciones. Sacubitrilo/valsartán es el primer fármaco combinado del grupo de los inhibidores de la neprilisina (NEP) y del receptor de angiotensina (ARNI por sus siglas en inglés, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) aprobado tanto por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. como por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida. Sin embargo, la discusión se centra en su potencial uso como agente antihipertensivo en pacientes hipertensos sin IC.

Beneficios: Dra. Hyun Jin Lee

Los ARNI son una nueva clase de agentes desarrollados para abordar dos mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la IC: la activación del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) y la disminución de la sensibilidad a los péptidos natriuréticos (PN). Sacubitrilo/valsartán contiene cantidades equimoleculares de sacubitrilo, un profármaco inactivo que se convierte en el inhibidor activo de NEP mediante esterases en el hígado; y de valsartán, un antagonista de alta afinidad del receptor AT1 de angiotensina II (ARA-II). La novedad farmacológica depende principalmente de la inhibición de la NEP, una metalopeptidasa neutra unida a la membrana que se expresa principalmente en el riñón, pero también se encuentra en pulmones, células endoteliales, músculo liso vascular, miocitos cardíacos, fibroblastos, neutrófilos, adipocitos, testículos y cerebro. Los sustratos primarios de la NEP son los PN, incluidos el PN tipo A, el PN tipo B y el PN tipo C pero también puede hidrolizar otras moléculas como la angiotensina I y II, endotelina I, cininas, adrenomedulina, encefalina, gastrina, péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), sustancia P, bradicinina, oxitocina, neurotensina, proteína β amiloide, entre otros. Sacubitrilo conduce a un aumento en los niveles circulantes de los NP lo que resulta en vasodilatación, aumento de la perfusión renal, natriuresis, diuresis, acciones antihipertroóficas y

antifibróticas, reducción de la lipólisis y de la ingesta de agua y sal. Sin embargo, los efectos antihipertensivos no son relevantes debido a la amplia variedad de sustratos de la NEP, angiotensina II entre ellos, que conduce a un aumento de la actividad de SRAA, neutralizando los efectos esperados de este fármaco tanto en la hipertensión arterial (HTA) como en la IC. Usando la combinación de sacubitrilo/valsartán, los efectos contrarreguladores típicos de los PN se observan rápidamente al promover la diuresis, la natriuresis y la reducción de la hipertrofia cardíaca, junto con la supresión del SRAA generado por el bloqueo de los receptores AT1.

Estudios clínicos han demostrado que sacubitrilo/valsartán proporciona una eficacia dependiente de la dosis para reducir la PA en el consultorio y ambulatoria en pacientes con HTA en comparación con valsartán, en pacientes con HTA leve a moderada en comparación con placebo, en pacientes con HTA severa y también en el tratamiento de la HTA refractaria. En general, los ensayos controlados y aleatorizados revelaron que fue bien tolerado y no causó efectos adversos graves relacionados con el fármaco luego de un tratamiento a corto plazo. Por su parte, se han reportado beneficios adicionales sobre la homeostasis de la glucosa y la función renal. Además de las acciones de los PN, otros péptidos sustratos de la NEP, como el GLP-1, contribuyen a mejorar el control glucémico. El incremento de la biodisponibilidad de los PN (que inducen predominantemente la dilatación de las arteriolas aferentes) por sacubitrilo contribuiría al aumento de la tasa de filtración glomerular pero que también posiblemente pueda contribuir a un aumento de la ultrafiltración de albúmina.

Hay datos sólidos que convierte a sacubitrilo/valsartán en un buen candidato para la prevención de enfermedades cardiovasculares relacionadas con la HTA. La seguridad y eficacia a largo plazo es un objetivo de investigación que actualmente se está probando y en los próximos años podría estar disponible entre las alternativas farmacológicas antihipertensivas.



Riesgos: Dra. Ana María Puyó

Al momento, los ensayos con sacubitrilo/valsartán se diseñaron para demostrar el efecto sobre la PA y evaluar los efectos adversos a corto plazo. Es relevante descubrir los beneficios clínicos superiores de los ARNI sobre las clases de fármacos antihipertensivos preexistentes en el tratamiento de la HTA más allá de su efecto sobre la reducción de la PA y que se traduzca en protección de daño de órgano y menos eventos cardiovasculares.

Una potencial limitación de su uso es que la NEP cataboliza muchos péptidos diferentes, y su inhibición cambia el equilibrio entre las sustancias vasodilatadoras (bradisinina y PN) y las sustancias vasoconstrictoras (endotelina-1, adrenomedulina y angiotensina II). Dado que las concentraciones plasmáticas de estos péptidos varían considerablemente puede ser difícil determinar los predictores de respuesta. Por ejemplo, la inhibición de la degradación de la bradisinina tiene ventajas y desventajas. En primer lugar, los niveles elevados de la misma contribuirán a la vasodilatación y, por tanto, a la reducción de la PA, pero, en segundo lugar, la disminución del catabolismo de la bradisinina y la sustancia P eleva sus niveles sanguíneos y aumenta el riesgo de tos y angioedema, aunque estos efectos adversos no son tan prominentes con sacubitrilo/valsartán en comparación de la combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina como enalapril.

Quizá el efecto más preocupante producto de la inhibición de la NEP a largo plazo es la disminución del catabolismo del péptido β amiloide ($A\beta$), una sustancia que lleva a la disfunción cognitiva y al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Estudios experimentales han demostrado que la infusión intracerebral del inhibidor de la NEP, tiorfano, indujo la acumulación y depósito de $A\beta$ en el hipocampo de ratas. Por su parte, en un estudio de 17 voluntarios sanos a los que se administró 400 mg/d de sacubitrilo/valsartán durante 2 semanas, no se observaron diferencias en la concentración de $A\beta$ en el líquido cefalorraquídeo entre los controles y los pacientes tratados. Sin embargo, los resultados de este estudio no disipan todas las preocupaciones en relación con la acumulación cerebral de $A\beta$ que podría pasar desapercibida por las mediciones del líquido cefalorraquídeo, ya que el cerebro transporta la mayor parte del $A\beta$ a la circulación periférica. Dado que no hay respuestas claras relacionadas con el uso de esta combinación de medicamentos y la demencia, los resultados de estudio PERSPECTIVE (NCT02884206),

que incluye técnicas de imagen y medicina nuclear para evaluar la evolución de la placa de beta-amiloide cerebral, podrán aclarar este vacío.

Por otra parte, es de destacar que actualmente solo se cuenta con evidencia que compara sacubitrilo/valsartán *versus* ARA-II o IECA en monoterapia o placebo y no se cuenta aún con datos en pacientes con HTA que comparen en forma directa sacubitrilo/valsartán contra combinaciones de primera línea como un inhibidor del SRA combinado a un bloqueante de canales de calcio o diuréticos tiazídicos.

Lecturas recomendadas

Yamamoto, K., & Rakugi, H. (2021). Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: Comprehensive review and implications in hypertension treatment. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 44(10), 1239–1250. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00706-1>

Li, W., Gong, M., Yu, Q., Liu, R., Chen, K., Lv, W., Yao, F., Xu, Z., Xu, Y., Song, W., & Jiang, Y. (2022). Efficacy of angiotensin receptor neprilysin inhibitor in Asian patients with refractory hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 24(4), 449–456. <https://doi.org/10.1111/jch.14454>

Pontremoli, R., Borghi, C., & Perrone Filardi, P. (2021). Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan. *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy*, 7(5), 445–452. <https://doi.org/10.1093/ehicvp/pvab030>

Seferovic, J. P., Solomon, S. D., & Seely, E. W. (2020). Potential mechanisms of beneficial effect of sacubitril/valsartan on glycemic control. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 11, 2042018820970444. <https://doi.org/10.1177/2042018820970444>

Efficacy and safety of LCZ696 compared to valsartan on cognitive function in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction (PERSPECTIVE). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02884206*

