



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
EL SISTEMA HORMONAL NATRIURÉTICO  
CARDIACO COMO DIANA PARA LA TERAPIA  
CARDIOVASCULAR**

Autor: Harto Manzanares, Cristina

Tutor: Dr. Luis García García

Convocatoria: Febrero 2017

# ÍNDICE

Resumen.....	3
1. Introducción y antecedentes.....	4
Fisiología y características bioquímicas de los péptidos natriuréticos.....	4
Receptores de los péptidos natriuréticos: Acciones y efectos. EPN .....	5
Fisiopatología y tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca.....	8
2. Objetivos.....	10
3. Material y métodos. ....	10
4. Resultados y discusión.....	11
Los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca .....	11
Valor diagnóstico y pronóstico de los péptidos natriuréticos .....	11
El sistema natriurético como diana farmacológica .....	12
a) Administración directa de PN.....	12
b) Administración de agonistas del sistema.....	13
c) Administración de inhibidores de la EPN .....	14
5. Conclusiones. ....	18
6. Bibliografía.....	19

## Resumen.

Los péptidos natriuréticos son un conjunto de hormonas (denominadas ANP, BNP, CNP y DNP) que son secretadas a nivel cardiovascular, fundamentalmente por el miocardio. Estos actúan sobre receptores transmembrana acoplados a con actividad guanilato ciclasa, aumentando los niveles de GMPc intracelular. Van a producir vasodilatación periférica mixta, efecto antiproliferativo, natriuresis, diuresis, lipólisis y estimulación de la secreción de insulina. Son eliminados de la circulación por el receptor RPN-C y degradados por la endopeptidasa neutra.

El estiramiento de la pared miocárdica auricular y ventricular y el estrés de la pared van a estimular la secreción del ANP y BNP en la insuficiencia cardíaca congestiva. Este aumento en las concentraciones de los péptidos natriuréticos va a intentar compensar el exceso de actividad simpática y la estimulación del SRAA compensatoria que se producen en esta patología. Los niveles de BNP y de su producto de degradación NT-proBNP son de utilidad para el diagnóstico y predicción de la evolución en pacientes con disnea.

El conocimiento del sistema hormonal natriurético cardíaco ha permitido el diseño de nuevos fármacos con utilidad en la insuficiencia cardíaca. A pesar de que muchos fármacos estudiados no mostraron resultados estadísticamente significativos, se han llegado a comercializar fármacos que modulan este sistema, destacando la nesiritida (PNB recombinante humano) y la combinación de sacubitrilo/valsartán en donde se asocia un inhibidor de la neprilisina (enzima que se encarga de la degradación los péptidos natriuréticos, potenciando sus efectos) y un antagonista de los receptores de angiotensina II.

Palabras clave: Péptidos natriuréticos, guanilato ciclasa, vasodilatación, natriuresis, insuficiencia cardíaca, distensión auricular, neprilisina

## 1. Introducción y antecedentes.

### Fisiología y características bioquímicas de los péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PN) son un grupo de sustancias peptídicas cíclicas de estructura similar pero genéticamente distintas. Hasta el momento se han identificado cuatro tipos de péptidos natriuréticos: Péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético cerebral o tipo B (BNP), péptido natriurético endotelial o tipo C (CNP) y péptido natriurético Dendroaspisa o tipo D. Los más útiles desde el punto de vista clínico son el ANP y el BNP.

El ANP es sintetizado principalmente por las aurículas del corazón (en concreto por el miocardio). Existe una variante renal, la urodilatina. El BNP tiene una estructura muy similar al ANP. Aunque se descubrió en el cerebro, se sintetiza principalmente en las aurículas y ventrículos.<sup>1</sup> El CNP se sintetiza esencialmente en el endotelio vascular a nivel renal y pulmonar y se secreta en presencia de mediadores citoquímicos como el TGF- $\beta$  y el TNF- $\alpha$ . Se defiende la idea de que pueda existir una secreción coronaria, dado que se han encontrado altas concentraciones de CNP en la raíz aórtica y el seno coronario. El DNP es una hormona polipeptídica de 38 aminoácidos. Es el último péptido natriurético identificado. Se ha cuantificado en plasma y en las aurículas humanas. Se encuentra aún en estudio.<sup>3</sup>

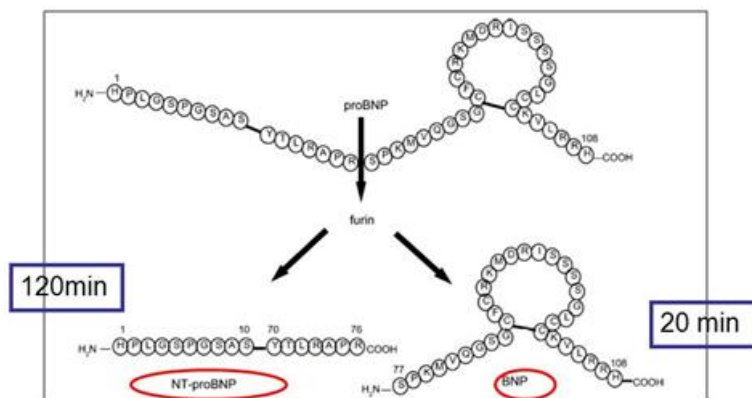


Ilustración 1<sup>2</sup>

Los péptidos natriuréticos son sintetizados y almacenados en forma de prohormona (proANP por ejemplo). Cuando se secretan son hidrolizados por una furina en un fragmento terminal sin actividad (NT-proANP) y una molécula biológicamente activa (ANP). Los fragmentos terminales tienen una vida media más larga que los respectivos fragmentos con actividad. A su vez, el BNP es más estable y tiene una vida media más larga que el ANP en el plasma, lo

que puede ser atribuido a su menor afinidad por los receptores y la endopeptidasa neutra. Por ello el BNP tendrá más interés que el ANP en la IC.<sup>1</sup>

### **Receptores de los péptidos natriuréticos: Acciones y efectos. EPN**

Los péptidos natriuréticos se van a unir a distintos receptores. El ANP y BNP se van a unir al receptor RPN-A. El CNP se va a unir al receptor RPN-B. El RPN-A y el RPN-B se encuentran localizados en corazón, riñón y endotelio. Ambos receptores tienen actividad catalítica intrínseca. Poseen un dominio de superficie al que se une el ligando, un dominio transmembrana con acción reguladora y un dominio citosólico con actividad enzimática de guanilato ciclasa. Esta guanilato ciclasa se conoce como guanilato ciclasa particulada<sup>4</sup>, para diferenciarla de la guanilato ciclasa soluble, enzima citosólica que es activada por el NO.

En respuesta a la unión de los péptidos natriuréticos se produce un cambio conformacional en el receptor que va a activar el dominio catalítico. Este receptor es activo en la forma dimérica. La guanilato ciclasa hidroliza el GTP liberándose dos fosfatos y cicla la guanina, produciendo GMPc, de manera similar a la adenilato ciclasa. La activación de la guanilato ciclasa produce un incremento de los niveles intracelulares de GMPc, que actúa como señalizador celular.<sup>5</sup>

El NO, un agente vasodilatador, es ligando de la guanilato ciclasa soluble. Por lo tanto, el NO y los péptidos natriuréticos pueden considerarse un sistema dual de vías humorales que activan la generación de GMPc.<sup>4</sup>

El GMPc va a activar a la PKG-I, expresada en células endoteliales y miocitos y a la PKG-II, expresada en células yuxtglomerulares y en los túbulos proximales del riñón.

La PKG-I se relaciona con la acción sobre el sistema cardiovascular de los péptidos natriuréticos. Interviene de forma decisiva en el proceso de relajación celular. Por una parte fosforila al receptor del inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>R), lo que va a producir una inhibición de la liberación de Ca<sup>2+</sup> de los compartimentos celulares y un aumento de su compartimentalización, reduciendo así la concentración de Ca<sup>2+</sup> citosólico libre. Por otra parte activa la fosfatasa que interviene en la fosforilación de la cadena ligera de miosina. El GMPc además va a inhibir los canales de calcio dependientes de GMPc, contribuyendo aún más a la disminución del Ca<sup>2+</sup> intracelular.

Los mecanismos moleculares que median la activación de la PKG-II no son bien conocidos, pero se cree que los efectos renales de los péptidos natriuréticos son mediados por esta isoforma de la proteína quinasa G.<sup>5</sup>

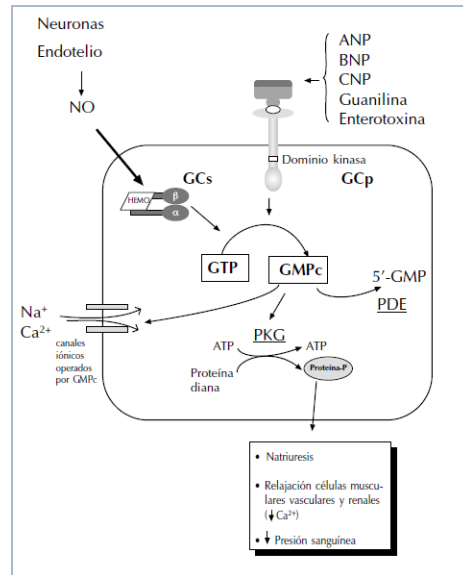


Ilustración 2<sup>5</sup>

Los efectos fisiológicos de los péptidos natriuréticos derivan del incremento de los niveles intracelulares de GMPc. Entre ellos podemos destacar:

- Vasodilatación periférica mixta: arterial y venosa lo que va a provocar un efecto antihipertensivo. Esto contribuye en la disminución de las resistencias vasculares periféricas.
- Efecto antiproliferativo a nivel de los cardiomiocitos por inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Se detiene así la remodelación muscular tanto a nivel vascular como cardíaco.
- Inhibición de la liberación de endotelina, agente vasoconstrictor, lo que aumenta el efecto vasodilatador. Este efecto lo produce sobre todo el CNP.
- Inhibición de la liberación de vasopresina, se favorece el efecto vasodilatador.
- Inhibición del sistema renina- angiotensina-aldosterona (SRAA): disminuyen la liberación de renina y de aldosterona mediante un mecanismo poco conocido. Incremento del efecto antihipertensivo y del efecto diurético.
- Disminución o inhibición del sistema nervioso simpático. Favorece también la disminución de la presión arterial y de las resistencias periféricas.

- Efecto natriurético por dilatación de las arteriolas aferentes renales, constricción de las arteriolas eferentes renales y relajación de las células mesangiales. Se consigue un aumento de la filtración glomerular y una disminución en la reabsorción de  $\text{Na}^{2+}$  <sup>3,6</sup>
- Induce lipólisis en tejido adiposo <sup>7</sup> y aumenta la secreción de insulina por las células beta del páncreas en respuesta a glucosa <sup>8</sup>

Los tres péptidos natriuréticos son eliminados de la circulación por el receptor RPN-C y degradados por la enzima endopeptidasa neutra (EPN). Ambos, receptor y enzima, están ampliamente expresados en riñones, pulmones y pared vascular. El RPN-C no es un receptor acoplado a proteína G, sino que está acoplado a la proteína Gi. En un principio se atribuyó a este receptor la función de eliminar los péptidos natriuréticos de la circulación para su posterior degradación. Recientemente se ha visto que inhibe la adenilato ciclasa vía la subunidad  $\alpha$  de la proteína Gi y además estimula la fosfolipasa C vía la subunidad  $\beta\gamma$  de la proteína Gi. Esto se traduce en una disminución en la producción del AMPc y en un aumento de los productos de la fosfolipasa: diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato ( $\text{IP}_3$ ). Los cambios bioquímicos que se producen cuando se activa el receptor RPN-C suponen un efecto antihipertensivo. <sup>9,10</sup>

La endopeptidasa neutra conocida con el nombre de neprilisina, es una metaloproteinasas integral de membrana tipo 2 dependiente de zinc, que hidroliza los péptidos en el residuo hidrofóbico amino-terminal. La neprilisina es esencial para el catabolismo de los péptidos endógenos vasoactivos; inhibir esta enzima puede ser una estrategia farmacológica en la terapia cardiovascular. <sup>11</sup>

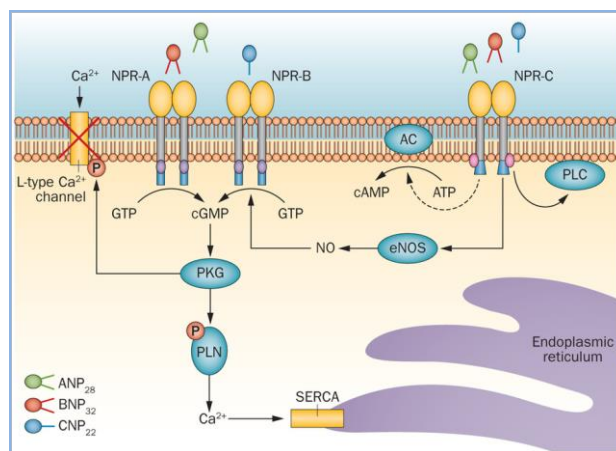


Ilustración 3 <sup>12</sup>

## **Fisiopatología y tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca**

En el sistema de los péptidos natriuréticos podemos encontrar muchas dianas farmacológicas para la terapia cardiovascular. Los fármacos relacionados con este sistema neurohumoral tienen su principal indicación en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC).

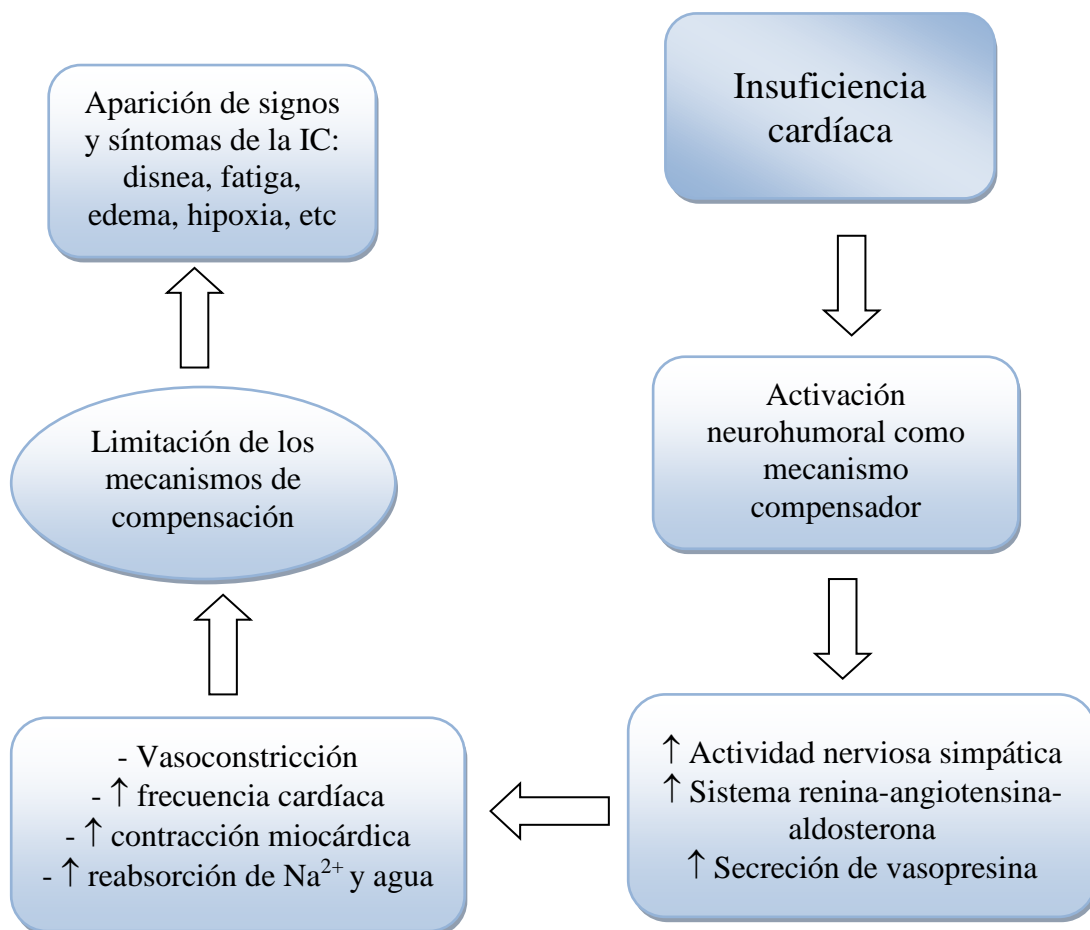
Según un análisis de datos realizado por la Sociedad Española de Cardiología, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte representando el 29,66% del total de fallecimientos, lo que la sitúa por encima del cáncer (27,86%) y de las enfermedades del sistema respiratorio (11,08%). La IC es la tercera causa de morbilidad cardiovascular, representando el 15 % del total de fallecimientos por causas cardiovasculares.<sup>13</sup>

La IC se caracteriza porque el corazón no es capaz de bombear sangre rica en oxígeno de manera eficiente a todas las partes del cuerpo. Generalmente la causa es una reducción en la fuerza de contracción durante la sístole, secundaria a una disminución de la irrigación coronaria. Cuando el gasto cardíaco disminuye mucho se activan mecanismos compensadores de la IC: se produce una estimulación del sistema nervioso simpático (SNS) y del SRAA para que el corazón bombee de manera adecuada.

La estimulación simpática tiene como objetivo aumentar la frecuencia cardíaca y las resistencias vasculares: el aumento de la resistencia vascular sobre todo venosa, aumenta la tendencia de la sangre a fluir hacia el corazón y aumenta entonces la presión de la aurícula derecha lo que ayuda a que el corazón bombee con más fuerza).

La estimulación del SRAA tiene como objetivo aumentar el volumen sanguíneo de manera moderada y como consecuencia aumentar el retorno venoso: al incrementarse el volumen sanguíneo se produce un gradiente de presión que favorece el flujo de sangre hacia el corazón y a su vez se distienden las venas lo cual reduce la resistencia venosa permitiendo un mayor alivio del flujo sanguíneo hacia el corazón.

Cuando la capacidad máxima de bombeo del corazón se reduce aún más, el flujo sanguíneo renal sufre un descenso permanente en tal grado que impide que la excreción de líquidos sea la adecuada. Como el corazón ya está bombeando al máximo de su capacidad, este exceso de líquidos pierde su efecto beneficioso sobre la circulación. Se produce una limitación de los mecanismos de compensación. Esto provoca que se presenten signos y síntomas como disnea, tos, fatiga, ingurgitación yugular, edema intenso en abdomen y piernas, hipoxia, entre otros.<sup>14</sup>



Las estrategias farmacológicas principales que se siguen en la actualidad para el tratamiento de la IC se centran en disminuir la marcada activación neurohumoral. En la actualidad, el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca incluye fármacos que actúan:

- Aumentando la fuerza contráctil del corazón: inotrópicos positivos, como la digoxina.
- Reduciendo los niveles o antagonizan la acción de la angiotensina II (A-II): inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como el enalapril o antagonistas de los receptores de A-II (ARA-II) como el losartán.
- Reduciendo los signos de congestión periférica y pulmonar (diuréticos tiazídicos, diuréticos del asa o antagonistas de la aldosterona)
- Disminuyendo la frecuencia cardíaca ( $\beta$ -bloqueantes como el atenolol o la ivabradina)
- Produciendo una vasodilatación venosa o arterial (nitratos, como el dinitrato de isosorbida o la hidralazina)<sup>15</sup>, disminuyendo la pre- y poscarga, respectivamente.

## 2. Objetivos.

Los objetivos que se pretenden conseguir con este trabajo de revisión bibliográfica son los siguientes:

- Conocer las características fisiológicas y bioquímicas de los distintos péptidos natriuréticos: clasificación, estructura, lugar de síntesis y características farmacocinéticas.
- Describir los receptores de los péptidos natriuréticos y su mecanismo de acción: acciones fisiológicas a nivel cardiovascular. Endopeptidasa neutra.
- Describir las variaciones en las concentraciones de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca y su utilidad clínica en la valoración de esta patología.
- Profundizar en el estudio de los péptidos natriuréticos como alternativa farmacológica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: situación actual y perspectivas futuras.

## 3. Material y métodos.

Para la elaboración de esta memoria se ha realizado una revisión bibliográfica consultando artículos científicos publicados en: revistas disponibles en Internet, bases de datos bibliográficos y buscadores especializados en literatura científica académica. Concretamente se ha utilizado PubMed y ScienceDirect como bases de datos y Google Académico como buscador especializado. Se han seleccionado artículos en español y en inglés.

## 4. Resultados y discusión.

### **Los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca**

En pacientes con insuficiencia cardíaca en un principio se produce una ligera retención de líquidos que pasa a ser más severa cuando el corazón no perfunde de manera adecuada a los riñones y no se puede controlar bien el volumen plasmático. Entonces nos encontramos ante una insuficiencia cardíaca descompensada (aumento de la presión arterial, hipertrofia del músculo cardíaco, disminución de la fracción de eyección del ventrículo...) y para intentar compensarla, entre otros mecanismos, se va a activar la liberación de agentes vasodilatadores, natriuréticos, antiproliferativos, etc. Entre ellos destacan los péptidos natriuréticos.<sup>1,14</sup>

Las concentraciones plasmáticas de ANP, BNP y los respectivos fragmentos terminales (NT-proANP y NT-proBNP) están elevadas en la miocardiopatía dilatada. La cantidad que se secreta de estos péptidos, es directamente proporcional a la expansión de volumen de la cavidad cardíaca (tanto aurículas como ventrículos), la sobrecarga de presión y el estrés de la pared miocárdica. El ANP y su fragmento terminal, se van a secretar principalmente en las aurículas ante estos estímulos. En el caso del BNP y su fragmento terminal, el lugar de síntesis se cree que podría variar entre las aurículas y los ventrículos según sea la severidad y la causa de la cardiopatía.<sup>1</sup>

### **Valor diagnóstico y pronóstico de los péptidos natriuréticos**

El ANP es una hormona de respuesta rápida, mientras que el BNP se libera de manera más lenta, por lo que las concentraciones de BNP van a reflejar mejor la sobrecarga cardíaca crónica. El NT-proBNP tiene mayor vida media plasmática que el BNP, por ello sería incluso un mejor marcador que el BNP.

El BNP es de utilidad diagnóstica en la valoración de pacientes con disnea aguda. Así en pacientes que acuden a urgencias con un episodio de disnea aguda, se debe considerar la determinación de las concentraciones de BNP y NT-proBNP junto con las pruebas habituales. Los valores que se obtienen, estudiados en el contexto clínico del paciente, sirven para conocer la probabilidad de que el paciente padezca IC.

El BNP también tiene utilidad en el pronóstico de la IC en pacientes ambulatorios y hospitalizados. Valores altos de BNP se han asociado con una alta tasa de eventos

cardiovasculares en los seis meses posteriores. En estos pacientes se tendría que optimizar al máximo el tratamiento y realizar un seguimiento más estrecho.<sup>1</sup>

### **El sistema natriurético como diana farmacológica**

A pesar de que en ensayos clínicos se ha demostrado que los tratamientos actuales para la IC reducen la mortalidad en más de un 35%, ésta sigue siendo muy alta. Esto confirma la necesidad de disponer de nuevos fármacos para retrasar la evolución de la enfermedad.<sup>16</sup>

Si aumentamos la actividad de los PN, reforzamos la estimulación que se produce del sistema natriurético como mecanismo compensatorio en pacientes con IC.

Hay diferentes opciones para incrementar su actividad, con posible utilidad terapéutica en la IC:

#### **a) Administración directa de PN**

El BNP tiene una mayor vida media que el ANP, por lo que sería de elección para ser administrado en pacientes con IC. La **nesiritida** (Natreacor®) es el péptido natriurético humano tipo B de 32 aminoácidos obtenido mediante tecnología recombinante. Se administra por vía intravenosa, con un bolo inicial seguido de una infusión continua. Un efecto adverso grave, que requiere la discontinuación del tratamiento, es la hipotensión.

En el estudio PRECEDENT se compararon los efectos de la infusión intravenosa continua de nesiritida con placebo. El fármaco produjo una mejoría rápida y significativa en pacientes con IC clase funcional II-IV y fracción de eyección  $\leq 35$  %. El grupo tratado con nesiritida experimentó una mayor reducción de la presión capilar pulmonar y de las resistencias vasculares. La nesiritida también demostró una disminución de la precarga y la poscarga, una mejoría de los índices de función diastólica ventricular y una mejoría de la sintomatología (disnea, fatiga, etc). Este fármaco está actualmente autorizado por la FDA y comercializado en varios países, entre los que no se encuentra España. Está indicado en el tratamiento de pacientes con IC aguda descompensada con disnea en reposo o con mínima actividad. Hay estudios publicados que sugirieron que este fármaco se relacionaba con una disminución de la supervivencia y un empeoramiento de la función renal; por lo que se puso en duda la seguridad de su uso en terapéutica.<sup>16</sup> El estudio ASCEND-HF concluyó que la asociación de la nesiritida con un empeoramiento de la función renal no era del todo rigurosa, pero si con un

incremento de la incidencia de episodios de hipotensión. Los resultados de este estudio señalan la necesidad de rigurosos estudios que aporten evidencias más claras sobre la seguridad de la nesiritida.<sup>17</sup>

En la actualidad se están estudiando nuevos péptidos obtenidos por tecnología recombinante: anaritida (PNA de 25 de aminoácidos), PNA $\alpha$  (28 aminoácidos), mini-PNA(15 aminoácidos) y vasonatrida (quimera PNA y PNC). La **anaritida**, el PNA sintético, ha demostrado que produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria. Está aprobada para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda descompensada, pero estudios han demostrado que no es más eficaz que otros fármacos (como el diurético furosemida) y puede plantear problemas de hipotensión.<sup>16,18,19</sup>

#### **b) Administración de agonistas del sistema**

Se han desarrollado fármacos con actividad agonista de los receptores de los péptidos natriuréticos (RPN-A, RPN-B y RPN-C).

La ularitida, la urodilatina sintética, es un agonista específico del receptor RPN-A mientras que la cenderitida es un agonista de los receptores RPN-A y RPN-B. La estimulación de estos receptores por estos fármacos da lugar a la activación de la guanilato ciclasa y a un aumento de los niveles de GMPc. Hasta el momento, la **ularitida** se ha estudiado únicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, en los que su administración intravenosa da lugar a una rápida mejoría de la disnea y a un aumento del volumen/minuto. La principal reacción adversa descrita en los ensayos clínicos es la hipotensión. Se encuentra en fase II de investigación.<sup>15</sup>

Por otra parte, también se ha desarrollado la **cenderitida**, un nuevo péptido natriurético compuesto por parte del DNP y por el CNP. Tiene actividad agonista sobre el receptor RPN-A y el RPN-B. Ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva e hipotensión. Combina la acción diurética del DNP y la acción antiproliferativa y antifibrótica del CNP. La cenderitida produce menos hipotensión que la nesiritida debido a que también actúa sobre el receptor RPN-B. Aún se encuentra en investigación.

Otro compuesto interesante es el **C-ANP<sub>4-23</sub>**, un análogo del ANP, pero con un anillo eliminado. Es un agonista específico del RPN-C. Se ha visto que al administrar el C-ANP<sub>4-23</sub>,

se produce una disminución del estrés oxidativo vascular por inhibición de la adenilato ciclasa y un efecto vasodilatador. Además, reduce la eliminación de los péptidos natriuréticos de la circulación, incrementando los efectos antihipertensivos.<sup>19</sup>

c) **Administración de inhibidores de la EPN**

La inhibición de la endopeptidasa neutra (neprilisina) aumenta los niveles circulantes de PN, con los efectos fisiológicos que esto conlleva. Dado que existen muchos otros sustratos para la EPN, como la endotelina-1, la adrenomodulina y la bradiquinina; la inhibición de esta enzima ha sido estudiada por su potencial de convertirse en una modalidad terapéutica tanto para la hipertensión como para la IC. Se ha visto que la inhibición de la neprilisina disminuye las concentraciones de endotelina-1: péptido vasoconstrictor y aumenta las de adrenomodulina y bradiquinina: péptidos vasodilatadores.<sup>11</sup>

- **Inhibidores de la neprilisina (INEP): candoxatrilo y ecadotrilo**

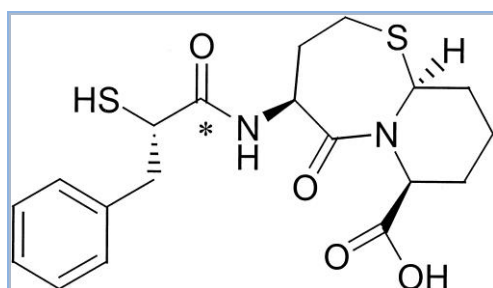
Uno de los primeros INEP desarrollados para el uso clínico fue el **candoxatrilo**. En pacientes hipertensos se observó un incremento de los niveles de ANP, pero no se produjo una reducción significativa de presión arterial. En el contexto de la IC, el candoxatrilo no logró demostrar una reducción de la resistencia vascular sistémica y pulmonar, por lo que no se continuaron estudios clínicos posteriores.<sup>20</sup> Otro INEP conocido como **ecadotrilo** conllevó un aumento de la mortalidad, sin que hubiera indicio alguno de eficacia clínica en comparación con placebo en los pacientes con IC.<sup>11, 21</sup>

- **Inhibidores de la neprilisina y de la ECA, conocidos como inhibidores de la vasopeptidasa: omapatrilato, fasidotrilo, mixamprilo y sampatrilato**

Como los efectos sobre la presión arterial y sobre la IC no fueron los esperados con la inhibición selectiva de la neprilisina, se abandonó el desarrollo de los INEP y se centraron las investigaciones en el estudio de nuevos fármacos con bloqueo simultáneo de la neprilisina y del SRAA.<sup>11</sup> Inhibir la actividad de la angiotensina-2 (A-II) es una buena estrategia farmacológica en el tratamiento de esta patología ya que el SRAA se encuentra estimulado. Esto condujo al desarrollo de los inhibidores de la vasopeptidasa como el **omapatrilato**, fasidotrilo, mixamprilo y sampatrilato. El omapatrilato fue el primer inhibidor dual, inhibe tanto la neprilisina como la ECA. Esta inhibición se traduce en un aumento de mediadores

vasodilatadores (péptidos natriuréticos, adrenomodulina, bradiquininas, prostaciclina-PGI<sub>2</sub>, NO) y una reducción de los vasoconstrictores (A-II, endotelina-1).<sup>16</sup>

El omapatrilato produce una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica y una mejoría en los parámetros hemodinámicos, superior a la de otros antihipertensivos (amlodipino y lisinopril) independientemente de la edad, el sexo y la raza del paciente. Se absorbe bien por vía oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 0,5-2 horas. Presenta una semivida de 14-19h, lo que permite administrar el fármaco una vez al día. Se biotransforma en varios metabolitos inactivos que se eliminan por vía renal. La semivida del fármaco no se ve alterada en pacientes con insuficiencia renal.<sup>16</sup>



El estudio IMPRESS demostró que, en pacientes con IC con clase funcional II-IV de la escala NYHA (New York Heart Association), el omapatrilato fue más efectivo que el lisinopril al reducir más la sintomatología, la mortalidad y los episodios de rehospitalización por IC a medio plazo. Una dosis de 40 mg de omapatrilato consiguió reducir más los valores de presión arterial sistólica que una dosis de 20 mg de lisinopril.<sup>22</sup>

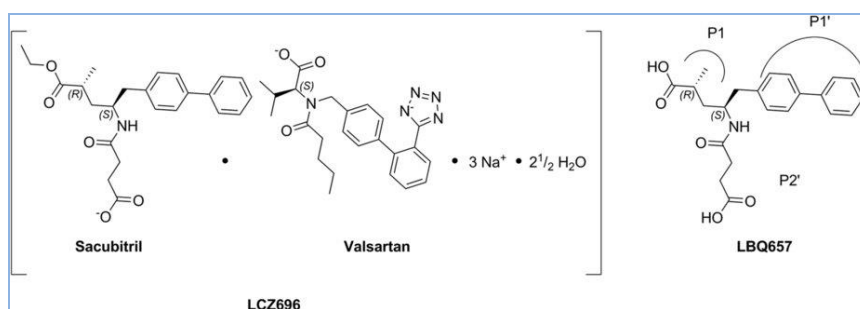
Sin embargo, el estudio OVERTURE, realizado en un conjunto de 5.770 pacientes con IC de clase funcional II- IV y con fracción de eyección  $\leq 30\%$ , demostró que el omapatrilato no reduce más la mortalidad que el enalapril en este subgrupo de pacientes.<sup>23</sup>

Por otra parte, tanto este estudio como el OCTAVE, realizado en 25.267 hipertensos, han confirmado la aparición de cuadros de angioedema en los pacientes tratados con omapatrilato, lo que ha detenido la comercialización del producto. El angioedema se debe a la acumulación de bradiquininas. En el estudio OCTAVE, la incidencia de angioedema era 3 veces superior que en los pacientes tratados con un IECA (2,17 frente a 0,68%), mientras que en el OVERTURE era del 0,8 en los pacientes tratados con omapatrilato y del 0,5 en los tratados con enalapril.<sup>16</sup>

**- Inhibidores de la neprilisina y antagonistas de los receptores de angiotensina (IRAN): Sacubitrilo/valsartán (LCZ696 o Entresto)**

El hecho de que el omapatrilato causara un exceso de episodios de angioedema clínicamente relevante, llevó a desarrollar una nueva estrategia farmacológica: la combinación de la acción inhibidora de la neprilisina y la acción antagonista del receptor de angiotensina-2. Surgieron así una nueva clase de fármacos denominados IRAN.

El **sacubitril/valsartán (Entresto® o LCZ696)**, es el primer fármaco desarrollado en esta clase terapéutica y el único en la etapa más avanzada de estudio. Este fármaco combina dos principios activos: el sacubitril que es un inhibidor de la neprilisina y el valsartán que bloquea los receptores de A-II. Entresto se administra por vía oral en forma de comprimidos y está disponible en varias dosis. Proporciona un bloqueo de la enzima y del receptor con una relación 1:1. El sacubitril actúa como profármaco ya que se metaboliza dando lugar a un metabolito activo, el LBQ647 que es el que realmente va a bloquear la neprilisina.<sup>11,21,24</sup>



**Ilustración 4**<sup>25</sup>

Según se ha demostrado en estudios experimentales, la inhibición conjunta del SRAA y de la neprilisina produce efectos antihipertróficos y antifibróticos en las células cardíacas, que son superiores, a los que produce cada uno de los fármacos por separado.<sup>11</sup>

El reciente ensayo clínico PARADIGM-HF en el que se evaluó el empleo de LCZ696 en el tratamiento de la IC crónica, ha demostrado buenos resultados. Se trata de un estudio doble ciego en el que se asigna de manera aleatoria -a pacientes con IC crónica, fracción de eyección reducida menor del 40 %, clase funcional II,III o IV y tratamiento médico estándar- el tratamiento con LCZ696 o con enalapril, además de la terapia recomendada. La pauta de tratamiento establecida era: 200 mg del LCZ696 cada 12 horas o 10 mg del IECA cada 12 horas.<sup>21,26</sup>

El estudio finalizó antes de lo previsto al existir pruebas convincentes de que el LCZ696 era más eficaz en el tratamiento de la IC crónica con fracción de eyección reducida, que el enalapril. El LCZ696 disminuyó las muertes por causas cardiovasculares y el número de ingresos hospitalarios por IC.

El grupo que recibió el LCZ696 tuvo mayor proporción de pacientes que experimentaron episodios de hipotensión y angioedema, pero menor proporción de episodios de hipercalemia, fallo renal y tos, en comparación con el grupo que recibió enalapril.

No puede usarse este fármaco de manera concomitante con un IECA, porque hay riesgo de angioedema. Por consiguiente, no debe iniciarse un tratamiento con sacubitrilo/valsartán antes de que hayan transcurrido como mínimo 36 h desde la interrupción. Existe un riesgo teórico de alteración de la capacidad cognitiva o episodios de demencia, relacionado con la acumulación en el cerebro de un sustrato de la neprilisina, el beta-amiloide. En el ensayo clínico, PARAGON-HF -el cual es un estudio de seguridad y eficacia del LCZ696 frente al valsartán y se encuentra en fase III- se ha introducido una evaluación de la función cognitiva que podrá evaluar este posible riesgo.<sup>21,24,26</sup>

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia decidió que los beneficios del sacubitrilo/valsartán son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su uso en la UE. Este fármaco se encuentra autorizado por la EMA para su comercialización por toda la UE. Se comercializa por la empresa farmacéutica Novartis Farmacéutica, S.A. bajo la marca registrada Entresto en varios países incluyendo España.<sup>24</sup> Los Laboratorios Farmacéuticos Rovi esperan iniciar la comercialización de sacubitril/valsartán en España bajo la marca comercial de Neparvis, en el primer trimestre de 2017, en régimen de co-marketing con Entresto durante un período de 10 años que comenzará a partir de la fecha de comercialización.<sup>27</sup>

## 5. Conclusiones.

Incrementar la actividad de los péptidos natriuréticos ha resultado ser una buena estrategia farmacológica para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. No todos los fármacos estudiados obtuvieron los resultados esperados. En el caso del inhibidor de la vasopectidasa omapatrilato los ensayos clínicos mostraron que el angioedema era un efecto adverso grave, lo que llevó a que no se pudiera comercializar el producto.

Los agonistas peptídicos nesiritida, anaritida y el IRAN sacubitrilo/valsartán son fármacos que si han sido autorizados para su comercialización porque se valoró que el beneficio que se obtenía al usarlos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva era superior a los riesgos que podían suponer los efectos adversos del fármaco. Algunos de los fármacos ya comercializados siguen en estudio para confirmar su seguridad, como es el caso de la nesiritida.

En cambio, los agonistas no peptídicos de los receptores de los péptidos natriuréticos aún no han sido comercializados. Se siguen realizando estudios en esta línea que confirmen la seguridad y eficacia de los fármacos, como es el caso de la ularitida y la cenderitida. El desarrollo de nuevos fármacos con actividad agonista puede traer nuevas alternativas de tratamiento para la terapia cardiovascular.

## 6. Bibliografía.

1. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol Supl.2006; 6(F):15-26.
2. Sampériz Legarre P. Diagnóstico de la Insuficiencia Cardiaca. Servicio de Medicina Interna H. Clínico Universitario “Lozano Blesa”.2010.
3. Beltrán Troya K, Puga Tejada M, Torres Herrera C. Utilidad Diagnóstica del Péptido natriurético en insuficiencia cardíaca. REC-Online. 2015; 1(3).
4. Gamboa R, Vivas P. Los péptidos natriuréticos y su efecto cardiovascular. Revista peruana de cardiología. 2002; 28(1).
5. Rivero-Vilches F, De Frutos S, Rodríguez-Puyol M, Rodríguez-Puyol D y Saura M. Guanilato ciclasas: procesos fisiológicos mediados por GMPc. Revista de nefrología. 2001; 21 (3): 233-239.
6. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. Cardiovascular Research. 2006; 69(2): 328-328.
7. Sengenès C, Berlan M, De Gliszinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. 2000; 14(10): 1345-1351.
8. Schlueter N, De Sterke A, Willmes DM, Spranger J. Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potencial in metabolic syndrome. 2014; 144: (12-27).
9. Qi Y, Raizada M. Is Natriuretic Peptide Receptor C a New Target for Hypertension Therapeutics?. Hipertension. Journal of the American heart association. 2014; 64(4): 661-662.
10. Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. Peptides. 2005; 26(6): 1044-1059.
11. 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 cardiaca. Rev Col Car. 2015; 23(2):7-120.
12. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. Nature reviews cardiology [Internet]. 2014 [citado 16 Enero 2017]; 11: 403-412.  
Disponibile en: <http://www.nature.com/nrcardio/journal/v11/n7/full/nrcardio.2014.64.html>
13. La enfermedad cardiovascular encabeza la mortalidad en España. Sociedad Española de Cardiología. Nota de prensa. 2016.
14. Guyton AC, Hall JE. Insuficiencia cardíaca. Tratado de fisiología médica. 9ª edición. Madrid. McGraw-Hill; 1996. p. 287-297
15. Caballero R. Perspectivas terapéuticas en insuficiencia cardiaca. El farmacéutico. 2016.
16. Tamargo J, López-Sendón J. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. Revista Española de Cardiología. 2004; 57 (5): 447-464.

- 17.** 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. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365: 32-43.
- 18.** Food and Drugs Administration. Nesiritide.
- 19.** Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LR, Dickey DM. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2016; 191: 341-366.
- 20.** O'Connell JE<sup>1</sup>, Jardine AG, Davidson G, Connell JM. Candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, raises plasma atrial natriuretic factor and is natriuretic in essential hypertension. *Journal of hypertension*. 1992; 10(3): 271-277.
- 21.** Bayes-Genis A, Lupón J. Nefrilisina: indicaciones, expectativas y retos. *Revista española de cardiología*. 2016; 69(7): 647-649.
- 22.** Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet*. 2000; 356 (9230):615-620.
- 23.** Salomon SD, Skali H, Bourgoun M, Fang J, Ghali JK, Martelet M et al. Effect of angiotensin-converting enzyme or vasopeptidase inhibition on ventricular size and function in patients with heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) echocardiographic study. *American heart journal (AHJ)*. 2005; 150(2): 257-262.
- 24.** European medicin agency. Entresto. 2015.
- 25.** Schiering N, D'Arcy A, Villard F, Ramage P, Logel C, Cumin F et al. Structure of neprilysin in complex with the active metabolite of sacubitril. *Nature*. 2016
- 26.** McMurray J, Packer M, M.D, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *The new england journal of medicine*. 2014; 371(11):993-1004.
- 27.** Rovi comercializará "Neparvis" de Novartis en España. *Redacción médica*. 2016.