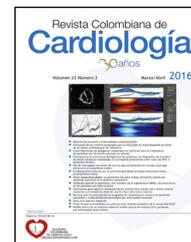




SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

# Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI): una alternativa en los pacientes con falla cardíaca<sup>☆</sup>



Beatriz Wills<sup>a</sup>, Leidy P. Prada<sup>a</sup>, Alejandra Rincón<sup>b</sup> y Andrés F. Buitrago<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Departamento de Cardiología y Epidemiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Recibido el 25 de noviembre de 2014; aceptado el 2 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 9 de octubre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Falla cardíaca;  
Péptidos  
natriuréticos;  
Antagonistas de los  
receptores de  
angiotensina II

### KEYWORDS

Cardiac failure;  
natriuretic peptides;  
angiotensin I receptor  
antagonists

**Resumen** La falla cardíaca (FC) es la causa más común de admisión hospitalaria en adultos en el mundo. Además, de su importante prevalencia la FC tiene un alta tasa de mortalidad, se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con FC mueren a los 5 años posterior al egreso hospitalario. Esto ha motivado el desarrollo de nuevas terapias seguras y efectivas para el manejo de esta entidad. El LCZ696 es un inhibidor dual de la neprilisina y del receptor de angiotensina II que demostró en estudios de fase III disminuir el desenlace primario de muerte cardiovascular y hospitalización por empeoramiento de la FC y muerte global. Probablemente el LCZ696 se convertirá en la piedra angular del manejo en pacientes con FC con fracción de eyección deprimida.

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition (ARNI): an alternative for patients with cardiac failure

**Abstract** Cardiac failure (CF) is the most common cause of hospital admission in adults all over the world. In addition to its important prevalence, CF presents a high mortality rate. It is estimated that approximately 59% of patients with CF die within 5 years after the admission. This has been the motivation for the development of new, safe and effective therapies aimed at the management of this disease. LCZ696 is an angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor; phase

<sup>☆</sup> Angiotensin receptor–neprilysin inhibitor.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [abuitrag@uniandes.edu.co](mailto:abuitrag@uniandes.edu.co) (A.F. Buitrago).

III studies have shown it decreases the primary outcome of cardiovascular death and admission due to worsening of the CF and global death. LCZ696 could probably become the cornerstone of the management of patients with CF with depressed ejection fraction.

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) han sido por cerca de 25 años, la piedra angular del tratamiento de la FC con fracción de eyección disminuida. Hay un interés creciente en la actualidad dirigido a la neprilisina, una endopeptidasa neutra que degrada algunos péptidos endógenos vasoactivos, como los péptidos natriuréticos (PN), la bradiquinina y la adrenomedulina. La inhibición de la neprilisina aumenta los niveles de estas sustancias, contrabalanceando la sobreestimulación hormonal que produce una remodelación mal adaptativa en pacientes con FC.

Estudios experimentales han demostrado que la inhibición conjunta del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y de la neprilisina tiene efectos superiores a cada uno por separado. El LCZ696 (inhibidor de la neprilisina y el valsartan) fue desarrollado para disminuir el riesgo del angioedema. El PARADIGM<sup>1</sup>, es un estudio clínico controlado que probablemente convertirá al LCZ696 en la piedra angular del tratamiento médico de la FC crónica con fracción de eyección deprimida.

## Endopeptidasa neutra (EPN): la neprilisina

La neprilisina, EPN, es una metaloproteinasa integral de membrana tipo 2 dependiente del zinc que hidroliza los péptidos en el residuo hidrofóbico amino-terminal. Tiene un dominio citoplásmico corto, una hélice única transmembrana y un dominio extracelular con un átomo de zinc en el sitio activo. La EPN es ubicua, se encuentra en: el riñón, el cerebro, el pulmón, las células endoteliales, el músculo liso vascular, los cardiomiocitos, los fibroblastos, los adipocitos y los neutrófilos. Los niveles más altos se encuentran en el túbulo renal proximal<sup>2</sup>.

La neprilisina es esencial para el catabolismo de los péptidos endógenos vasoactivos, además, de los PN, como la bradiquinina y la adrenomodulina. La inactivación de la neprilisina resulta en el aumento de los niveles de estas sustancias que limitan la sobreactivación neurohumoral, la retención del sodio y el remodelamiento maladaptativo (fig. 1)<sup>2</sup>.

## Péptidos endógenos vasoactivos

### Péptidos natriuréticos (PN)

Los PN son una familia de hormonas vasoactivas en forma de anillo que comparten secuencias moleculares homólogas. Se han descrito cuatro tipos de PN, denominados de la A a la D.

Estos péptidos están codificados por genes distintos, tienen distribución tisular y regulaciones específicas<sup>3</sup>.

El péptido natriurético atrial (ANP), se produce principalmente en las aurículas cardiacas. Múltiples hormonas y neurotransmisores como: la endotelina, la vasopresina y las catecolaminas estimulan directamente su secreción. El estímulo principal para su producción es el aumento de la tensión de la pared auricular secundario al aumento del volumen intravascular<sup>4</sup>.

Por su parte, el péptido natriurético cerebral (BNP) se extrajo originalmente del cerebro porcino. También está presente en el cerebro humano, su concentración es sustancialmente superior en los ventrículos cardiacos. El pro-BNP contiene 108 aminoácidos y de su procesamiento resulta un fragmento glicosilado maduro de 32 aminoácidos y un fragmento aminoterminal<sup>5</sup>.

Se han identificado dos moléculas del péptido natriurético C (CNP) *in vivo*, de 22 y de 53 aminoácidos de tamaño. Las concentraciones plasmáticas del CNP son bajas, no obstante, el péptido de 22 aminoácidos es más potente comparado con el CNP de mayor tamaño. El CNP predomina en el sistema nervioso central, en la adenohipófisis, el riñón y las células endoteliales. Los efectos fisiológicos del CNP son distintos a los de ANP y BNP. Por un lado, el CNP no es una hormona circulante, ésta actúa principalmente a nivel autocrino y paracrino. Sus efectos natriuréticos son menores, sin embargo, tiene un rol importante en la vasodilatación e inhibición de la proliferación celular vascular<sup>6</sup>.

El cuarto miembro de esta familia es el péptido natriurético D (DNP) está compuesto por 38 aminoácidos. También tiene efectos cardiorrenales y al parecer tiene más resistencia a la degradación por el sistema de las endopeptidasas neutrales (EPN)<sup>2</sup>.

Los PN actúan a través de la interacción con receptores de alta afinidad en la superficie de las células blanco. Se han descrito tres receptores: A, B y C. La cascada de señalización de los receptores A y B depende de la activación del guanil monofosfato cíclico (GMPc). Los receptores A y B comparten aproximadamente 40% de homología estructural del dominio de la unión extracelular, por esto el receptor tipo A puede reconocer como ligando tanto al ANP (con mayor afinidad) como al BNP. El receptor tipo A es el más abundante en los grandes vasos, mientras que el receptor tipo B predomina en el cerebro. Ambos se encuentran en los riñones y en las glándulas adrenales<sup>7</sup>.

La porción extracelular del receptor está conectada con la fracción intracelular a través de un único segmento ubicado en la membrana plasmática. La fracción intracelular contiene el dominio *kinasa-like*, seguido por el dominio catalítico guanil ciclasa (GC). La unión de los PN a sus receptores activa la enzima guanil ciclasa que, a su vez

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3012132>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3012132>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)