

Nueva indicación terapéutica de sacubitrilo/valsartán para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

Jonathan Rojo¹ y Victoria Maneu².

¹Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Burgos.

²Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

Introducción

En 2015, las agencias del medicamento americana (FDA) y europea (EMA) aprobaron el uso de la combinación fija de sacubitrilo y valsartán (comercializada como Entresto© por Novartis) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes con fracción de eyección reducida. Esta combinación redujo significativamente la mortalidad y el fallo cardíaco en dichos pacientes (1). Basándose en los datos del ensayo clínico “Eficacia y seguridad de LCZ696 (denominado ahora sacubitrilo/valsartán) en comparación con valsartán, sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (PARAGON-HF)” (NCT01920711), en febrero de 2021 la FDA extendió la aprobación de uso de la combinación sacubitrilo y valsartán a pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Se estima que esta medida puede afectar a un gran número de pacientes que antes no cumplían con los requisitos establecidos para el tratamiento. Sólo en Estados Unidos, puede suponer la inclusión de unos 1,8 millones de pacientes y evitar o retrasar hasta 180.000 episodios de empeoramiento de la enfermedad en un período de tres años (2).

La combinación de sacubitrilo y valsartán persigue mejorar el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca actuando sobre una doble diana. En pacientes con insuficiencia cardíaca, está activado el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que conlleva un aumento del tono simpático, vasoconstricción, hipertensión, aumento de los niveles de aldosterona y posible remodelación cardíaca, todo lo cual empeora la evolución de la enfermedad. Los péptidos natriuréticos compensan en parte estos efectos provocando una reducción del tono simpático, vasodilatación, diuresis, natriuresis, disminución de la presión arterial y reducción de los niveles de aldosterona (3). El valsartán es un fármaco inhibidor del receptor de angiotensina II (ARAI), que bloquea el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El sacubitrilo es un profármaco que, tras su hidrólisis por esterasas, se convierte en LBQ657, un inhibidor de la presinilina, enzima responsable de la degradación de péptidos natriuréticos y otros péptidos vasoactivos, como la bradiquinina o sustancia P. Así, la combinación de ambos fármacos permite, por una parte, bloquear la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con el valsartán y, por otra, aumentar el efecto beneficioso de los péptidos natriuréticos, con el sacubitrilo (1,3).

Además, dado que la neprilisina descompone la angiotensina II, la combinación con un ARAII resulta más beneficiosa que la monoterapia, pues bloqueará el efecto de la angiotensina II y su repercusión en la progresión de la insuficiencia cardíaca (3).

La combinación de sacubitrilo y valsartán está formulada en forma de cocrystal, formando un complejo supramolecular compuesto por cantidades equimoleculares de ambos fármacos. El complejo está formado por 6 moléculas de sacubitrilo, 6 de valsartán, 18 cationes de sodio y 15 moléculas de agua, dando lugar a la fórmula $C_{288}H_{330}N_{36}O_{48}Na_{18} \cdot 15H_2O$, con un peso molecular de 5748.03. Esta estructura compleja está estabilizada por una intrincada red de enlaces por puente de hidrógeno (4). En estado sólido es muy estable y está formado por placas hexagonales muy finas. El uso de cocrystal permite mejorar las características de solubilidad de los fármacos, su absorción y su biodisponibilidad (5–7). Así, la biodisponibilidad del valsartán en este cocrystal es un 50% superior a la del valsartán administrado solo (5,8), con lo que se puede conseguir el mismo efecto terapéutico con dosis menores de valsartán que con otras preparaciones (7). Además, se están estudiando nuevas

formulaciones que podrían mejorar la solubilidad en el futuro, maximizando su biodisponibilidad (9).

Tras décadas de esfuerzos infructuosos en el ámbito académico e industrial buscando inhibidores de neprilisina de utilidad clínica, finalmente la inhibición de la neprilisina, combinado con el bloqueo de los receptores de angiotensina, ha demostrado unos notables y prometedores beneficios en los recientes ensayos clínicos PARADIGM -HF Y PARAGON-HF, aunque existen posibles riesgos en su uso que quedan pendientes de esclarecer, tal y como se describe en la evaluación de Entresto por parte de la Agencia Europea del Medicamento (10).

Finalmente habrá que investigar la relación coste-efectividad de este fármaco, puesto que actualmente se usan en la práctica clínica otros fármacos eficaces en la insuficiencia cardíaca, como el enalapril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), con un coste realmente muy bajo (11).

Bibliografía

1. Hubers SA, Brown NJ. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition. *Circulation*. 2016 Mar 15;133(11):1115–24.
2. Vaduganathan M, Claggett BL, Greene SJ, Aggarwal R, Bhatt AS, McMurray JJ V., et al. Potential Implications of Expanded US Food and Drug Administration Labeling for Sacubitril/Valsartan in the US. *JAMA Cardiology*. 2021 Dec 1;6(12):1415.
3. Nicolas D, Kerndt CC, Reed M. Sacubitril/Valsartan. *StatPearls*. 2022.
4. Feng L, Karpinski PH, Sutton P, Liu Y, Hook DF, Hu B, et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Letters*. 2012 Jan;53(3):275–6.
5. Kumar Bandaru R, Rout SR, Kenguva G, Gorain B, Alhakamy NA, Kesharwani P, et al. Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: From Bench to Market. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 Nov 11;12.
6. Liu XJ, Zhang Y, Wang XZ. Study on Co-Crystallization of LCZ696 Using In Situ ATR-FTIR and Imaging. *Crystals*. 2020 Oct 12;10(10):922.
7. Kavanagh ON, Croker DM, Walker GM, Zaworotko MJ. Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. *Drug Discovery Today*. 2019 Mar;24(3):796–804.
8. FDA. Entresto, Highlights of prescribing information (2015). WWW Document. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf.
9. Zhang Y, Du X, Wang H, He Z, Liu H. Sacubitril-valsartan cocrystal revisited: role of polymer excipients in the formulation. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021 Apr 3;18(4):515–26.
10. EMA. Entresto [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>
11. Bayes-Genis A, Lupón J. Neprilisina: indicaciones, expectativas y retos. *Rev Esp Cardiol*. 2016 Jul 1;69(7):647–9.