

BRUNO BUCHHOLZ

Uso combinado de sacubitril y valsartán en el infarto agudo de miocardio

Torrado J, Cain C, Mauro AG, Romeo F, Ockaili R, Chau VQ, Nestler JA, Devarakonda T, Ghosh S, Das A, Salloum FN. Sacubitril/Valsartan Averts Adverse Post-Infarction Ventricular Remodeling and Preserves Systolic Function in Rabbits. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2342-56. <http://doi.org/gfqfdh>

El riesgo de que un paciente con cardiopatía isquémica desarrolle una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) depende, principalmente, del tamaño del infarto y el remodelado ventricular posisquémico. Los bloqueos del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático demostraron beneficios significativos al reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes.

Recientemente se observó que el uso combinado de un antagonista del receptor de angiotensina (valsartán) y un inhibidor de la neprilisina (sacubitril) es más efectivo que la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona para reducir la morbilidad y la mortalidad global de pacientes con ICFEr. Los beneficios de la administración combinada de sacubitril/valsartán en pacientes con IC son atribuidos a la restauración del equilibrio neuro-humoral que se produce en el fallo cardíaco, teniendo así efectos favorables sobre el remodelado ventricular. Diversos estudios preclínicos avalan esta teoría a través de pruebas experimentales, principalmente en roedores pequeños. Sin embargo, no hay trabajos que estudien los efectos del uso de estas drogas sobre el infarto agudo de miocardio y la posterior evolución hacia la insuficiencia cardíaca.

En este interesante estudio, Torrado y col. investigaron los efectos del uso combinado de sacubitril/valsartán en comparación con el valsartán solo, administrados en forma aguda en la isquemia/reperfusión miocárdica o en forma crónica en modelos de infarto de miocardio en conejos.

En el protocolo agudo, luego de 45 minutos de isquemia regional por oclusión de la arteria coronaria descendente anterior, los corazones fueron reperfundidos durante 72 horas antes de finalizar el estudio. La administración de sacubitril/valsartán o valsartán al inicio de la reperfusión redujo el tamaño del infarto y los niveles de troponina I en ambos grupos, comparados con el grupo control sin tratamiento. Sin

embargo, solo la administración combinada de sacubitril/valsartán mejoró la recuperación de la función ventricular evaluada por la fracción de eyección. En el protocolo crónico, el seguimiento de los experimentos luego de la reperfusión fue de 10 semanas, y las drogas fueron administradas de dos maneras: desde el inicio de la reperfusión o desde la semana seis en adelante. En ambas situaciones, la reducción significativa del tamaño de la cicatriz del infarto solo se observó en el grupo con tratamiento combinado y esto también se vio reflejado en una menor caída de la fracción de eyección en el grupo que recibió tratamiento combinado temprano, y en la recuperación de aquella cuando el tratamiento se administró a partir de la semana seis de evolución en animales con una fracción de eyección inferior al 40%. En resumen, si bien tanto el tratamiento combinado con sacubitril/valsartán como el tratamiento con valsartán son capaces de reducir el tamaño del infarto agudo, el tratamiento combinado tiene beneficios adicionales sobre la monoterapia con valsartán para prevenir o mejorar la función ventricular que acompaña al remodelado ventricular posisquémico.

Recientemente, el estudio PARADIGM-HF demostró que el tratamiento combinado con sacubitril/valsartán fue superior al enalapril para reducir la mortalidad y la hospitalización de pacientes con IC, con el beneficio adicional de que un porcentaje menor de pacientes presentó compromiso renal. Estos resultados positivos alentaron a que se aprobara su uso en pacientes con IC por parte de la FDA y la European Medical Agency.

El estudio de Torrado y col. arroja resultados interesantes en cuanto a los posibles mecanismos implicados en los beneficios de la inhibición de la neprilisina en la IC. Además demuestra, por primera vez en este modelo experimental, un efecto protector sobre el tamaño del infarto agudo de miocardio. Lograr una reducción del infarto puede ser clave en la evolución natural de la cardiopatía isquémica y, por ende, en el pronóstico del paciente; esto resalta la importancia de estos hallazgos. Aun así, restan muchos aspectos por estudiar en cuanto a los mecanismos que conducen a efectos beneficiosos tan marcados, por ejemplo, es llamativa la reducción de la cicatriz del infarto cuando el tratamiento comienza a las seis semanas de evolución y ya no queda tejido miocárdico remanente viable en aquella.