

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Sacubitrilo-valsartán: correlación entre biomarcadores y remodelado en la IC con FEVI reducida



Sacubitril-valsartan: biomarker and cardiac remodeling correlation in HF with reduced LVEF

Alfonso Valle Muñoz

Servicio de Cardiología, Hospital Marina Salud, Denia, Alicante, España

En el paciente con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER), el aumento de diámetros ventriculares y/o empeoramiento de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) es siempre una mala noticia que ensombrece el pronóstico de nuestros pacientes.

Ya hace años Solomon et al.¹ nos indicaban cómo por cada 10 puntos de reducción de la FEVI el paciente tenía un 45% más de riesgo relativo de fallecer por causa cardiovascular o tener que ser hospitalizado por insuficiencia cardiaca (IC), o bien, como cada aumento de 10 ml en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo la mortalidad u hospitalización por IC aumentaba un 9%.

Con la inhibición de la neprilisina y el bloqueo del receptor AT1 de la angiotensina II (ARNI), mediante sacubitrilo-valsartán (SV), se ha obtenido un beneficio en términos de reducción de mortalidad, hospitalizaciones, progresión de la enfermedad, síntomas y calidad de vida que está avalada en el estudio PARADIGM-HF², y en múltiples subestudios y publicaciones a lo largo de los últimos años^{3,4}. Es el fármaco en IC con mejores datos a nivel de remodelado ventricular inverso. En el metaanálisis de Wang et al.⁵ se asociaba con una mejora de la FEVI de un 4,89% en 3 meses comparado con el brazo con tratamiento médico óptimo. Estos datos mejoran aún más en el estudio clínico PROVE-HF⁶, donde el inicio de tratamiento con SV en pacientes con ICfer de larga evolución (el tiempo

medio desde el diagnóstico de ICfer era de 50,5 meses) obtenía una mejora del 5,2% de la FEVI a los 6 meses, aumentando al 9,4% a los 12 meses de seguimiento, e independientemente de la dosis utilizada del fármaco o las cifras iniciales de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) de los pacientes, teniendo una respuesta aún superior con el uso precoz del fármaco en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II IECA/ARA-II o con IC *de novo*, donde la FEVI alcanzaba una mejor media del 12,8%.

En este «rejuvenecimiento» del corazón, la homeostasis de la matriz extracelular (MEC), y concretamente, la fibrosis miocárdica va a jugar un papel clave en el remodelado cardíaco⁷. La extensión y la distribución de la fibrosis miocárdica, como hemos dicho, es el resultado de procesos homeostáticos en la MEC que gobierna en el metabolismo del colágeno mediante su síntesis y degradación, jugando un papel destacado en el desarrollo y progresión de la IC^{8,9}. De esta manera, la síntesis de colágeno por los fibroblastos está potenciada por la aldosterona, el ST-2 soluble (sST-2), la galectina-3 (Gal-3) y el inhibidor tisular de la metaloproteínasa de matriz (TIMP)-1. El péptido aminoterminal del procógeno tipo I (PINP) y tipo III (PIIINP) son claves para el procesado y la activación del colágeno.

Correo electrónico: alfonso.valle@svcardio.org
<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.09.003>

Cuando se examina la relación entre estos biomarcadores y el pronóstico o la respuesta al tratamiento médico, el PIIINP tuvo una relación significativa con los resultados, y disminuyó con el tratamiento con antagonistas mineralocorticoide y la terapia de resincronización cardíaca. En un subestudio del RALES, se aleatorizó a 261 pacientes a recibir placebo o espirolactona. Un PIIINP basal $> 3,85 \mu\text{g/l}$ se asoció con un mayor riesgo de muerte (riesgo relativo [RR] = 2,36; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,34-4,18) y de muerte/hospitalización (RR = 1,83; IC95%: 1,18-2,83). A los 6 meses, el marcador disminuyó en el grupo de espirolactona, pero permaneció sin cambios en el grupo de placebo. El efecto de la espirolactona sobre el resultado fue significativo solo en pacientes con niveles basales de los marcadores por encima de la mediana^{10,11}.

Zile et al.¹¹ examinaron en la población del estudio PARADIGM-HF el efecto del SV sobre biomarcadores que determinan la homeostasis de la MEC. Basalmente los pacientes con ICFeR presentan parámetros profibróticos (aldosterona, sST2, TIMP-1, Gal-3, PINP, PIIINP) elevados, y marcadores de degradación del colágeno, como las metaloproteinasas, reducidas respecto al nivel del grupo control. El tratamiento con SV reduce de manera significativa, en comparación con el enalapril, los niveles de aldosterona, sST2, TIMP-1, MMP-9, PINP y PIIINP. Los cambios en las cifras de sST-2 y TIMP-1 se asocian con resultados clínicos.

En el trabajo publicado recientemente en REC: CardioClinics por Plata-Mosquera et al.¹², los autores analizan la relación entre los marcadores profibróticos PINP y PIIINP, y el remodelado cardíaco inverso, condicionado por el tratamiento con SV. Se incluyó a 401 pacientes con ICFeR optimizados con al menos un mes desde el último ingreso hospitalario y bajo tratamiento estable de la IC en los últimos 15 días, realizando el cambio de IECA/ARA-II a SV. Las muestras de biomarcadores se analizaron en situación basal previamente al cambio a SV y a los 12 meses de seguimiento. Del total de los pacientes 209 tenían una etiología isquémica y presentaban unos niveles de PINP y PIIINP más elevados que los pacientes de etiología no isquémica, con una cifra de PIIINP basal superior al punto de corte del estudio RALES.

En los pacientes con cifras basales de biomarcadores profibróticos más elevadas de la media del total de la muestra, se observa un remodelado ventricular inverso al año de seguimiento, con una mejoría de la FEVI media, en este grupo, del 7% a los 12 meses.

Por un lado, en los resultados del estudio PARADIGM-HF se establece una relación entre biomarcadores (PINP y PIIINP) y eventos clínicos¹³. La base fisiopatológica de esta relación se apoya en la hipótesis de que en pacientes con ICFeR hay un aumento de la señalización profibrótica, siendo reducida la síntesis y el procesamiento de colágeno con SV, lo que sugiere una disminución del estado profibrótico. Además, existe una asociación causal entre los valores basales de sST-2, TIMP-1, PIIINP y el objetivo primario (muerte cardiovascular u hospitalización por IC), con una significativa relación entre el cambio a los 8 meses respecto a los niveles basales de sST-2, TIMP-1 y la tasa de resultados cardiovasculares en el PARADIGM-HF. En conjunto, estos datos sugieren que uno de los mecanismos por los que el SV tiene un resultado beneficioso en pacientes con ICFeR puede ser la reducción del estado profibrótico, lo que mejora el pronóstico en cuanto la reducción de eventos.

Por otro lado, en el estudio PROVE-HF⁶ se determinó cómo el SV genera un remodelado ventricular inverso de manera precoz y mantenido a lo largo del año, independientemente del momento evolutivo de la IC, aunque es mayor en pacientes *de novo*, lo que puede interpretarse como un efecto mayor en estadios menos avanzados de la enfermedad y del desarrollo de fibrosis.

El trabajo de Plata-Mosquera et al.¹² combina el efecto del SV en la reducción biomarcadores con el remodelado ventricular. Además, el estudio identifica a los pacientes con un mayor beneficio en términos de remodelado inverso con SV, como son los que tienen niveles basalmente más elevados de PINP y PIIINP. El mayor grado de remodelado ventricular se asocia con el pronóstico del paciente. Así, en el análisis de Januzzi et al.¹⁴ los pacientes con una reducción del NT-proBNP y/o volumen telesistólico del ventrículo izquierdo superior a la mediana del total de la población presentaban menor porcentaje de muertes cardiovasculares u hospitalización por IC a los 12 meses.

Los niveles basales y la reducción respecto de la cifra inicial de los biomarcadores profibróticos tienen importancia en el remodelado cardíaco inverso y, por tanto, un potencial beneficio en el pronóstico de nuestros pacientes con ICFeR. El SV reduce de manera significativa el PINP y el PIIINP, especialmente en pacientes con cifras más elevadas en situación basal, lo que potencialmente permitirá identificar a los pacientes con una mayor probabilidad de reducción de volúmenes y de eventos clínicos. Por tanto, el beneficio del SV va más allá del efecto hemodinámico del antagonismo de la angiotensina II o el efecto beneficioso de los péptidos, actuando a nivel de la homeostasis de la MEC, reduciendo la fibrosis miocárdica y, como punto clave, contribuyendo a una mejoría de los volúmenes y la FEVI.

Se debe continuar realizando estudios adicionales y multicéntricos en esta línea de investigación que nos permitan hacer una correlación bioquímica ecocardiográfica y clínica del efecto del SV en la ICFeR.

Conflicto de intereses

A. Muñoz Valle declara pagos por sesiones y labores de consultoría de Novartis y pagos por sesiones de ROVI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111:3411-3419.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
3. Anguita M, Bayés-Genís A, Cepeda JM, et al. Consenso de expertos sobre la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: más allá de las guías. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2020;20(Supl B):S1-S46.
4. Valle-Munoz A, Morillas-Climent H, Vicedo-López A. Sacubitrilo-valsartán e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en insuficiencia cardíaca: ¿separación

- de poderes o bienes gananciales? *Rev Esp Cardiol Supl.* 2019;18(Supl B):S24-S30.
5. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012272.
 6. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA.* 2019; 322:1-11.
 7. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:549-574.
 8. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015;131:1247-1259.
 9. McDonald LT, Zile MR, Zhang Y, et al. Increased macrophage-derived SPARC precedes collagen deposition in myocardial fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315:H92-H100.
 10. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: Insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation.* 2000;102:2700-2706.
 11. Zile MR, Desantis SM, Baicu CF, et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4:246-256.
 12. Plata-Mosquera CA, Bernal-Tórres W, Herrera-Escandón AA, et al. Sacubitril/valsartan reduces levels of procollagen types I and III and correlates with reverse cardiac remodeling. *REC CardioClinics.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2020.06.002>.
 13. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:795-806.
 14. Januzzi JL Jr, Camacho A, Piña IL, et al. Reverse Cardiac Remodeling and Outcome After Initiation of Sacubitril/Valsartan. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e006946.