Insuficiencia cardíaca

Tratamiento

Segunda parten

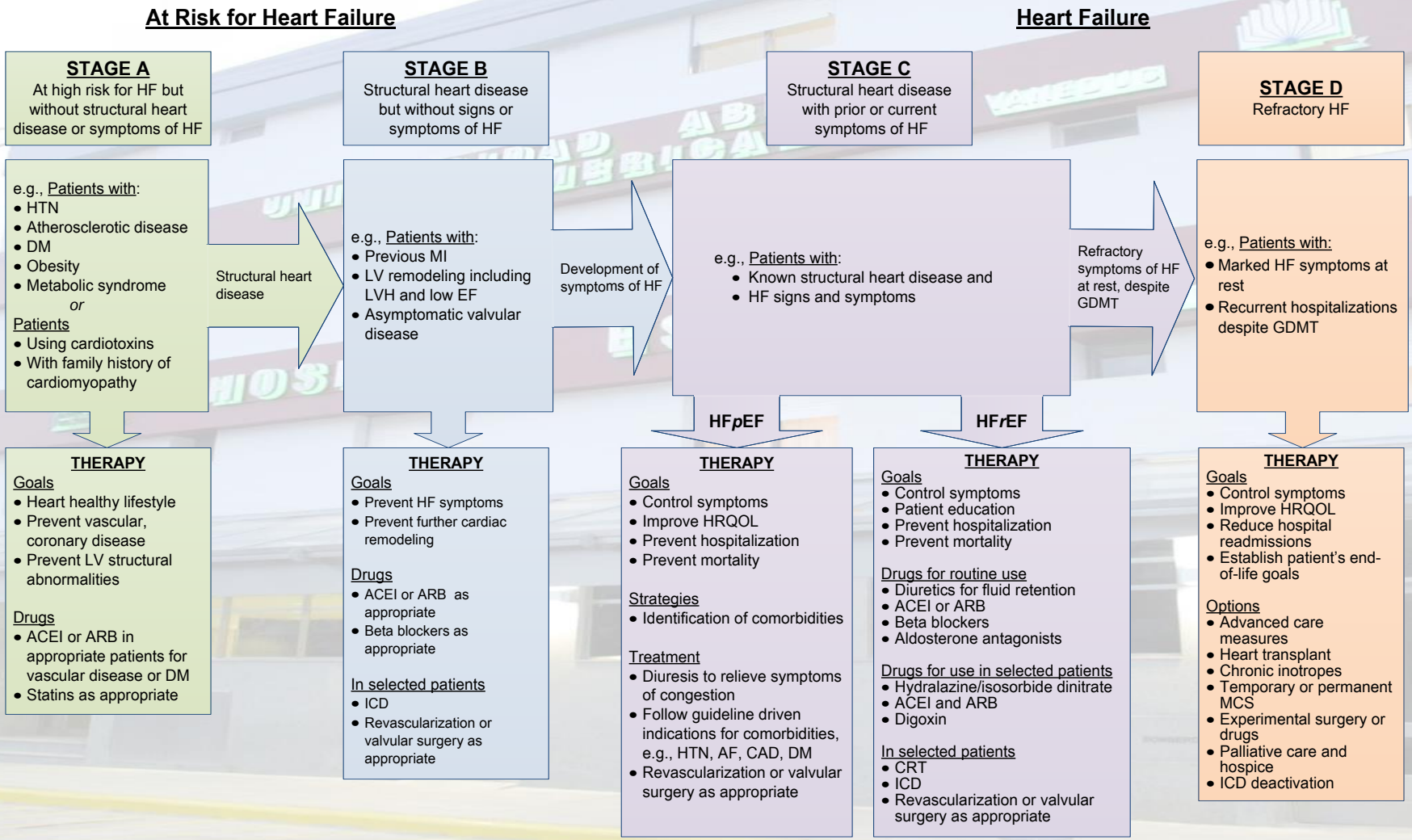
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

CATEDRA DE FISIOLOGÍA

Universidad Abierta Interamericana

Stages, Phenotypes and Treatment of HF

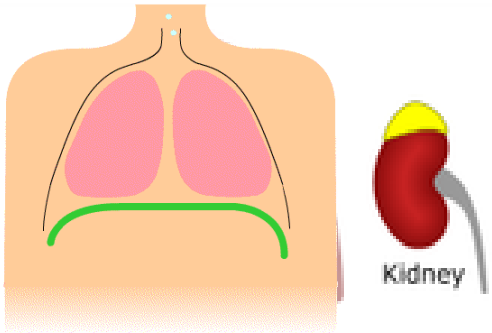


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Bloqueo de la Renina

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Renin-angiotensin-aldosterone syste

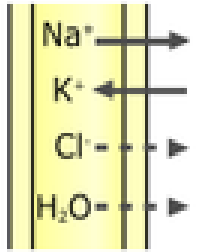


Liver

Surface of pulmonary and renal endothelium: ACE

Sympathetic activity

Tubular Na^+ Cl^- reabsorption and K^+ excretion. H_2O retention



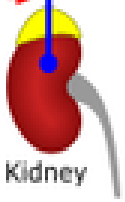
Angiotensinogen → Angiotensin I → Angiotensin II

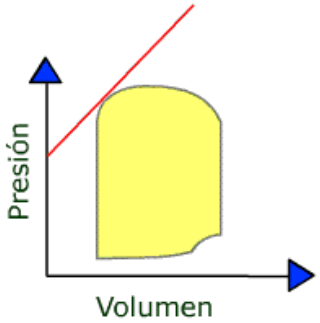
Adrenal gland: cortex

Aldosterone secretion

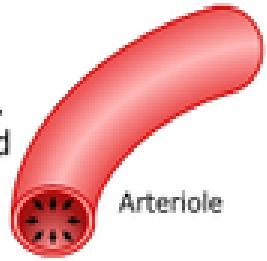
Renin

Decrease in renal perfusion (juxtaglomerular apparatus)





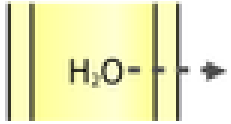
Arteriolar vasoconstriction. Increase in blood pressure



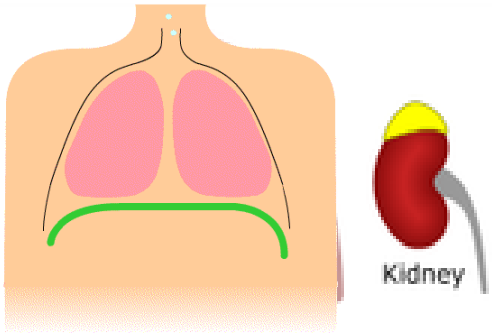
ADH secretion

Pituitary gland: posterior lobe

Collecting duct: H_2O absorption



Renin-angiotensin-aldosterone syste



Kidney

Liver

Surface of pulmonary and renal endothelium: ACE

Angiotensinogen → Angiotensin I → Angiotensin II

Sympathetic activity

Tubular Na^+ Cl^- reabsorption and K^+ excretion. H_2O retention

Na^+
K^+
Cl^-
H_2O

Adrenal gland: cortex

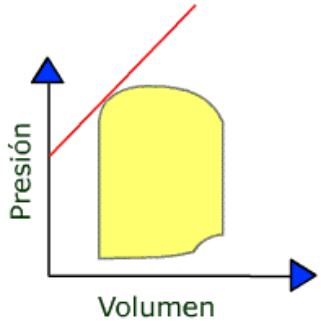
Aldosterone secretion

Decrease in renal perfusion (juxtaglomerular apparatus)

Kidney

Arteriolar vasoconstriction. Increase in blood pressure

Arteriole



ADH secretion

Pituitary gland: posterior lobe

Collecting duct: H_2O absorption

H_2O

Physiology of (pro)renin receptor and prorenin.

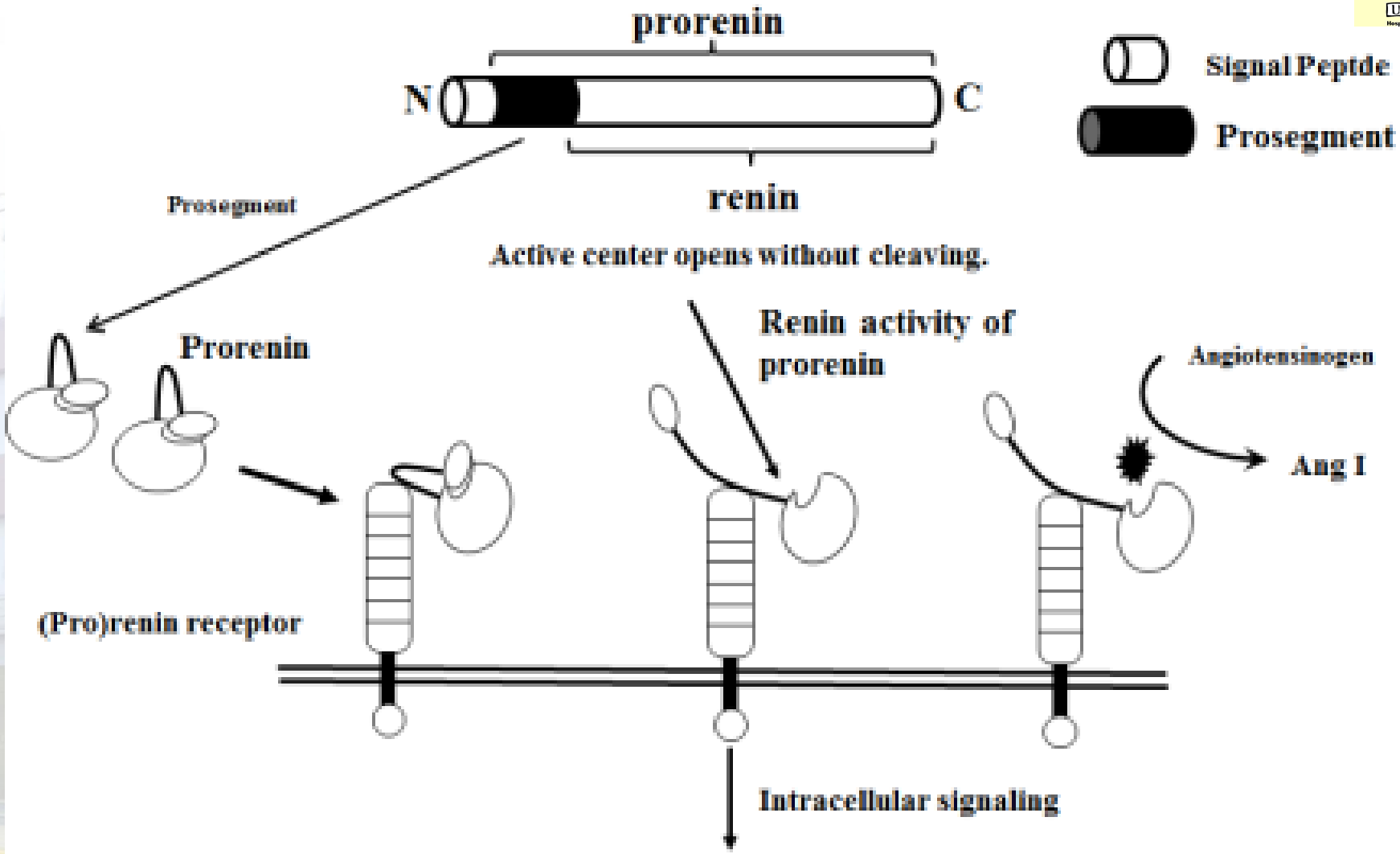


Figure 7

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Physiology of (pro)renin receptor and prorenin.

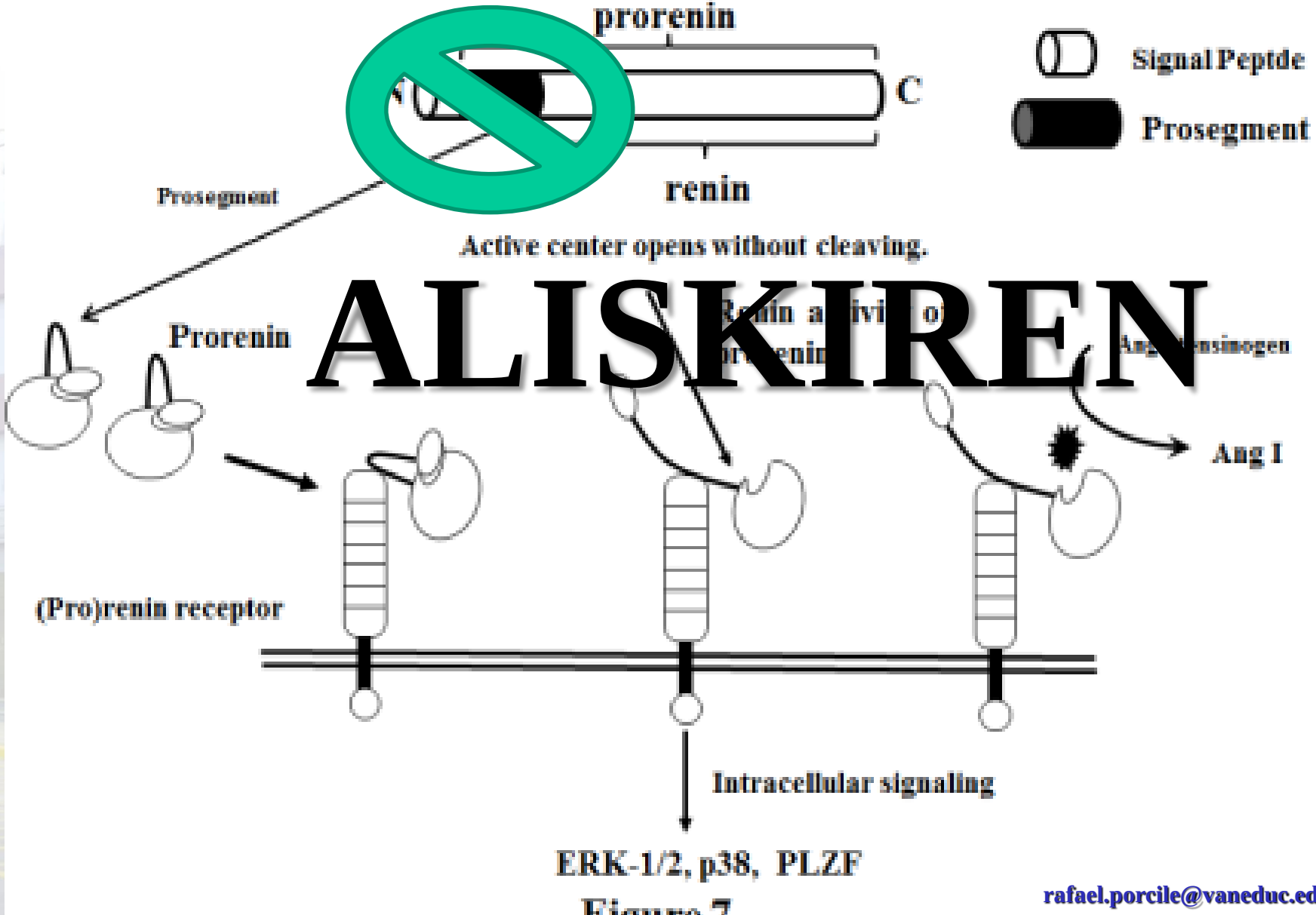


Figure 7

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Effect of Aliskiren in Patients with Heart Failure According to Background Dose of ACE Inhibitor: A Retrospective Analysis of the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Trial

Cardiovascular Drugs and Therapy
August 2011, Volume 25, Issue 4, pp 315-321

Aliskiren causes neurohumoral suppression in heart failure, even in patients treated with ≥recommended-dose of ACE inhibitor

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure: The ASTRONAUT Randomized Trial

- *JAMA.* 2013;309(11):1125-1135

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

From: **Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure: The ASTRONAUT Randomized Trial**

JAMA. 2013;309(11):1125-1135.

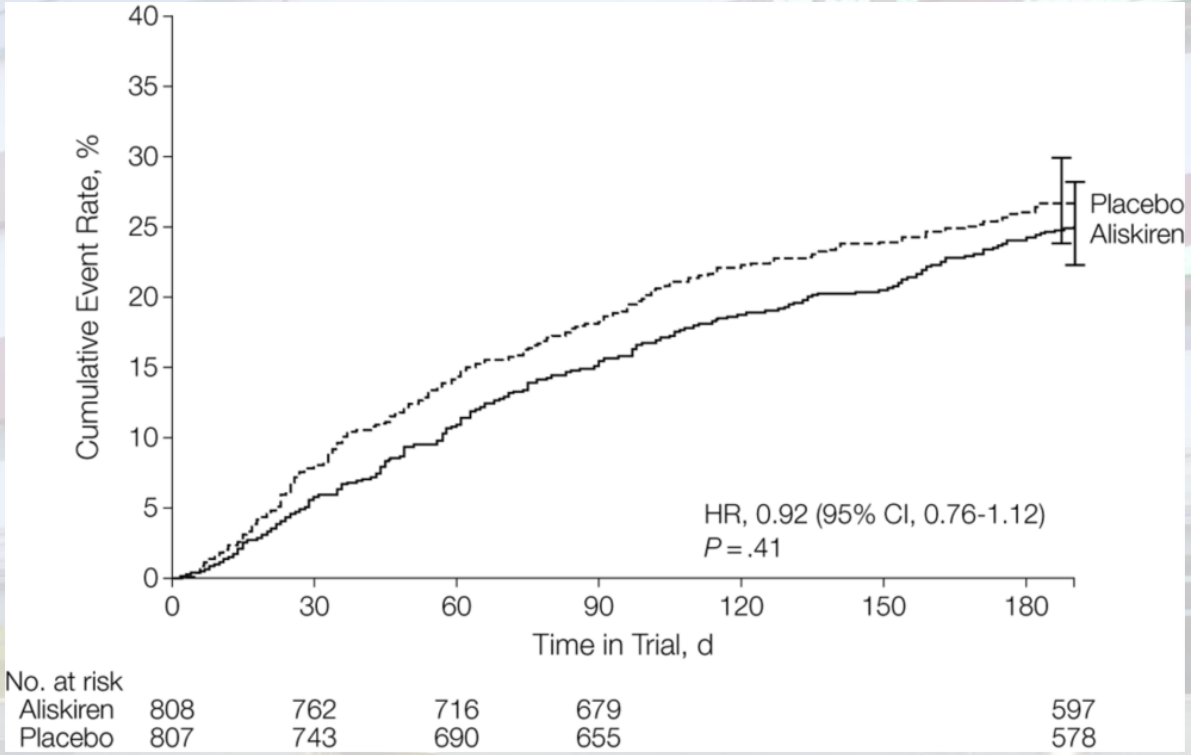


Figure Legend:

For the analysis of events within 6 months, a Cox-regression model was used. Error bars indicate 95% CIs for the Kaplan-Meier estimate at day 190.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Among patients hospitalized for HF with reduced LVEF, initiation of aliskiren in addition to standard therapy **did not reduce** CV death or HF rehospitalization at 6 months or 12 months after discharge.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

BLOQUEO DE LA ANGIOTENSINA II

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

VASODILATADORES

VENOSOS

Nitratos
Molsidomine

MIXTOS

Antog calcio
α Bloquantes
ACEI
Angiotensina II inhibidores
act. Canales K
Nitroglicerina
Nitroprusiato

ARTERIALES

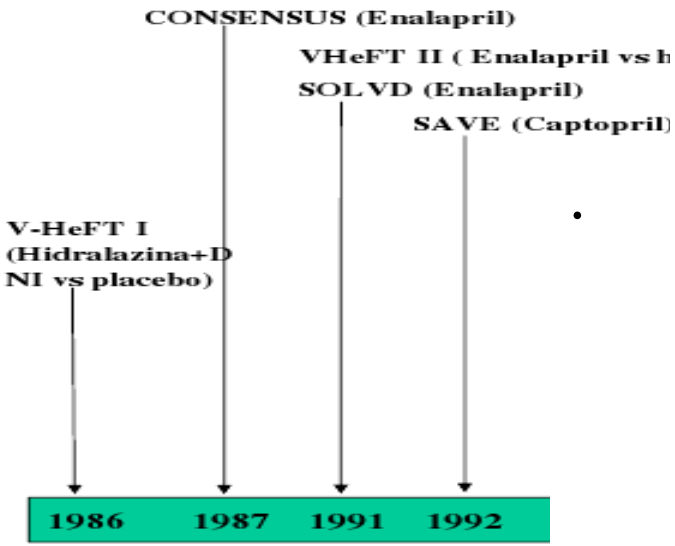
Minoxidil
Hidralazina

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

VASODILATADORES

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

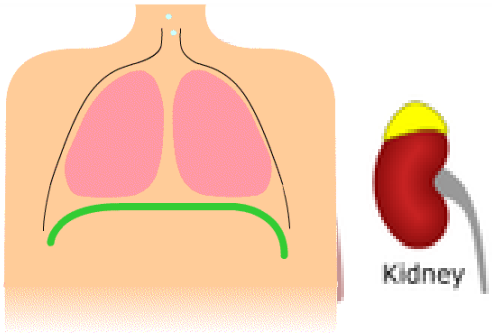
Evolución de enasyos en insuficiencia cardíaca



Mortalidad/año en placebo	54	15,2 12	7,14
RAR	6,7	2,9 1,3	1,4

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Renin-angiotensin-aldosterone system



Liver

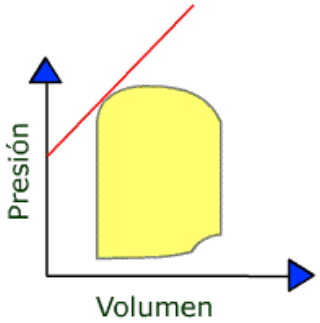
Surface of pulmonary and renal endothelium: ACE

Angiotensinogen → Angiotensin I → Angiotensin II

Renin

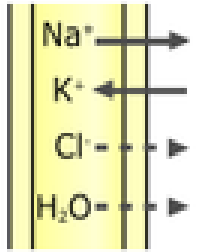
Decrease in renal perfusion (juxtaglomerular apparatus)

Kidney



Sympathetic activity

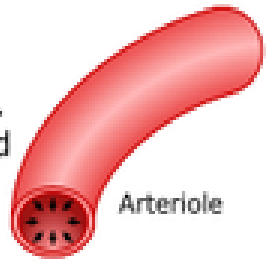
Tubular Na^+ Cl^- reabsorption and K^+ excretion. H_2O retention



Adrenal gland: cortex

Aldosterone secretion

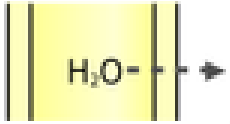
Arteriolar vasoconstriction. Increase in blood pressure



ADH secretion

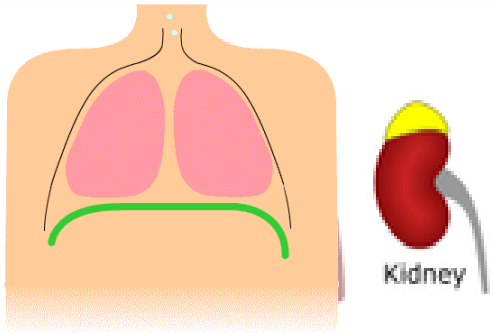
Pituitary gland: posterior lobe

Collecting duct: H_2O absorption



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Renin-angiotensin-aldosterone system



Kidney

Liver

Surface of pulmonary and renal endothelium:

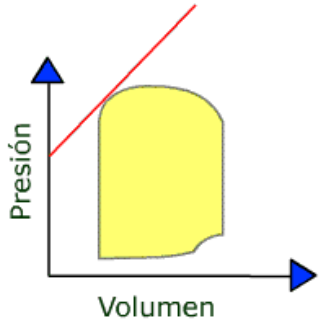
ACE

Angiotensinogen → Angiotensin I → Angiotensin II

Renin

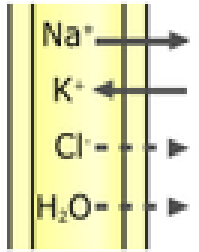
Decrease in renal perfusion (juxtaglomerular apparatus)

Kidney



Sympathetic activity

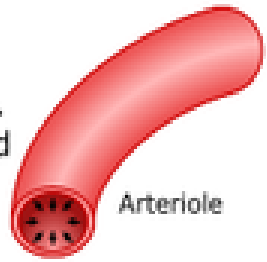
Tubular Na^+ Cl^- reabsorption and K^+ excretion. H_2O retention



Adrenal gland: cortex

Aldosterone secretion

Arteriolar vasoconstriction. Increase in blood pressure

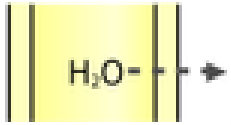


Arteriole

Pituitary gland: posterior lobe

ADH secretion

Collecting duct: H_2O absorption



Ventaja de los IECA

- Innhiben la remodelación ventricular
- Modifican la evolución de la icc
  - ⇧ Sobrevida
  - ⇩ Hospitalización
  - Mejoran calidad de vida
- No producen activación neurohormonal refleja
- no presentan tolerancia

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

EFECTOS ADVERSOS

- 7% TOS MAS QUE PLACEBO
- 7% MAREOS
- 3% AUMENTO DE CREATININA
- 2% HIPERKALEMIA

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

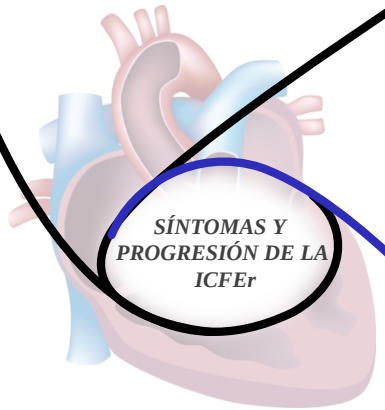
La sobreactivación del SRAA y del SNS es perjudicial en la ICFEr y constituye el objetivo en el tratamiento

Sistema de péptidos natriuréticos[1]

RPN ← PN

Vasodilación

- ↓ Presión arterial
- ↓ Tono simpático
- ↑ Natriuresis/diuresis
- ↓ Vasopresina
- ↓ Aldosterona
- ↓ Fibrosis
- ↓ Hipertrofia



Sistema nervioso simpático

Epinefrina / Norepinefrina → Receptores α_1, β_1, β_2

Vasoconstricción

- Actividad del SRAA ↑
- Vasopresina ↑
- Frecuencia cardíaca ↑
- Contractilidad ↑

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Ang II → AT_1R

Vasoconstricción

- Presión arterial ↑
- Tono simpático ↑
- Aldosterona ↑
- Hipertrofia ↑
- Fibrosis ↑

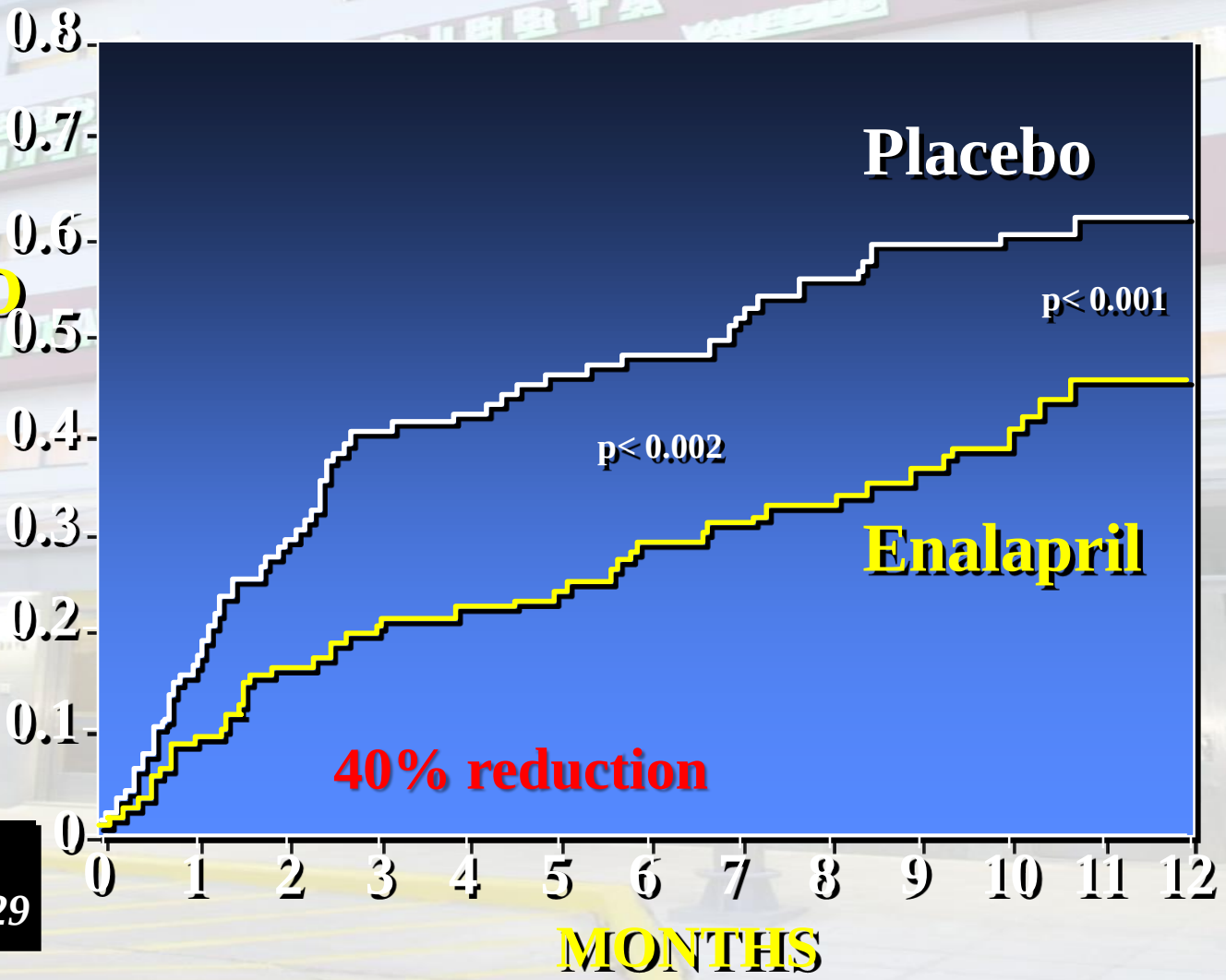
- La importancia vital del SRAA está avalada por los efectos beneficiosos de los IECA, BRA y ARM[1]
- Los beneficios de los β-bloqueantes indican que el SNS también juega un papel clave[1]

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; Ang: angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; AT_1R: receptor tipo 1 de la angiotensina II; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides; PN: péptidos natriuréticos; RPN: receptores de péptidos natriuréticos; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático

1. McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787–847; Referencias de las figuras: Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42; Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012;365–71; Schrier & Abraham. N Engl J Med 2009;341:577–85

UAI
HOSPITAL UNIVERSITARIO

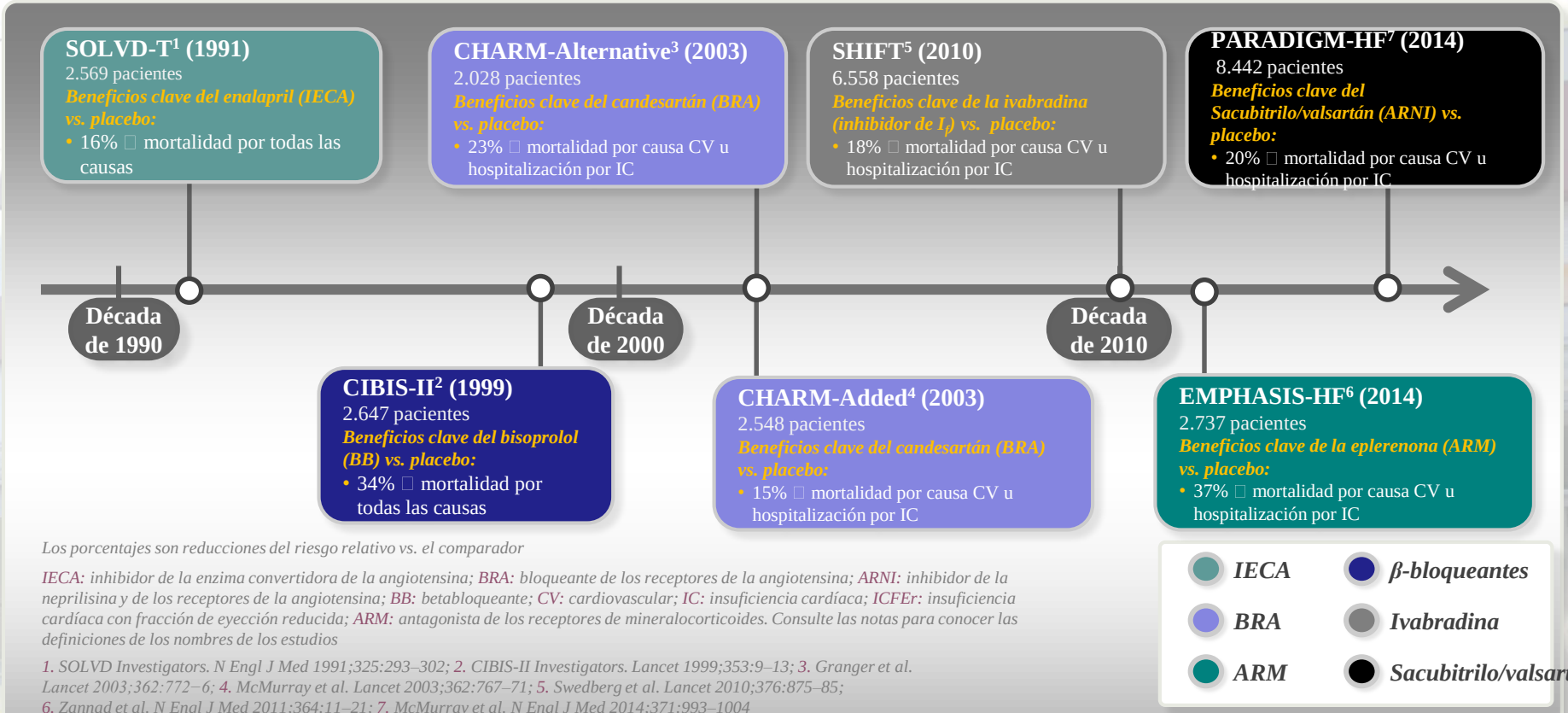
SOBREVIDA IECA



CONSENSUS
N Engl J Med 1987;316:1429

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Ensayos de referencia en pacientes con ICFEr



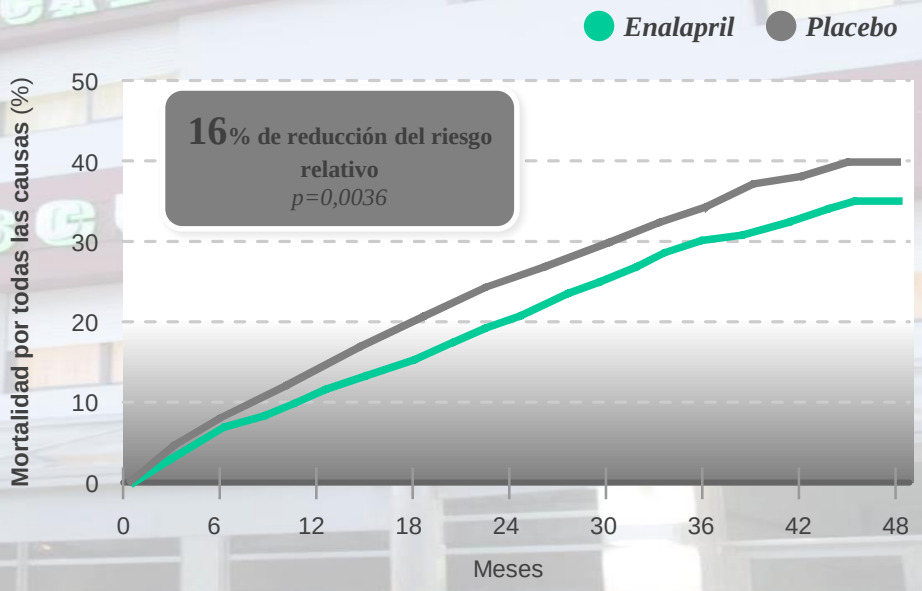
Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones de los nombres de los estudios

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6; 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

SOLVD-Treatment: el enalapril (IECA) redujo significativamente el riesgo de muerte en los pacientes con ICFEr

SOLVD-Tratamiento	
Intervención	Enalapril 2,5–20 mg* QD vs placebo*
Cantidad de pacientes	2569
Edad promedio (años)	61
Mujeres (%)	19,7
FEVI	≤35% (NYHA I–IV)
Resultado primario	Mortalidad por todas las causas
Seguimiento medio (meses)	41,4



** Agregado al tratamiento estándar para la IC.*

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA: New York Heart Association; QD: una vez al día; SOLVD: Estudios de disfunción ventricular (Studies of Left Ventricular Dysfunction)

SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302

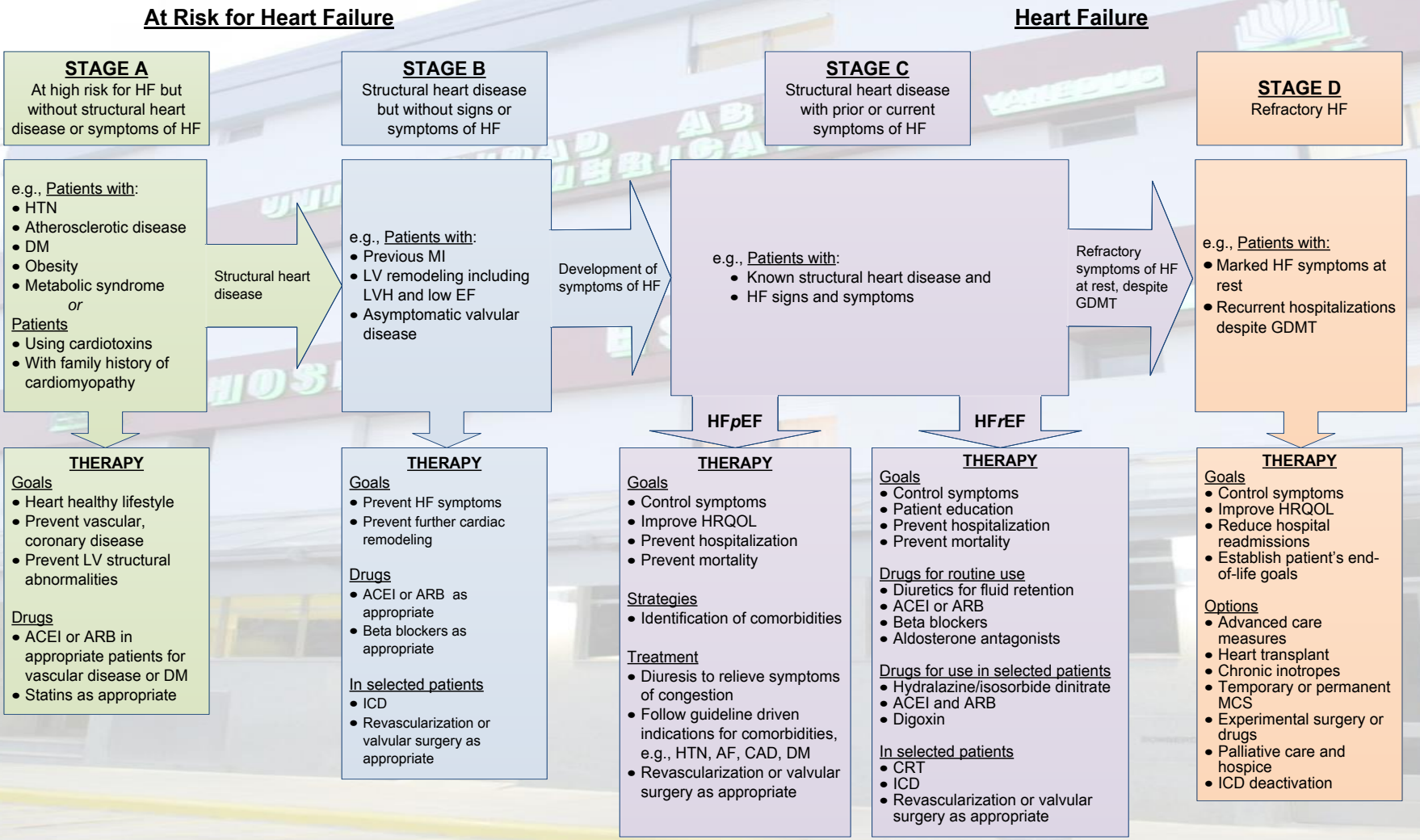
2013 ACCF/AHA Guideline for th Management of Heart Failure

Developed in Collaboration With the American Academy of Family Physicians, American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society, and International Society for Heart and Lung Transplantation

Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation

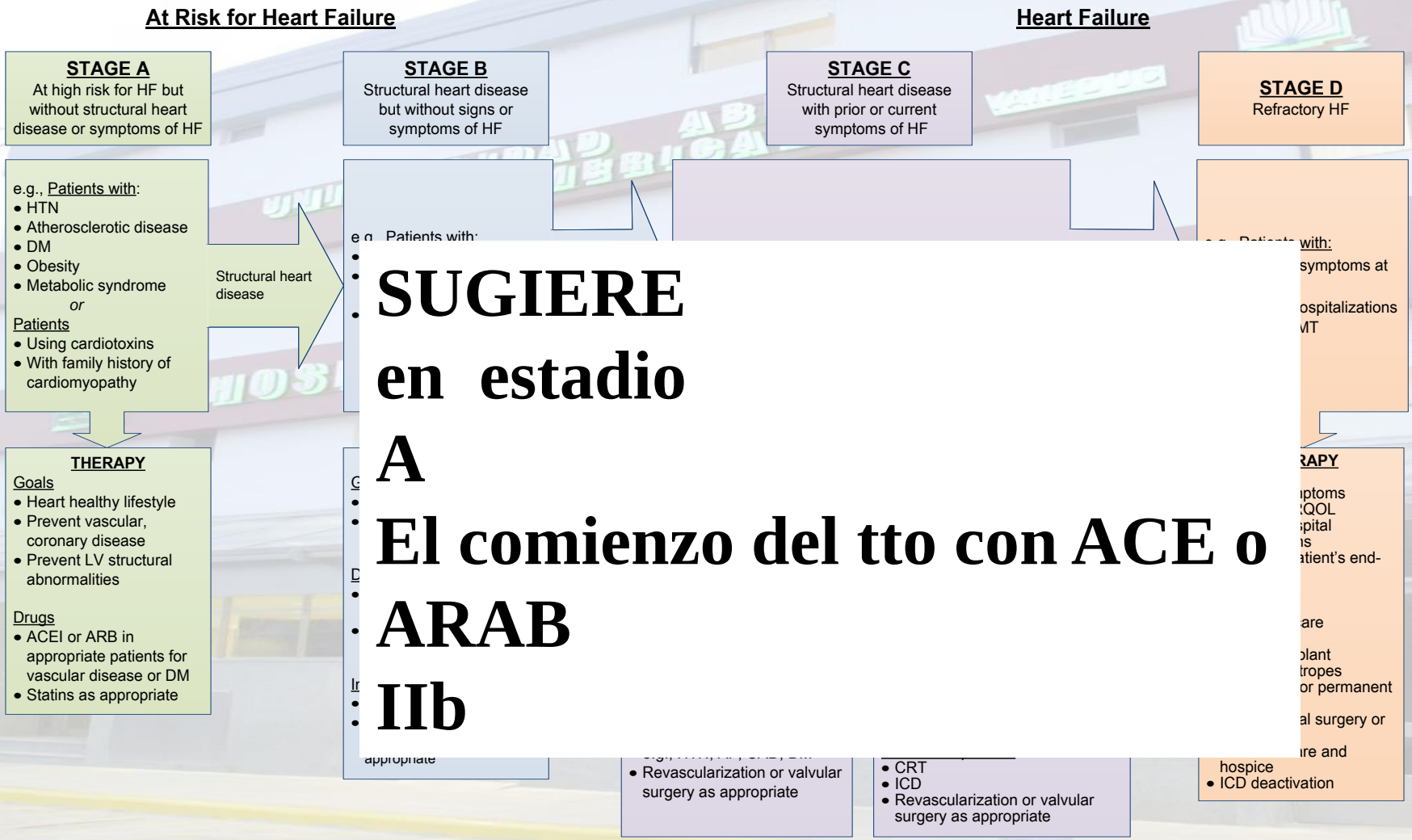
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Stages, Phenotypes and Treatment of HF



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Stages, Phenotypes and Treatment of HF



SUGIERE

en estadio

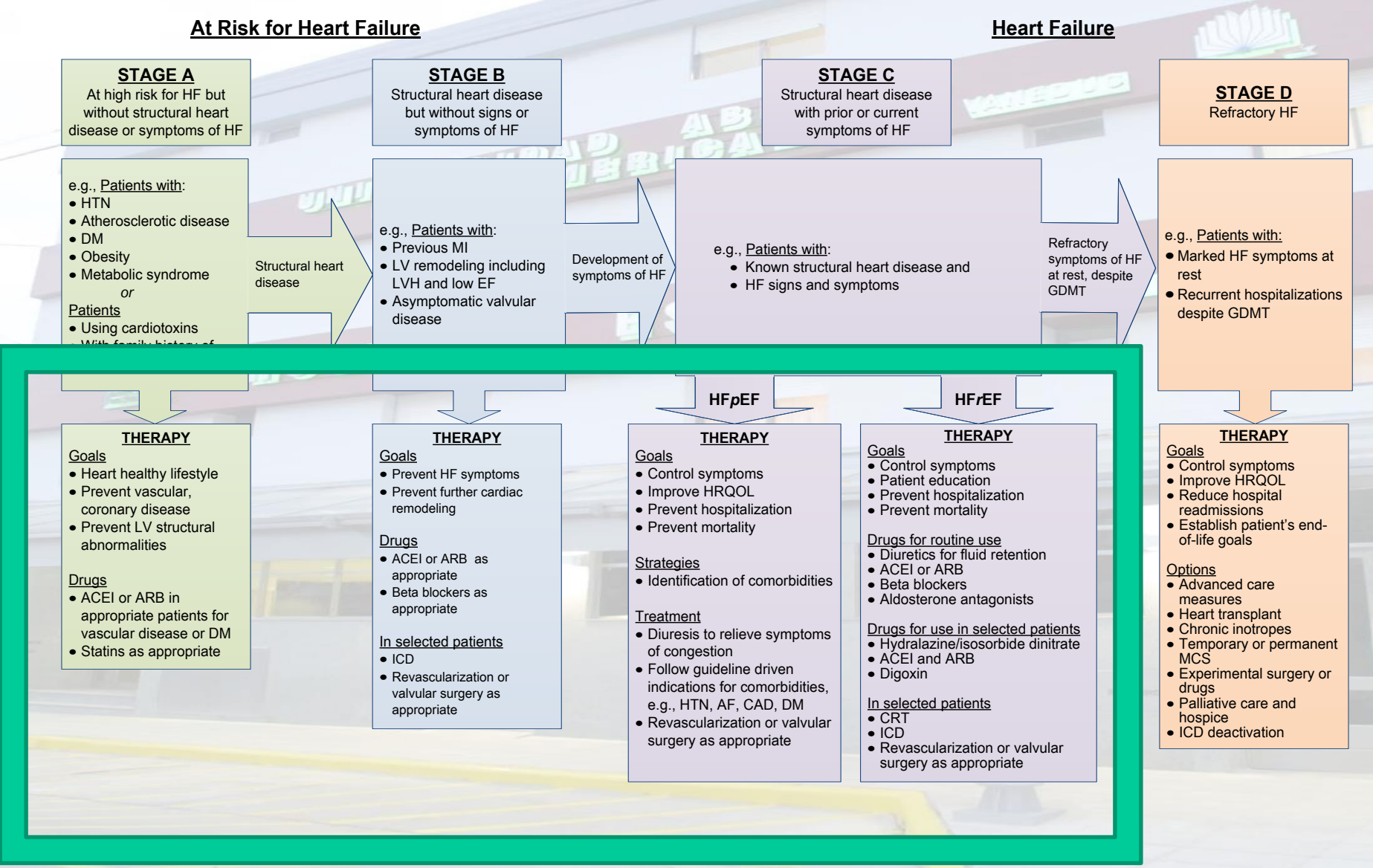
A

El comienzo del tto con ACE o ARAB

IIb

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Stages, Phenotypes and Treatment of HF



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

FRACASO DE LOS IECA

Recommendations for Treatment of Stage B HF

Recommendations	COR	LOE
In patients with a history of MI and reduced EF, ACE inhibitors or ARBs should be used to prevent HF	I	A
In patients with MI and reduced EF, evidence-based beta blockers should be used to prevent HF	I	B
In patients with MI, statins should be used to prevent HF	I	A
Blood pressure should be controlled to prevent symptomatic HF	I	A
ACE inhibitors should be used in all patients with a reduced EF to prevent HF	I	A
Beta blockers should be used in all patients with a reduced EF to prevent HF	I	C
An ICD is reasonable in patients with asymptomatic ischemic cardiomyopathy who are at least 40 d post-MI, have an LVEF ≤30%, and on GDMT	IIa	B
Nondihydropyridine calcium channel blockers may be harmful in patients with low LVEF	III: Harm	C

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

ß BLOCKERS
Mortality

		ß BLOCKER	
	n=2231	YES	No
ACEI	Yes	13.3%	24.3%
	No	19.5%	27.7%

SAVE

Circulation 1995;92:3132

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

ß BLOCKERS
Mortality

		ß BLOCKER	
	n=2231	YES	No
ACEI	Yes	13.3%	24.3%
	No	19.5%	27.7%

SAVE

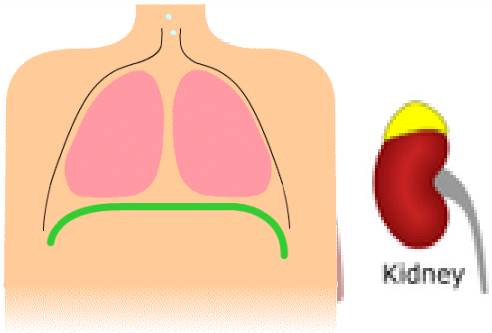
Circulation 1995;92:3132

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Renin-angiotensin-aldosterone syste

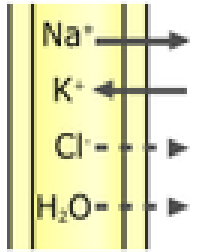


Liver

Surface of pulmonary and renal endothelium: ACE

Sympathetic activity

Tubular Na^+ Cl^- reabsorption and K^+ excretion. H_2O retention



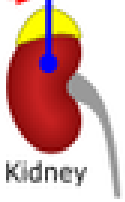
Angiotensinogen → Angiotensin I → Angiotensin II

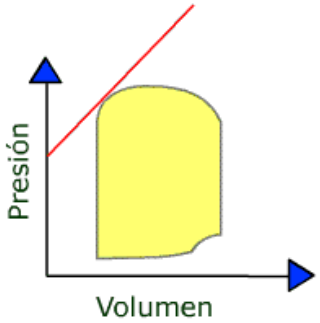
Adrenal gland: cortex

Aldosterone secretion

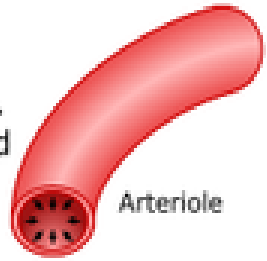
Renin

Decrease in renal perfusion (juxtaglomerular apparatus)





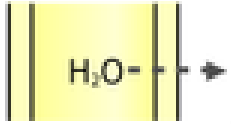
Arteriolar vasoconstriction. Increase in blood pressure



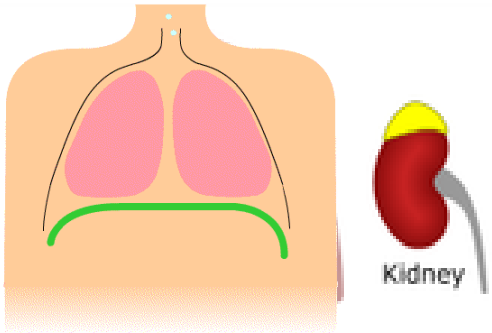
ADH secretion

Pituitary gland: posterior lobe

Collecting duct: H_2O absorption



Renin-angiotensin-aldosterone system



Liver

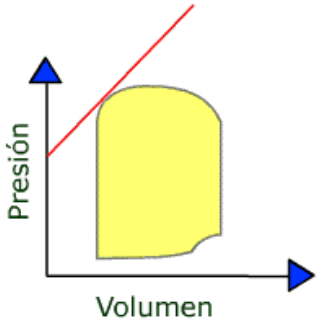
Surface of pulmonary and renal endothelium: ACE

Angiotensinogen → Angiotensin I → Angiotensin II

Renin

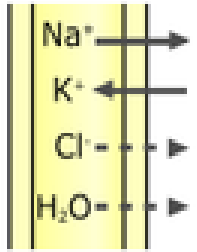
Decrease in renal perfusion (juxtaglomerular apparatus)

Kidney



Sympathetic activity

Tubular Na^+ Cl^- reabsorption and K^+ excretion. H_2O retention



Adrenal gland: cortex

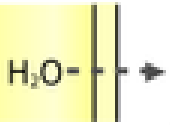
Aldosterone secretion

Arteriolar vasoconstrictio
Increase in blo
pressure

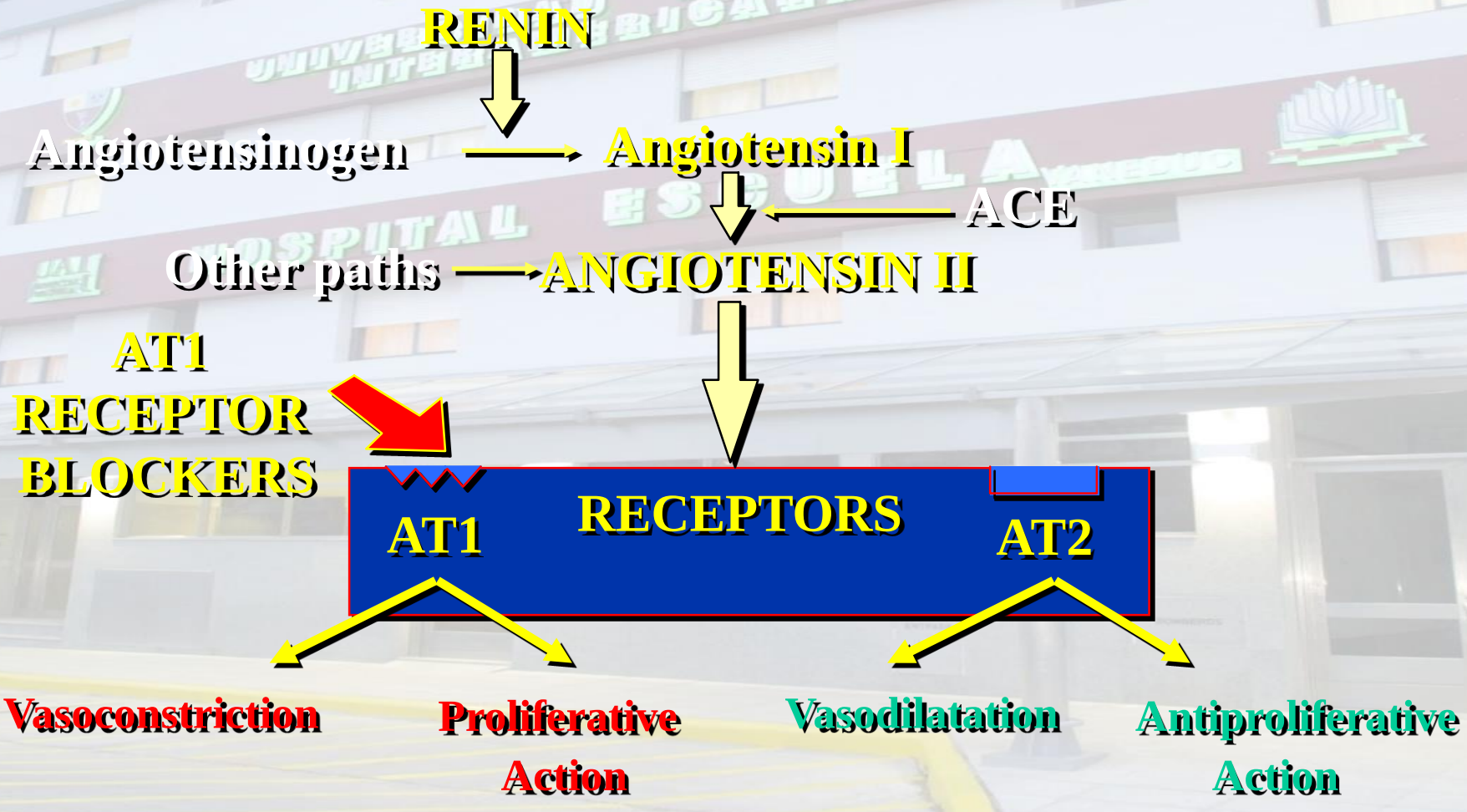
ADH secretion

Pituitary gland: posterior lobe

Collecting duct: H_2O absorption



ANGIOTENSIN II INHIBITORS
MECHANISM OF ACTION



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

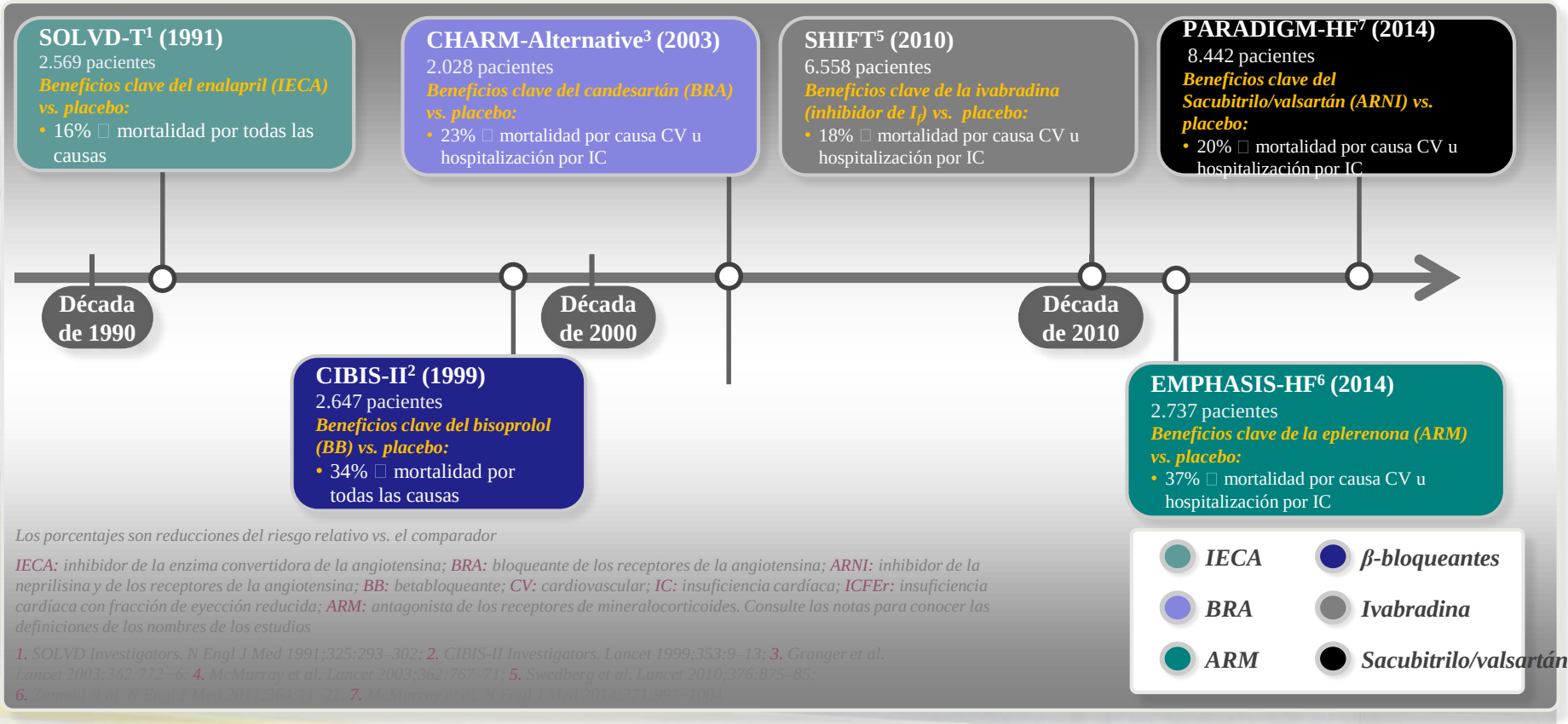
Bloqueantes AT1

drogas

- Losartan
- Valsartan
- Irbersartan
- Candersartan

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

HISTORICAMENTE NOS HEMOD DEDICADO A LIMITAR LOS MECANISMOS PREUDO COMPENSADORES

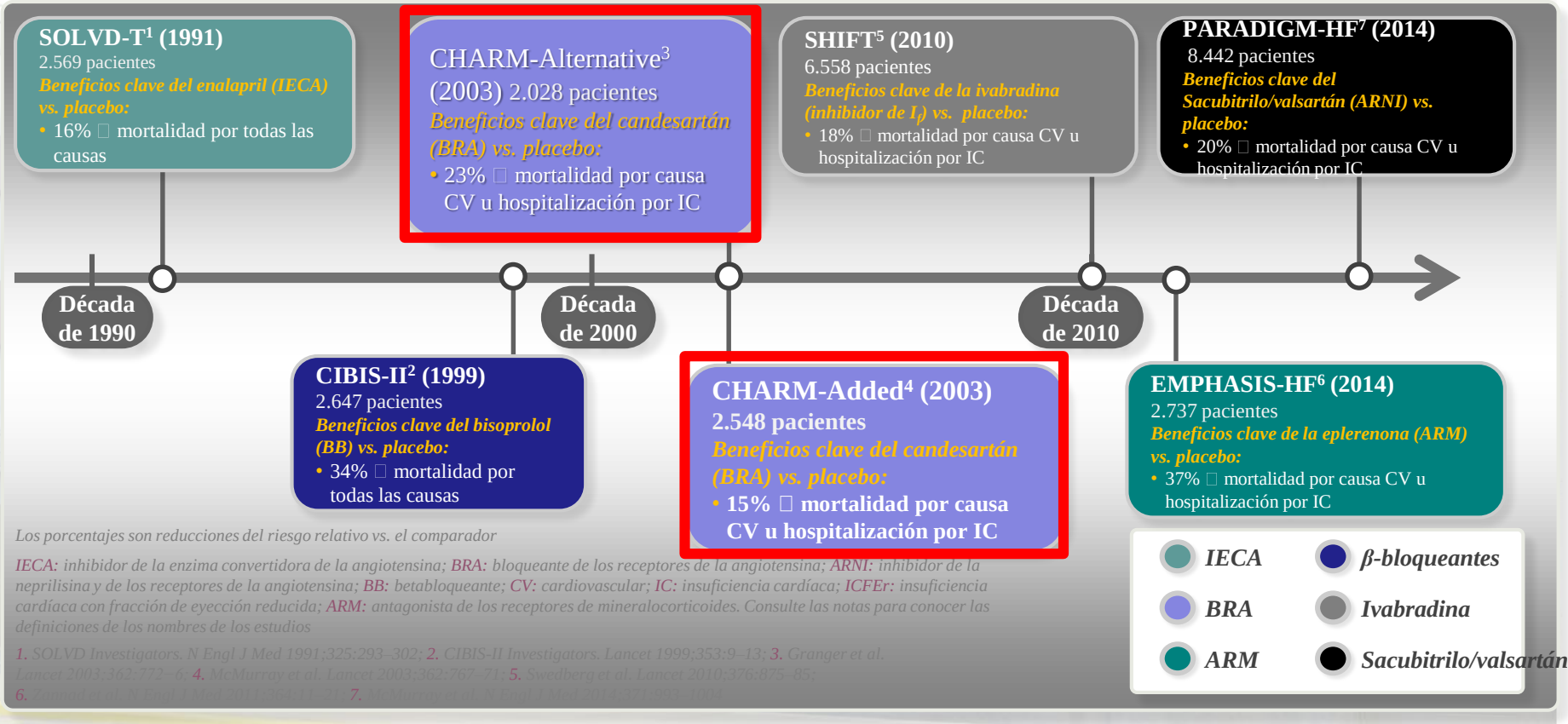


Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones de los nombres de los estudios

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6. 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

Limitación de un mecanismo pseudocompensador: Bloqueo de la Angiotensina II



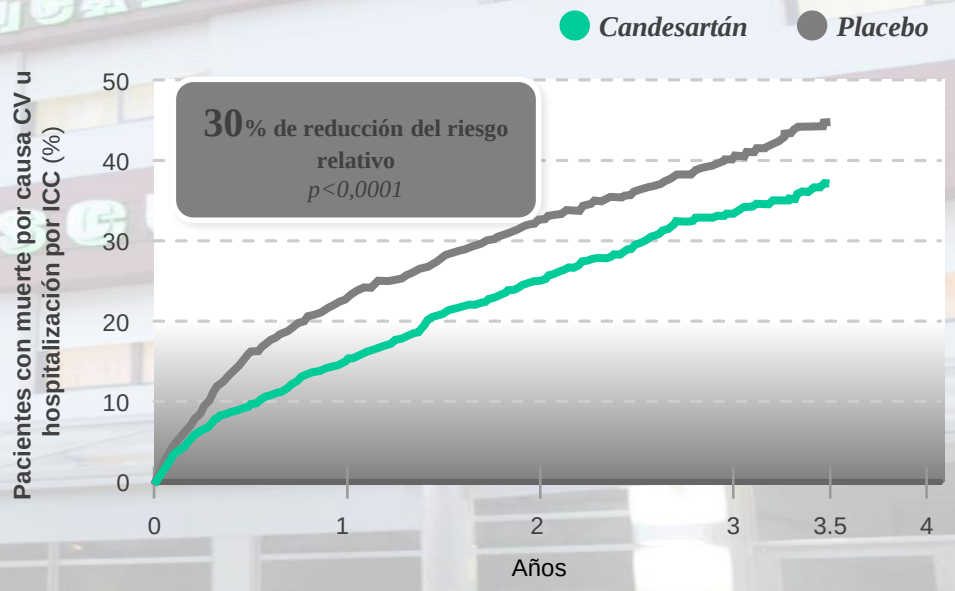
Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones de los nombres de los estudios

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6. 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

CHARM-Alternative: el candesartán (BRA) redujo significativamente la morbimortalidad por causa CV en pacientes con ICFEr

CHARM-Alternative	
Intervención	Candesartán 32 mg una vez al día vs. placebo
Cantidad de pacientes	2028
Edad promedio (años)	66,6
Mujeres (%)	31,9
FEVI	≤40% (NYHA II–IV)
Resultado primario	Combinación de muerte por causa CV u hospitalización por ICC
Mediana de seguimiento (meses)	33,7



BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; CHARM: Candesartán en la insuficiencia cardíaca - Evaluación de la reducción de la morbimortalidad (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity); ICC: insuficiencia cardíaca crónica; CV: cardiovascular; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA: New York Heart Association; QD: una vez al día

Granger et al. Lancet 2003;362:772–6

CHARM

- 7601 p ICC II-IV
- CANDESARTAN- PLACEBO
- SEGUIMIENTO A 37 MESES
- **NO HAY REDUCCION SIGNIFICATIVA DE MORTALIDAD TOTAL RRR 11 %**
- TRES RAMAS
  - ADDED MAS IECA:
    - INT MAS MUERTE –15%
  - ALTERNATIVE INTOL IECA
    - RED MORT RRR 15%, REITERN 32 %
  - PRESERVED PLACEBO.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

EFECTOS ADVERSOS

- NO DA MAS TOS QUE IECA
- 5% HIPOTENSIÓN ARTERIAL
- 6% DUPLICACION DE CREATININA
- 4% HIPERKALEMIA

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

CONCEPTOS GENERALES

- NO MEJORAN , NI LLEGAN A IGUALAR LOS RESULTADOS DE LOS IECA

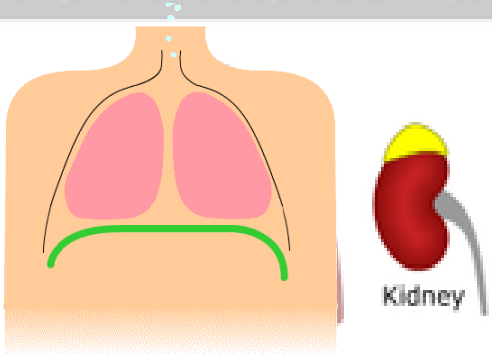
- RESERVADOS SOLO FRENTE A LA IMPOSIBILIDAD ABSOLUTA DE UTILIZAR IECA

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Bloqueantes de la aldosterona

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Renin-angiotensin-aldosterone syste



Kidney

Liver

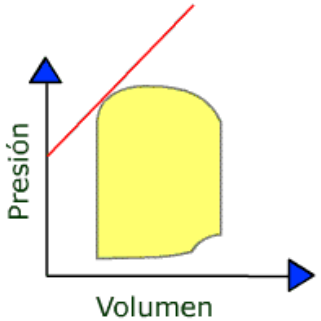
Surface of pulmonary and renal endothelium: ACE

Angiotensinogen → Angiotensin I → Angiotensin II

Renin

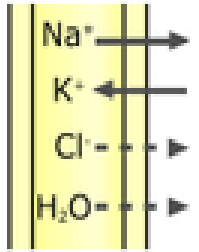
Decrease in renal perfusion (juxtaglomerular apparatus)

Kidney



Sympathetic activity

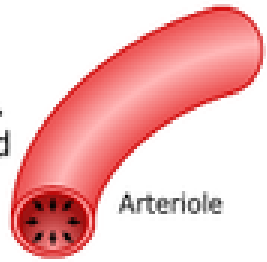
Tubular Na^+ Cl^- reabsorption and K^+ excretion. H_2O retention



Adrenal gland: cortex

Aldosterone secretion

Arteriolar vasoconstriction. Increase in blood pressure

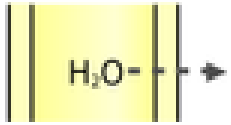


Arteriole

ADH secretion

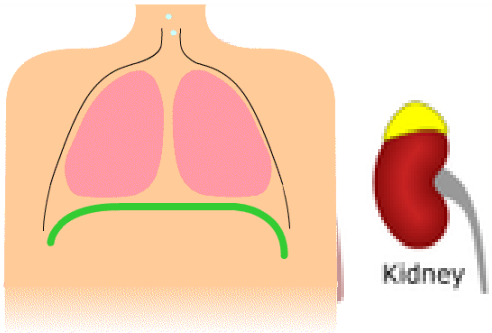
Pituitary gland: posterior lobe

Collecting duct: H_2O absorption



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Renin-angiotensin-aldosterone syste



Kidney

Liver

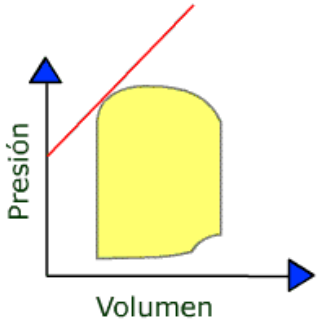
Surface of pulmonary and renal endothelium: ACE

Angiotensinogen → Angiotensin I → Angiotensin II

Renin

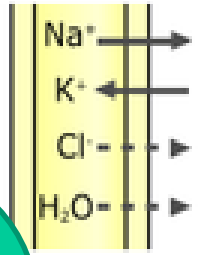
Decrease in renal perfusion (juxtaglomerular apparatus)

Kidney



Sympathetic activity

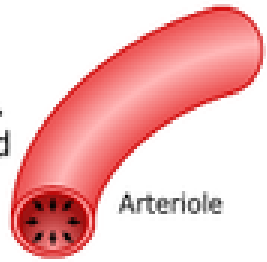
Tubular Na^+ Cl^- reabsorption and K^+ excretion. H



Adrenal cortex

Aldos

Arteriolar vasoconstriction. Increase in blood pressure

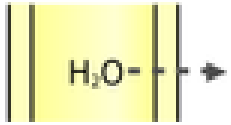


Arteriole

ADH secretion

Pituitary gland: posterior lobe

Collecting duct: H_2O absorption



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Cardiovascular Effects of Aldosterone

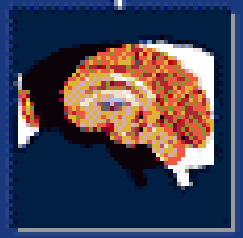
Aldosterone + Na^+

Oxidative Stress

Blood vessels

Endothelial dysfunction
Vascular inflammation
Vascular remodeling
Perivascular fibrosis

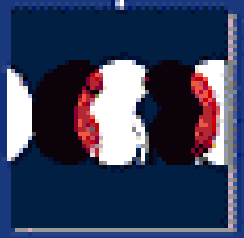
Hypertension
Atherosclerosis
Ischemia
Infarction



Brain

Vascular damage
Baroreceptor dysfunction

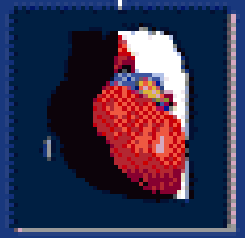
Hypertension
Stroke



Kidneys
(and other epithelial tissues)

Vascular inflammation
Renal fibrosis

Hypertension
Renal failure
Heart failure

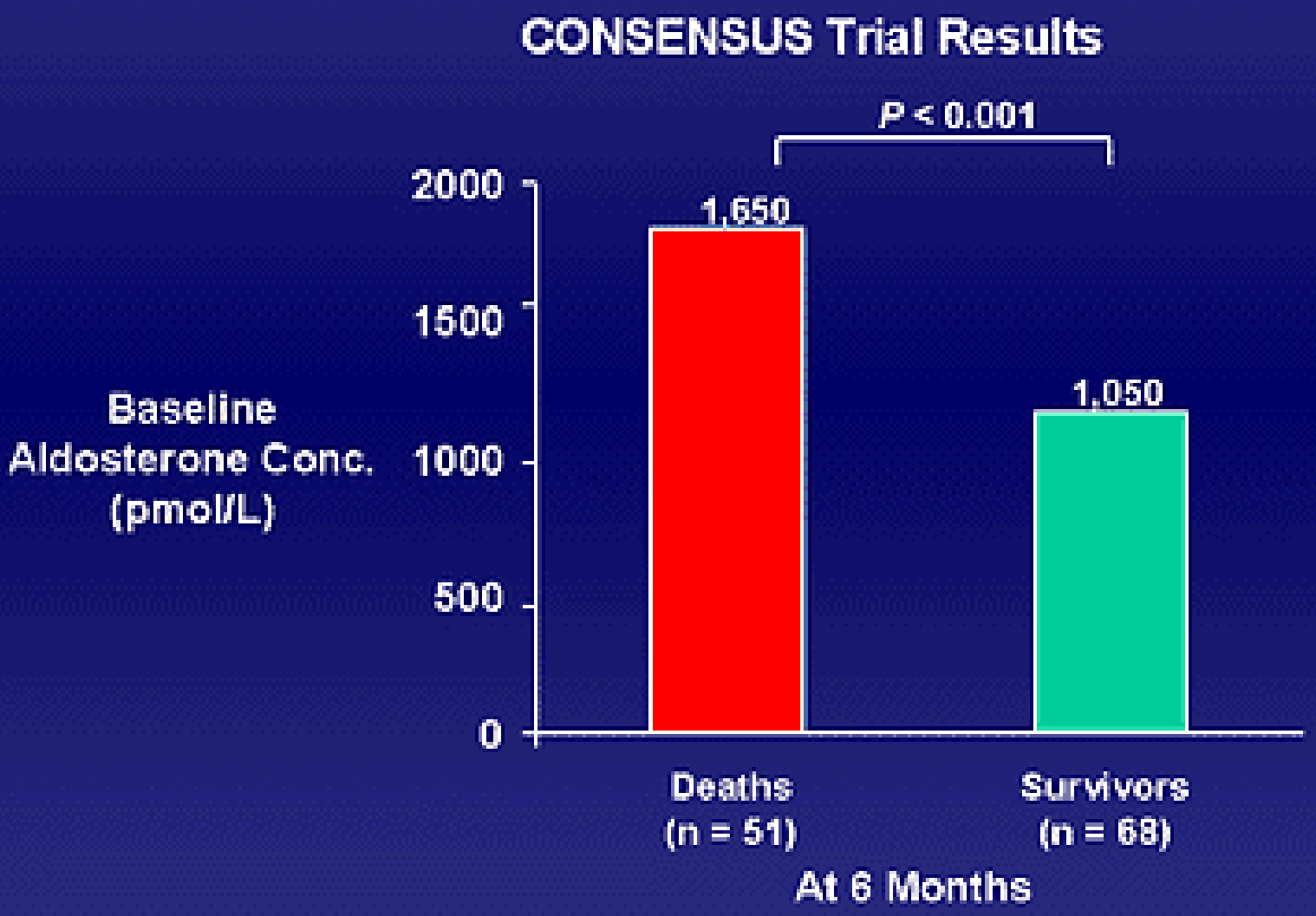


Heart

Ventricular hypertrophy
Myocardial fibrosis
Ventricular remodeling
Sympathomimetic activation

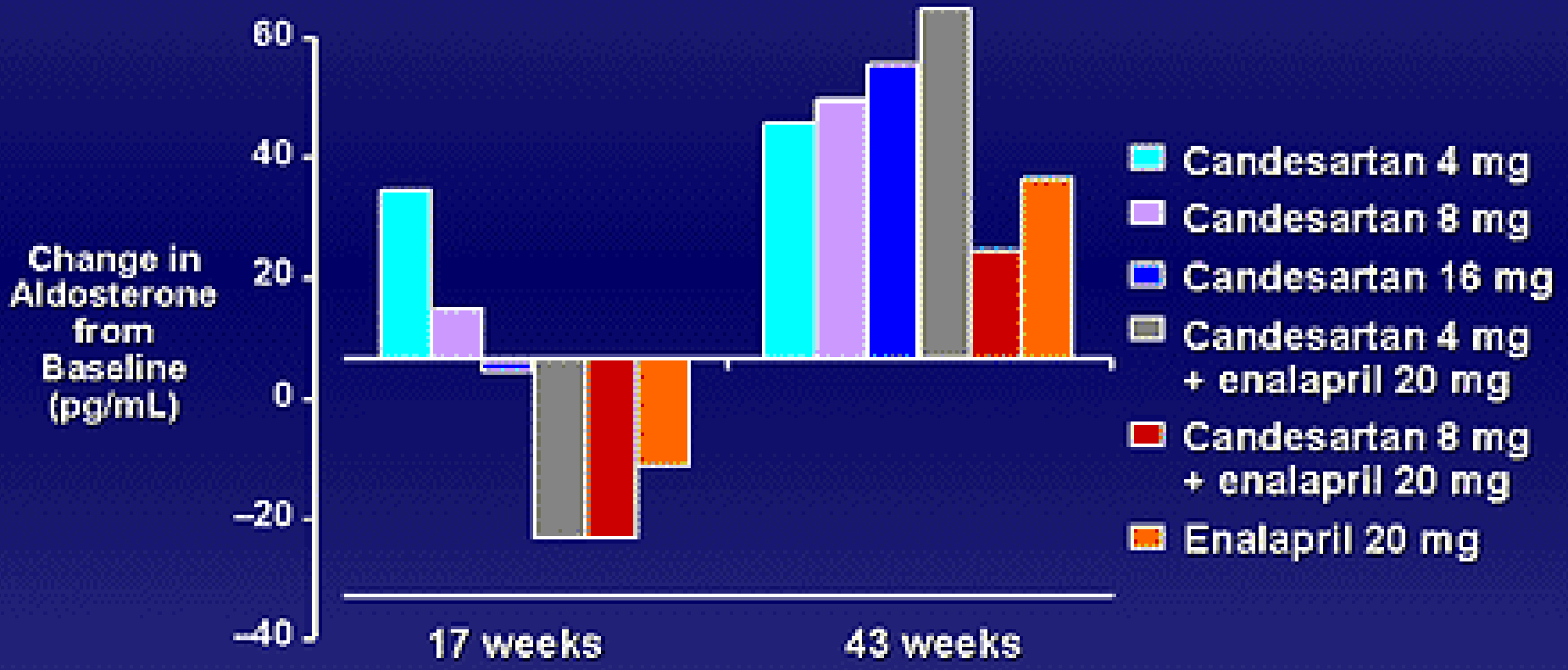
Heart failure
Sudden death, MI

Aldosterone Correlates with Increased Mortality in Heart Failure



Swedberg K et al. *Circulation.* 1990;82(5):1730-6.

Aldosterone "Escape" Despite Angiotensin II Blockade



RESOLVD Investigators. American College of Cardiology. 1998.

RALES 11% REDUCCIÓN MORTALIDAD

RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study
- RESULTS continued -

Adverse events

	Placebo n=841 No. (%)	Spironolactone n=822 No. (%)	P
Discontinuation because of adverse event	40 (5)	62 (8)	
Cardiovascular disorders	251 (30)	248 (30)	
Angina	83 (10)	103 (13)	
Heart failure	80 (10)	52 (6)	
Endocrine disorders*			
Gynecomastia in men	8 (1)	55 (9)	<0.001
Breast pain in men	1 (0.1)	10 (2)	0.006

*614 men in placebo group; 603 in spironolactone group.

Pitt et al. *N Eng J Med* 1999; **341**: 709–17.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

EPHESUS: Design

AMI, LVEF ≤40%, Rales, Standard Therapy

Randomize 3–14 days post–AMI

1,012 Deaths

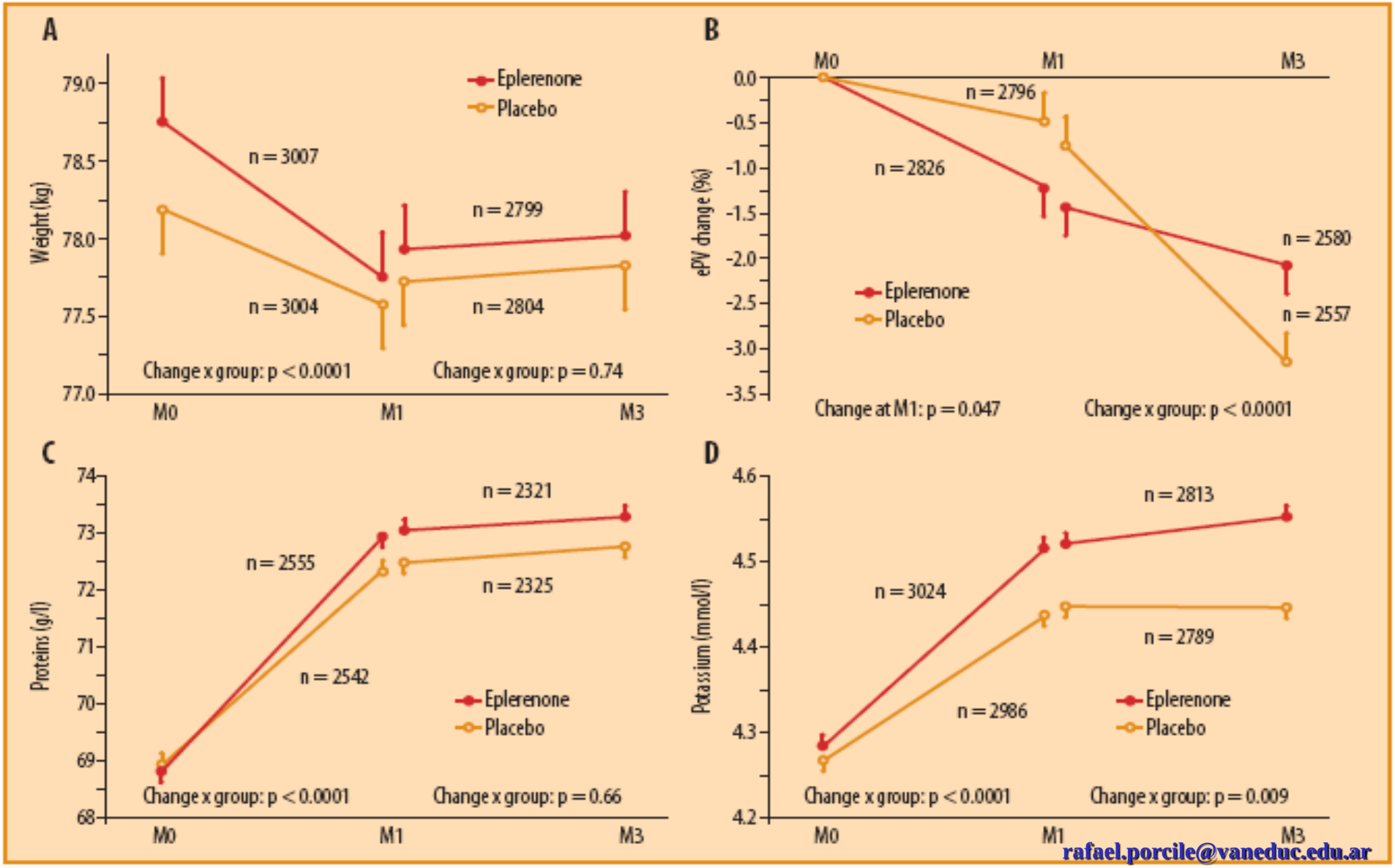
Eplerenone 25–50 mg qd n = 3,100

Placebo n = 3,100

Primary End Points:	• All-cause mortality • CV mortality + CV hospitalization
Secondary End Points:	• CV mortality • CV mortality + non-fatal AMI • All-cause mortality + all-cause hospitalizations
Other End Points:	• New onset of atrial fibrillation/flutter • NYHA functional class • QOL

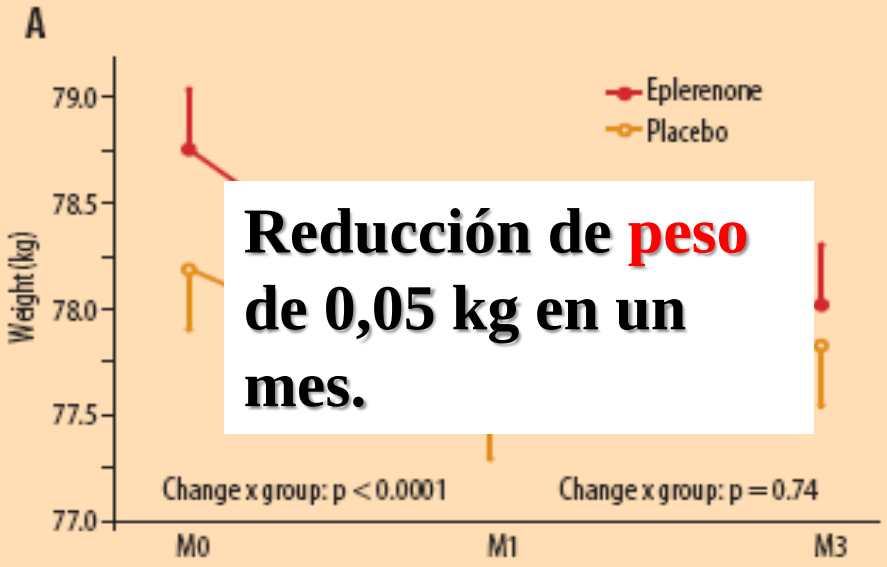
Pitt B et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15:79-87.

Eplerenona proporciona protección cardiovascular más allá de su efecto diurético y ahorrador de potasio

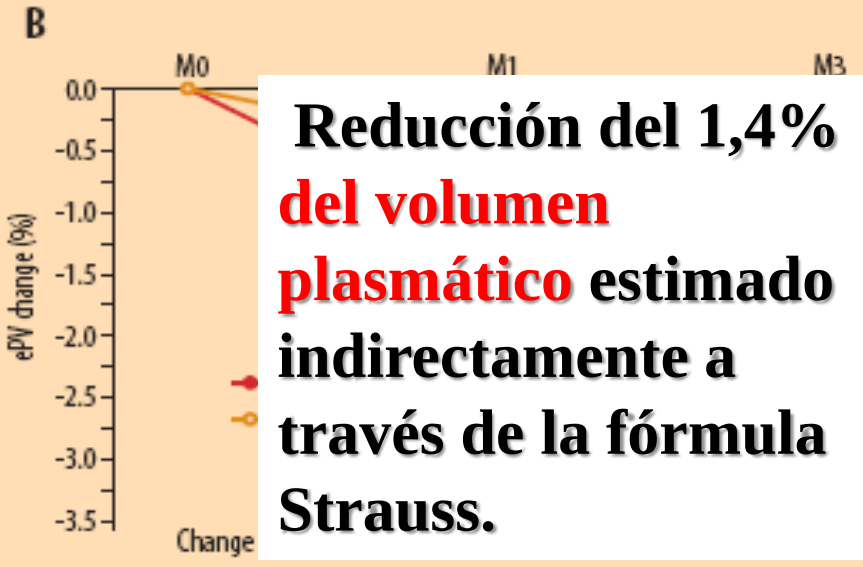


rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

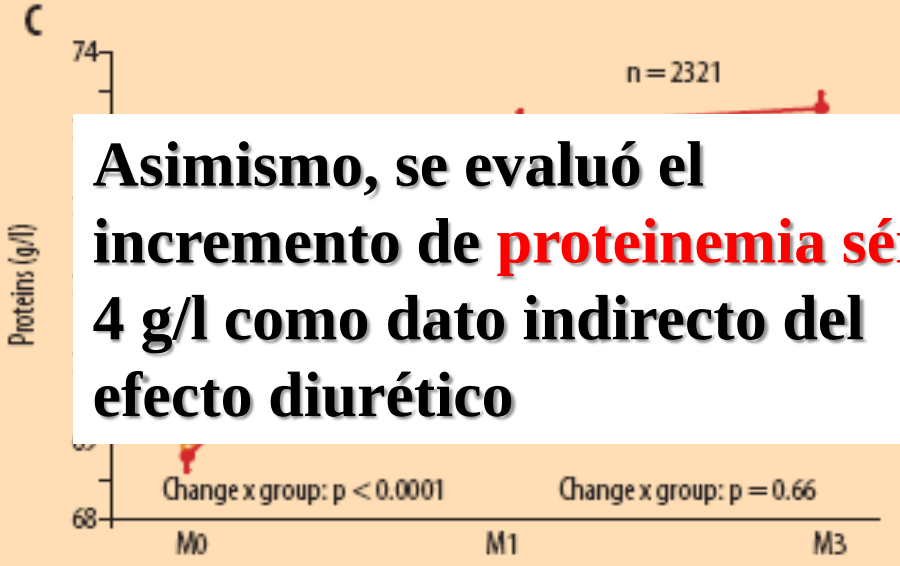
Eplerenona proporciona protección cardiovascular más allá de su efecto diurético y ahorrador de potasio



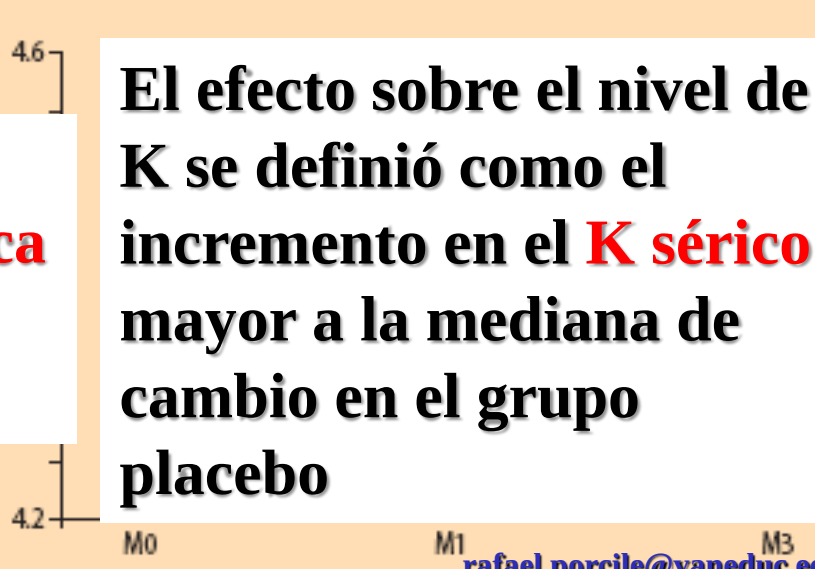
Reducción de peso de 0,05 kg en un mes.



Reducción del 1,4% del volumen plasmático estimado indirectamente a través de la fórmula Strauss.



Asimismo, se evaluó el incremento de proteinemia sérica 4 g/l como dato indirecto del efecto diurético



El efecto sobre el nivel de K se definió como el incremento en el K sérico mayor a la mediana de cambio en el grupo placebo

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

La mortalidad global en el grupo asignado a eplerenona se redujo un 15% (p = 0,008)

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

- **El tratamiento con eplerenona produjo una reducción del 15% en la necesidad de hospitalización por insuficiencia cardiaca**

(p = 0,03)

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Limitación de un mecanismo pseudocompensador: Bloqueo de la aldosterona

SOLVD-T[1] (1991)
2.569 pacientes
Beneficios clave del enalapril (IECA) vs. placebo:
- 16% ↓ mortalidad por todas las causas

CIBIS-II[2] (1999)
2.647 pacientes
Beneficios clave del bisoprolol (BB) vs. placebo:
- 34% ↓ mortalidad por todas las causas

CHARM-Alternative[3] (2003)
2.028 pacientes
Beneficios clave del candesartán (BRA) vs. placebo:
- 23% ↓ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

CHARM-Added[4] (2003)
2.548 pacientes
Beneficios clave del candesartán (BRA) vs. placebo:
- 15% ↓ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

SHIFT[5] (2010)
6.558 pacientes
Beneficios clave de la ivabradina (inhibidor de I_f) vs. placebo:
- 18% ↓ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

EMPHASIS-HF[6] (2014)
2.737 pacientes
Beneficios clave de la eplerenona (ARM) vs. placebo:
- 37% ↓ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

PARADIGM-HF[7] (2014)
8.442 pacientes
Beneficios clave del Sacubitrilo/valsartán (ARNI) vs. placebo:
- 20% ↓ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

Década de 1990 · Década de 2000 · Década de 2010

Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

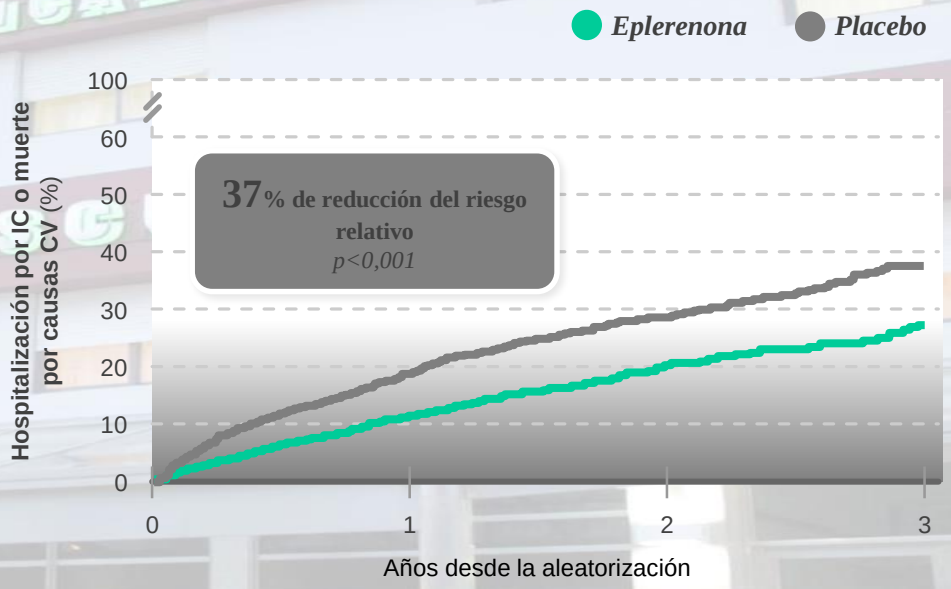
IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones de los nombres de los estudios

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6. 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

IECA · β-bloqueantes · BRA · Ivabradina · ARM · Sacubitrilo/valsartán

EMPHASIS-HF: la eplerenona (ARM) redujo significativamente el riesgo de muerte por causa CV y hospitalización en pacientes con ICFEr

EMPHASIS-HF	
Intervención	Eplerenona 50 mg* QD vs. placebo*
Cantidad de pacientes	2737
Edad promedio (años)	68.7
Mujeres (%)	22,3
FEVI	≤35% (NYHA II)
Resultado primario	Combinación de muerte por causa CV u hospitalización por IC
Mediana de seguimiento (meses)	21



** Agregado al tratamiento estándar para la IC*

EMPHASIS-HF: Estudio sobre la eplerenona y la hospitalización y la sobrevida en pacientes con IC leve (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure); CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides; NYHA: New York Heart Association; QD: una vez al día.

Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21

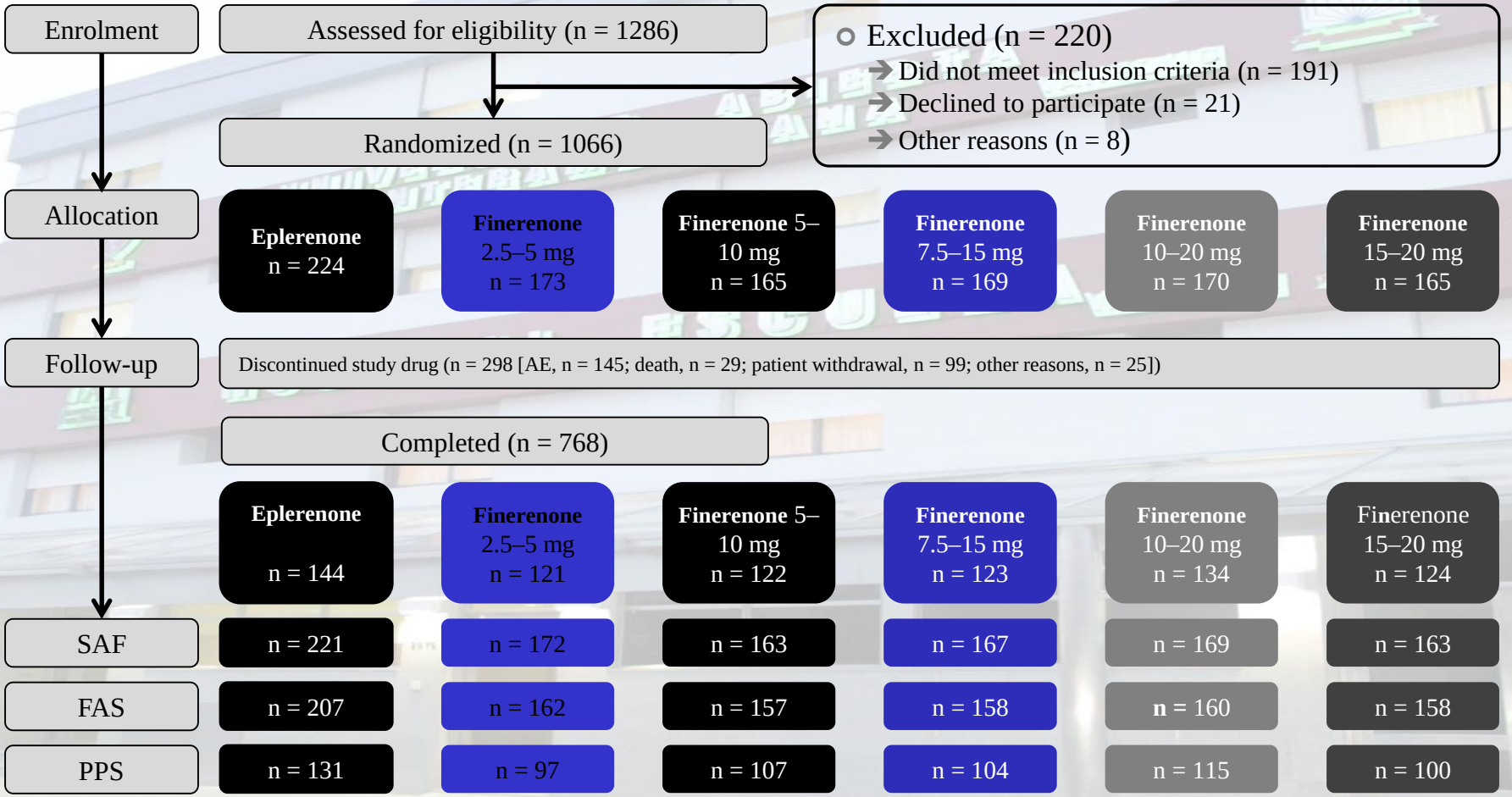
RESULTS OF ARTS-HF: FINERENONE VERSUS EPLERENONE IN PATIENTS WITH WORSENING CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES AND/OR CHRONIC KIDNEY DISEASE

ARTS-HF
MinerAlocorticoid Receptor AnTagonist Study In Heart Failure

- **Finerenone (BAY 94-8862) is a novel non-steroidal MRA that has greater receptor selectivity than spironolactone and better receptor affinity than eplerenone *in vitro*[1]**

Study objective: to compare the safety and efficacy of different once-daily oral doses of finerenone with eplerenone in patients who presented in emergency departments with worsening chronic HFrEF with type 2 diabetes mellitus and/or chronic kidney disease (CKD)

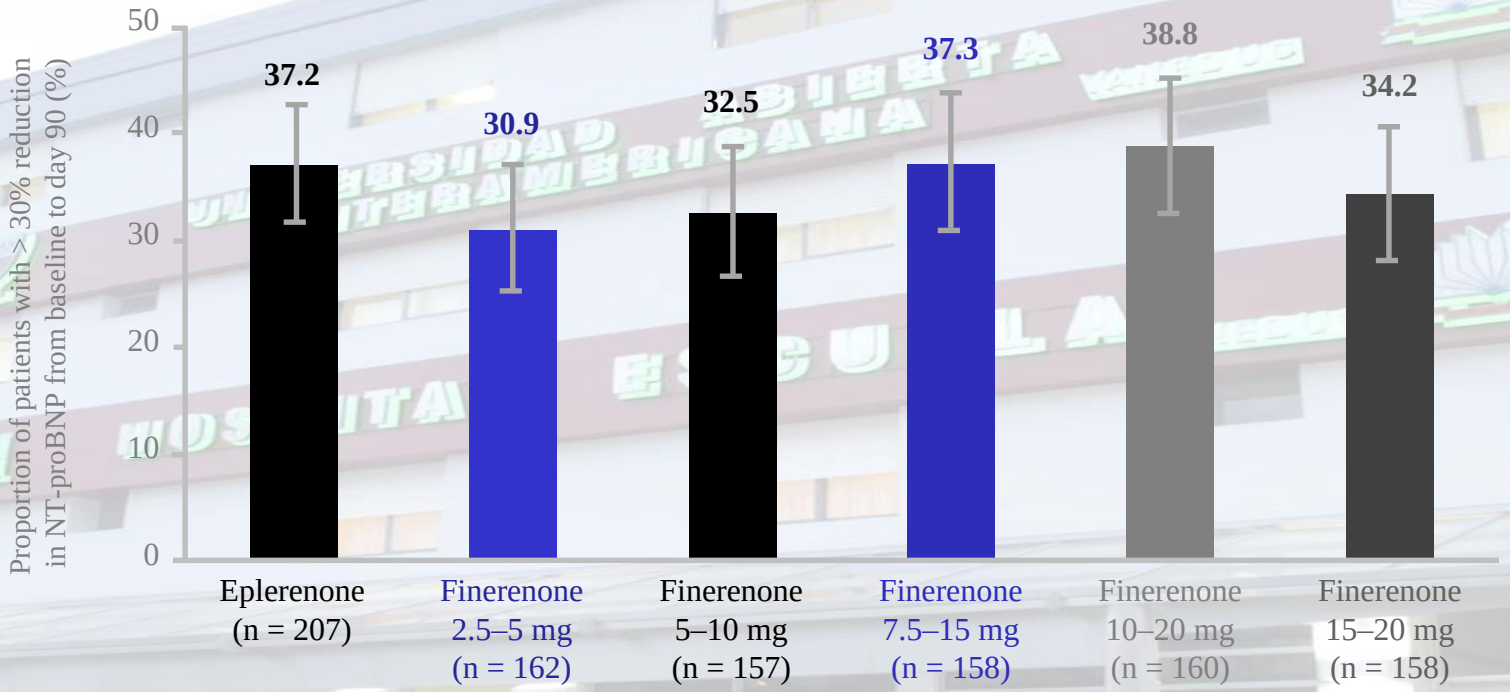
ARTS-HF: STUDY FLOW



AE, adverse event; FAS, full analysis set; PPS, per protocol analysis set; SAF, safety analysis set

G. Filippatos et al. (Athens, GR) FP 3150

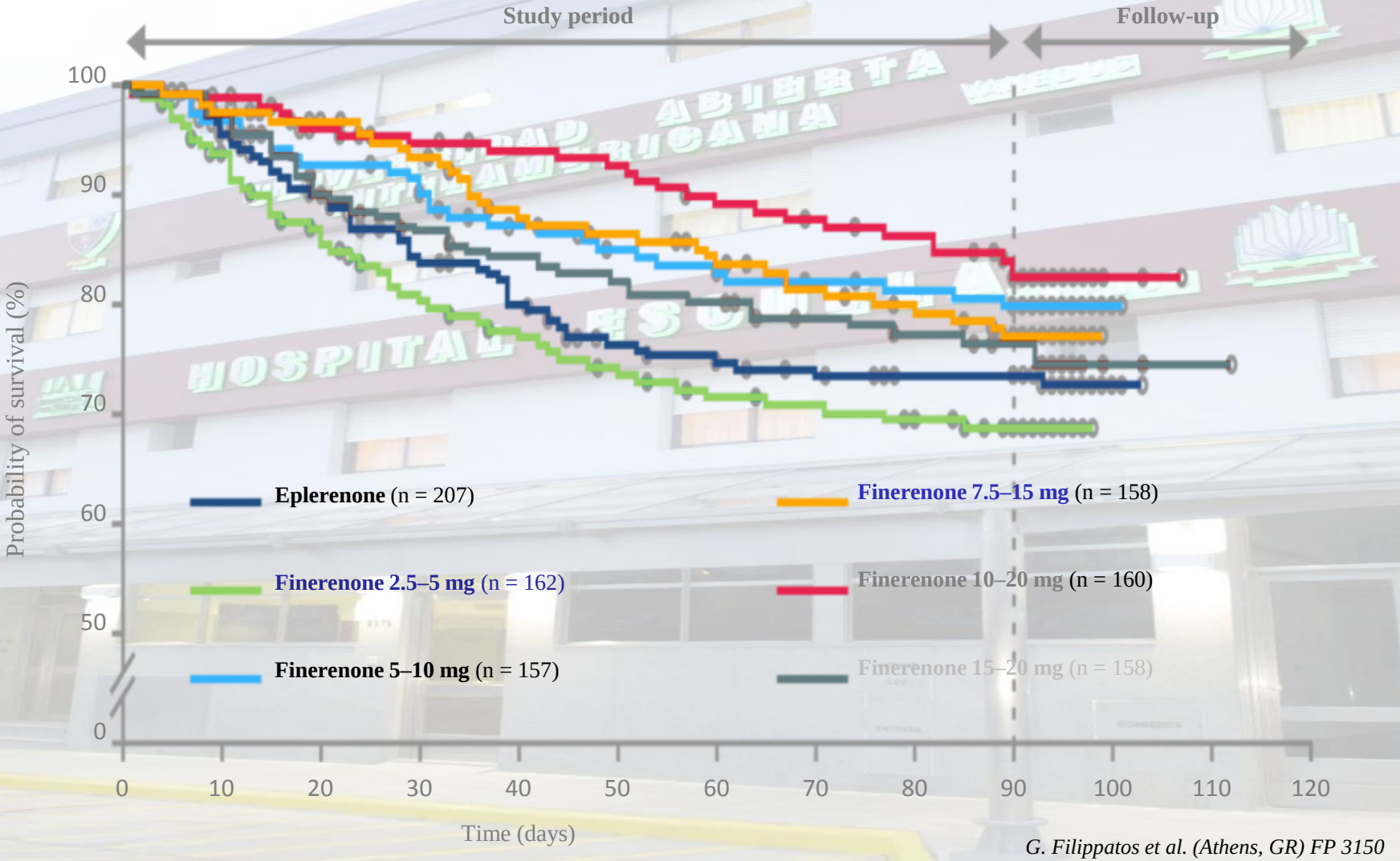
ARTS-HF: PRIMARY ENDPOINT RESULTS



- **The proportion of patients who had an NT-proBNP decrease of more than 30% at day 90 compared with baseline was similar in the finerenone groups and the eplerenone group in the full analysis set**

Error bars show 90% confidence intervals NT-proBNP, N-terminal of prohormone B-type natriuretic peptide

ARTS-HF: DEATH FROM ANY CAUSE, CV HOSPITALIZATION, OR WORSENING CHF



G. Filippatos et al. (Athens, GR) FP 3150

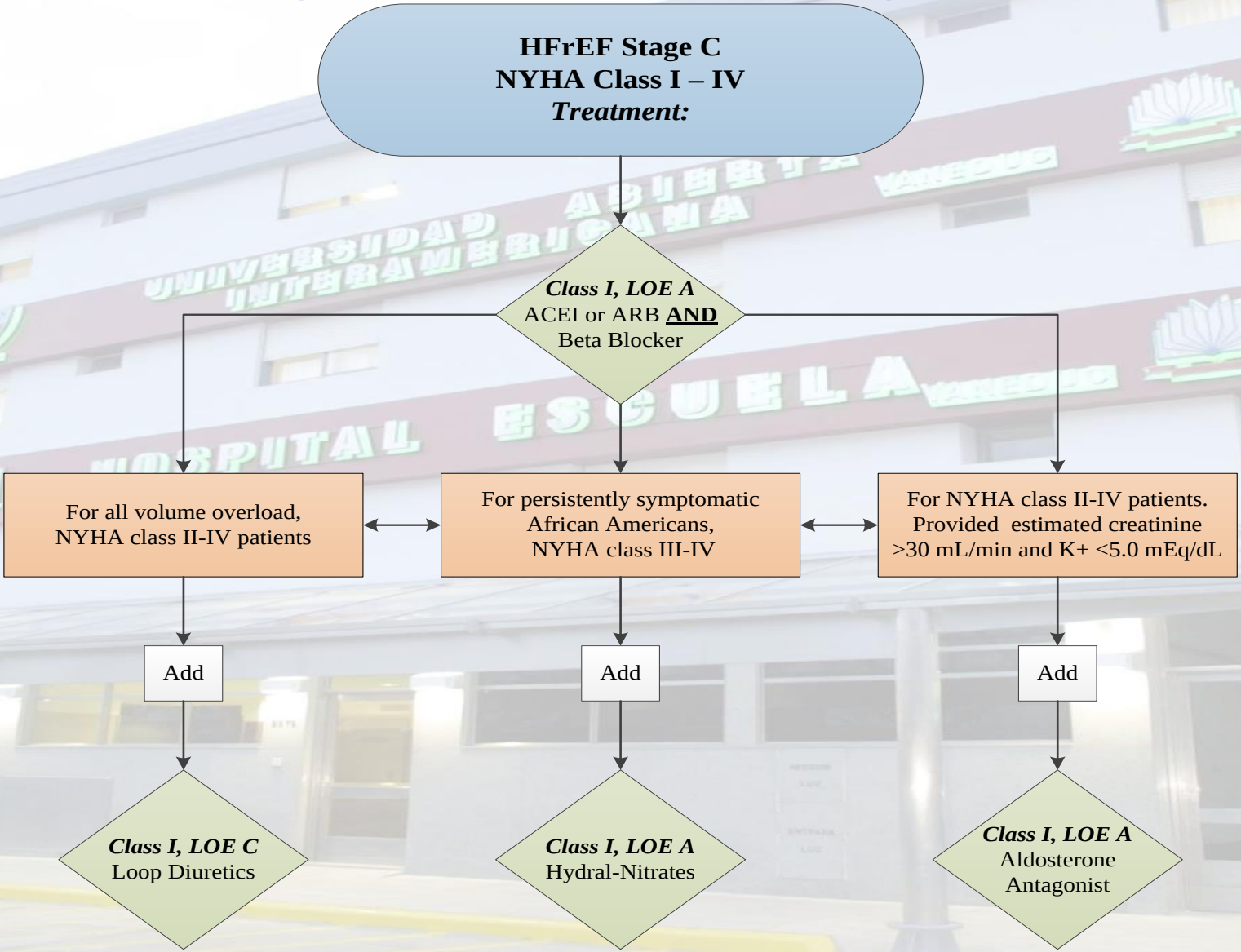
2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure

Developed in Collaboration With the American Academy of Family Physicians, American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society, and International Society for Heart and Lung Transplantation

Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation

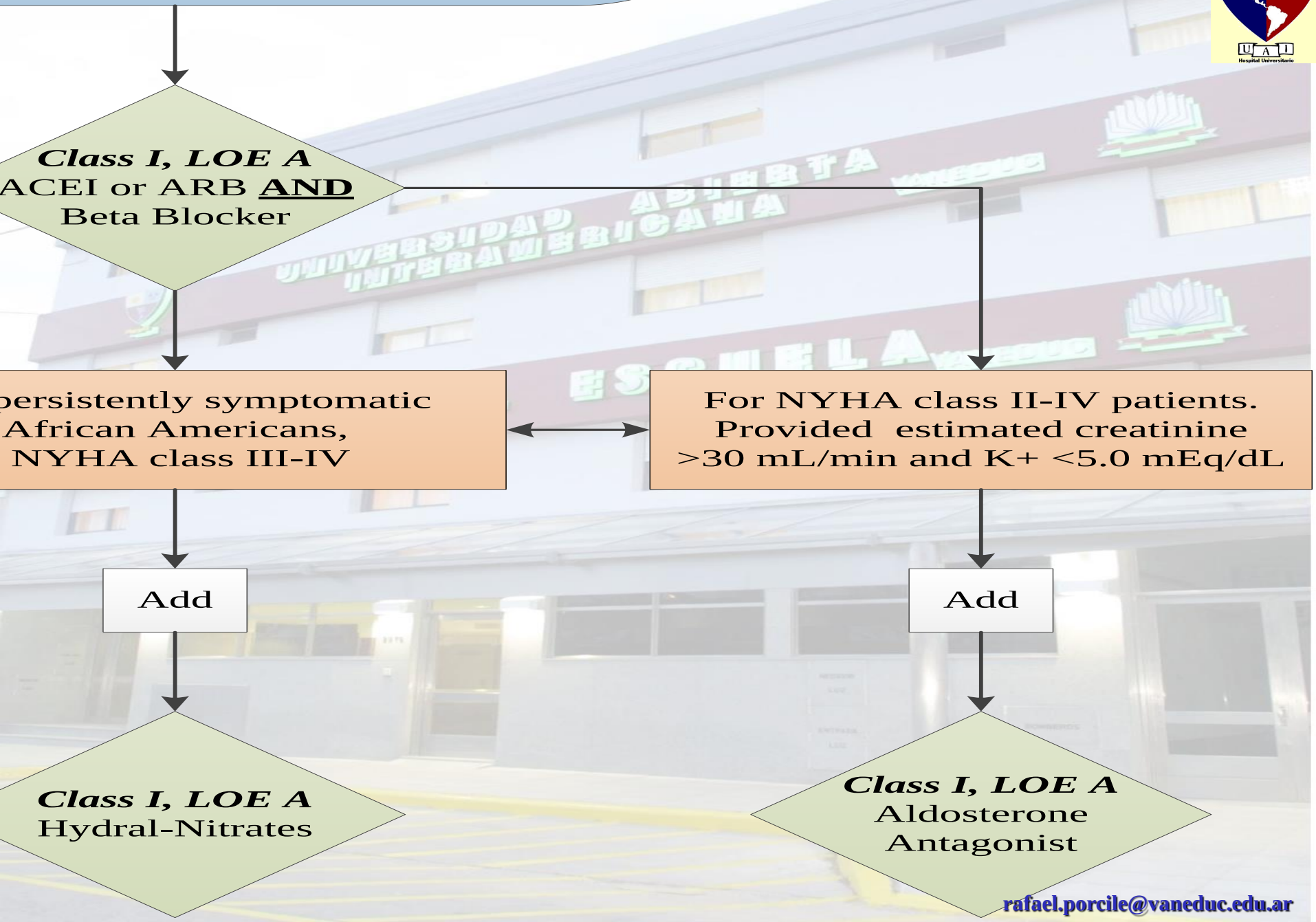
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Pharmacologic Treatment for Stage C HF*r*EF



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Treatment:



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Pharmacological Treatment for Stage C HF*r*EF (cont.)

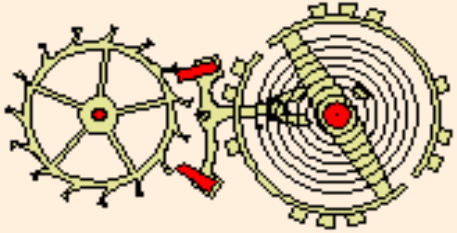
Aldosterone receptor antagonists [or mineralocorticoid receptor antagonists (MRA)] are recommended in patients with **NYHA class II-IV and who have LVEF of 35% or less, unless contraindicated, to reduce morbidity and mortality.** Patients with NYHA class II should have a history of prior cardiovascular hospitalization or elevated plasma natriuretic peptide levels to be considered for aldosterone receptor antagonists**. Creatinine should be 2.5 mg/dL or less in men or 2.0 mg/dL or less in women (or estimated glomerular filtration rate >30 mL/min/1.73m2) and potassium should be less than 5.0 mEq/L**. Careful monitoring of potassium, renal function, and diuretic dosing should be performed at initiation and closely followed thereafter to minimize risk of hyperkalemia and renal insufficiency.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

PEPTIDOS NATRIURETICOS ATRIALES

MECANISMOS EUCOMPENSADORES DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



Aumento del volumen sanguíneo

Dilatación miocárdica

ANP / BNP

Renina

Pérdida de sodio

Eliminación de agua

Eliminación de sodio

Filtración glomerular

Resistencia vascular periférica

Osmolaridad plasmática

Vasopresina

Angiotensina II

Aldosterona

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

- Reducen la Reninemia
- Reducen la aldosteronemia
- Reducen la angiotensinemia II

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

¿Cómo SE INACTIVAN LOS PEPTIDOS NATRIURETICOS ?

OMOPATRILATO

- La bradiquinina es un sustrato de la neprilisina y de otras vasopeptidasas (ECA, APP, DPP-4), su elevación se ha asociado con tos y angioedema[2,3]
- El omapatrilato inhibe tres enzimas (ECA, APP, NEP) que participan en la degradación de la bradiquinina, la que probablemente sea responsable del desarrollo de angioedema[2]

El omapatrilato inhibe la ECA, la APP y la NEP[2]

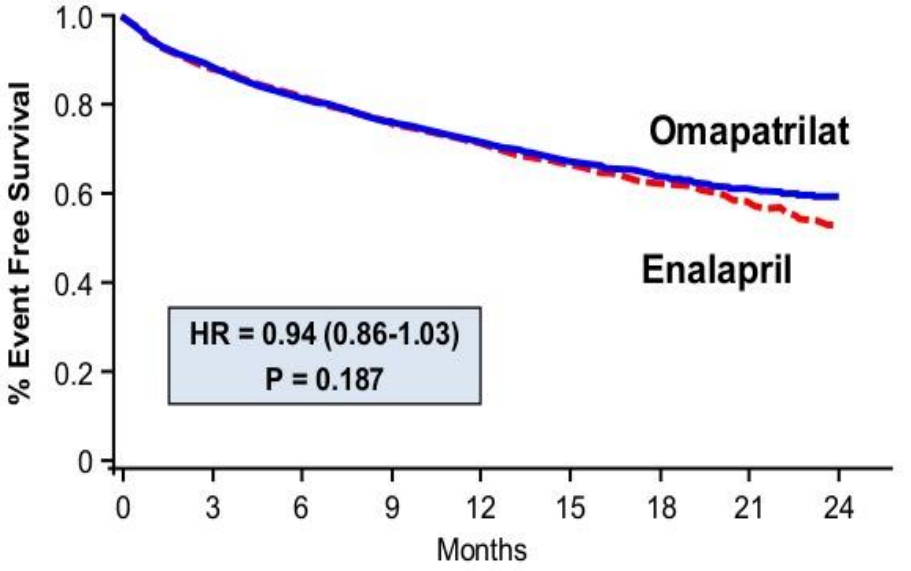
ECA: enzima convertidora de la angiotensina; APP: aminopeptidasa P; AT_1: angiotensina II tipo 1; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; NEP: neprilisina

La información presentada en esta diapositiva proviene de datos disponibles públicamente y no de ensayos clínicos de comparación directa

1. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2014;16:817–25; 2. Fryer et al. Br J Pharmacol 2008;153:947–55; 3. Semple. J Hypertens Suppl 1995;13:S17–21; 4. Gu et al. J Clin Pharmacol 2010;50:401–14; 5. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062–73; 6. McMurray, et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

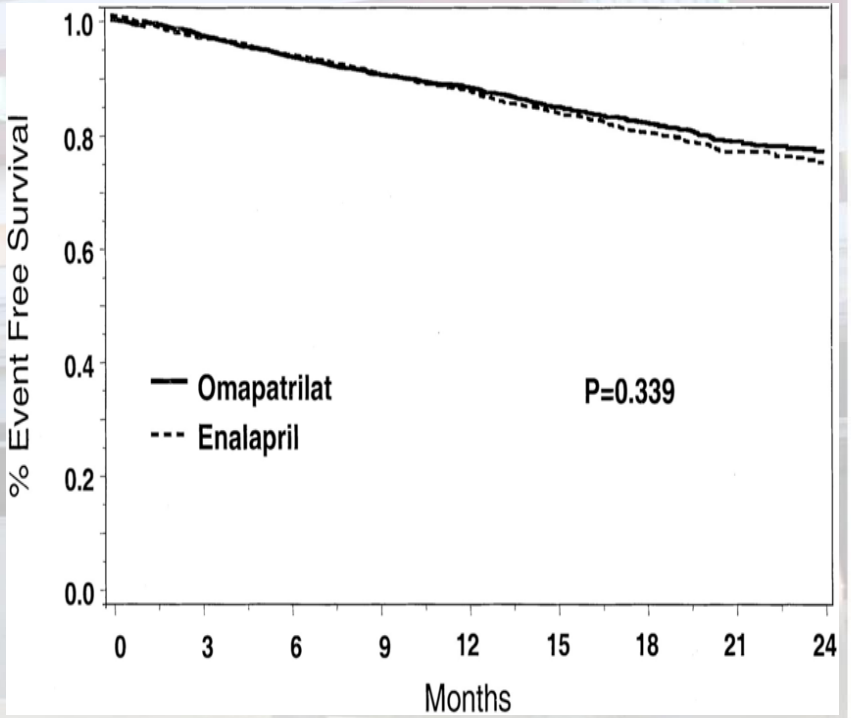
OMAPATRILATO VS ENALAPRIL

OVERTURE: Death or Hospitalizations For Heart Failure (Primary Endpoint)

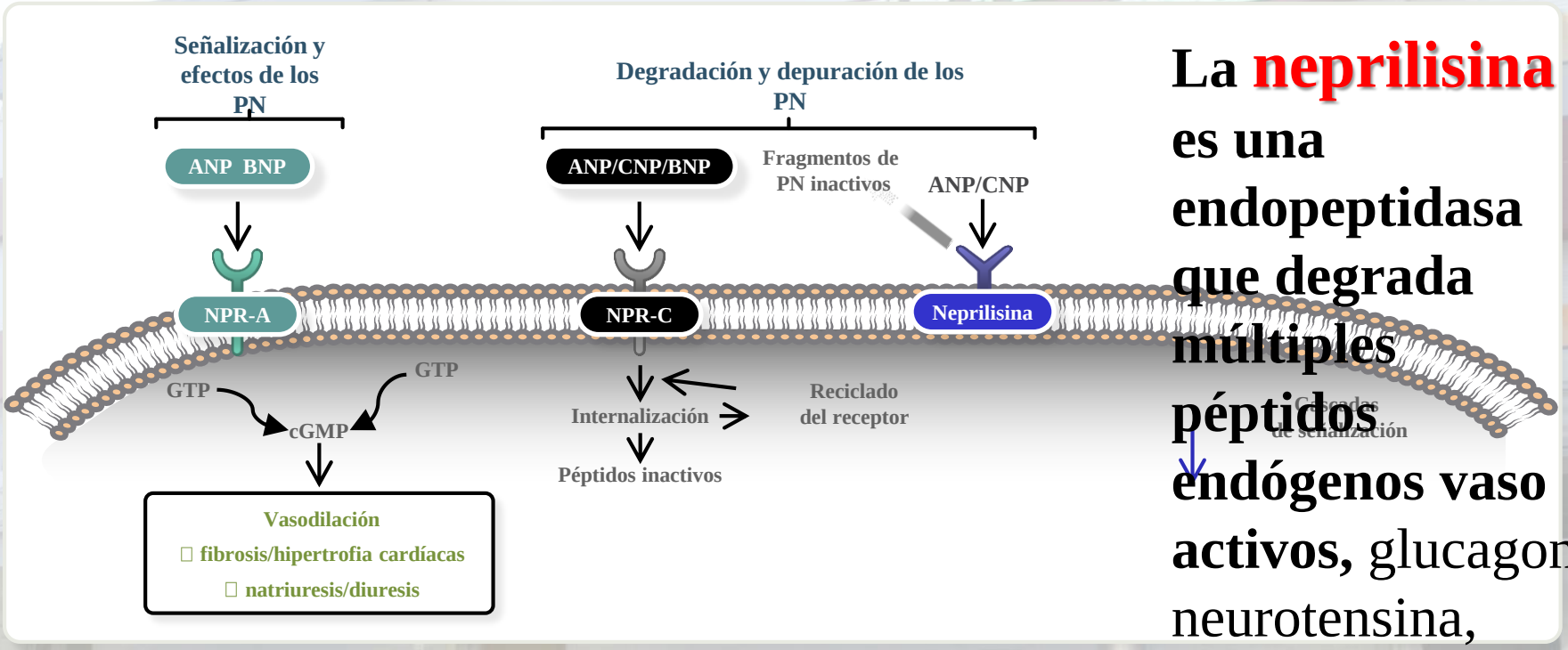


Omapatrilat given once daily, but dual effects did not persist for 24 hours

OCTAVE



Los péptidos natriuréticos son eliminados por el NPR-C y la neprilisina

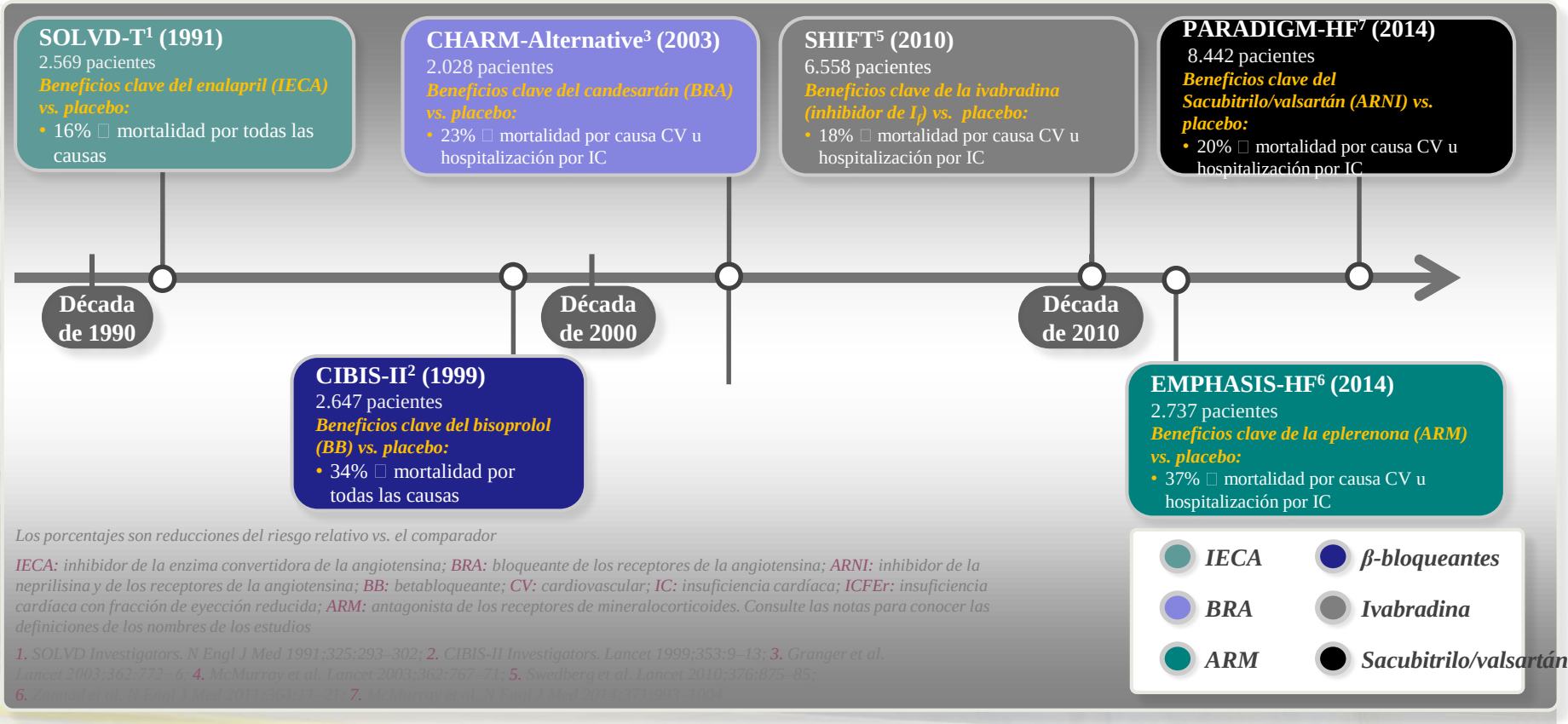


La **neprilisina** es una endopeptidasa que degrada múltiples péptidos endógenos vaso activos, glucagon, neurotensina, oxitocina, y bradikinina

ANP: péptido natriurético auricular; Ang: angiotensina; AT_1: angiotensina II tipo 1; BNP: péptido natriurético tipo B; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico; CNP: péptido natriurético tipo C; GTP: trifosfato de guanosina; IC: insuficiencia cardíaca; PN: péptido natriurético; RPN: receptor del péptido natriurético; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

Levin et al. N Engl J Med 1998;339;321–8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419–26; Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275–77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318–28; Guo et al. Cell Res 2001;11:165–80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594–605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780–3; Mehta & Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82–97

HISTORICAMENTE NOS HEMOD DEDICADO A LIMITAR LOS MECANISMOS PREUDO COMPENSADORES

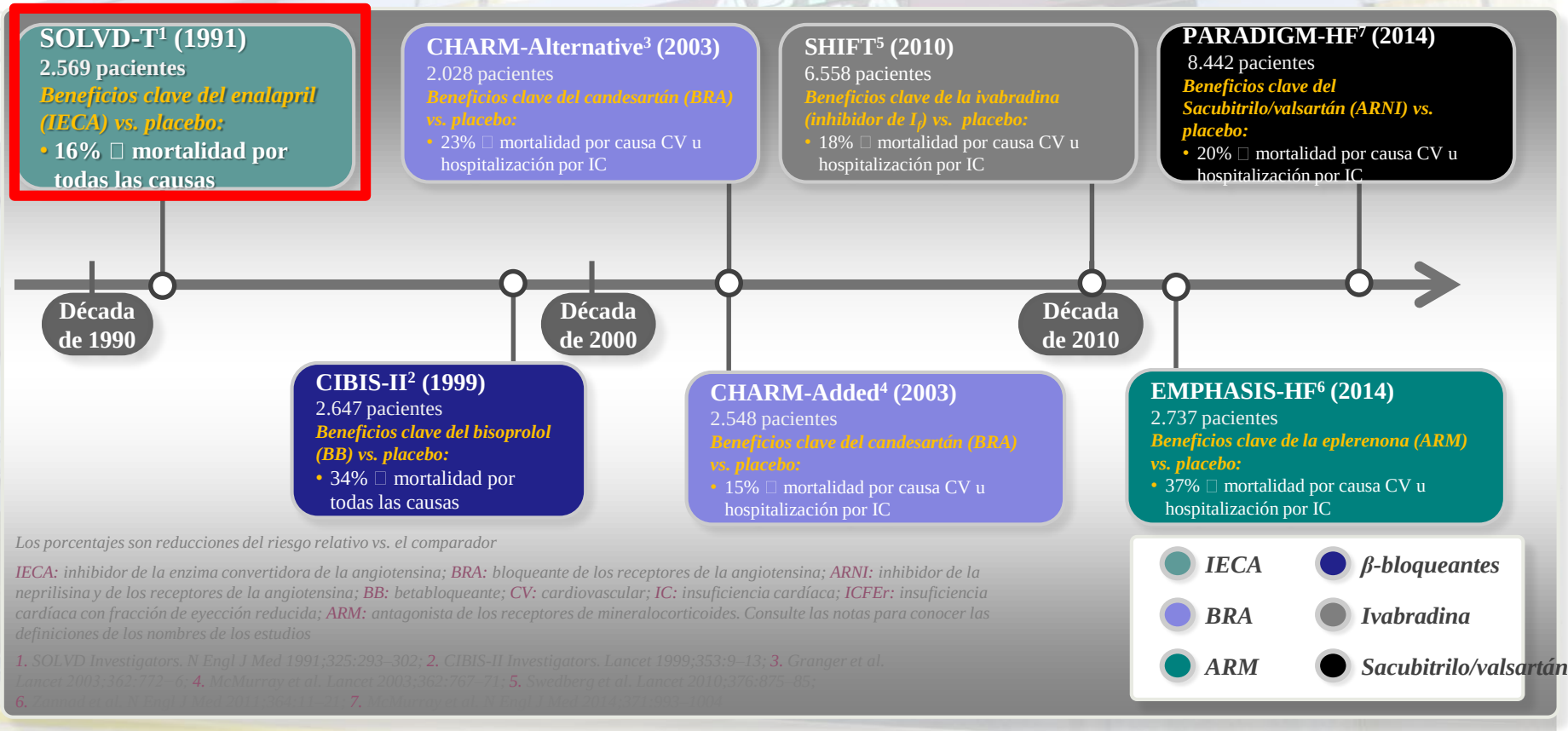


Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones de los nombres de los estudios

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6. 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

Limitación de un mecanismo pseudocompensador: activación SRAA

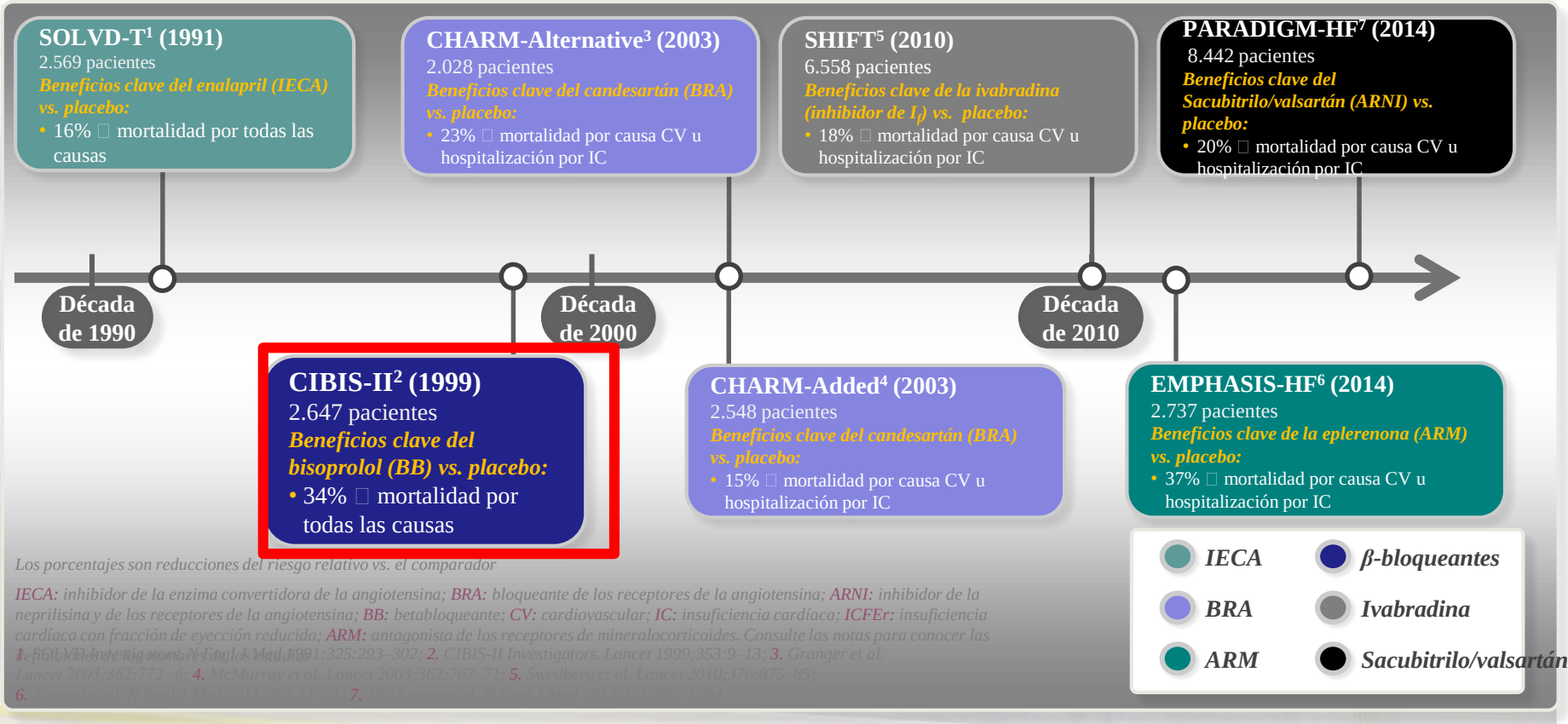


Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones de los nombres de los estudios

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6. 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

Limitación de un mecanismo pseudocompensador: Activación adrenérgica

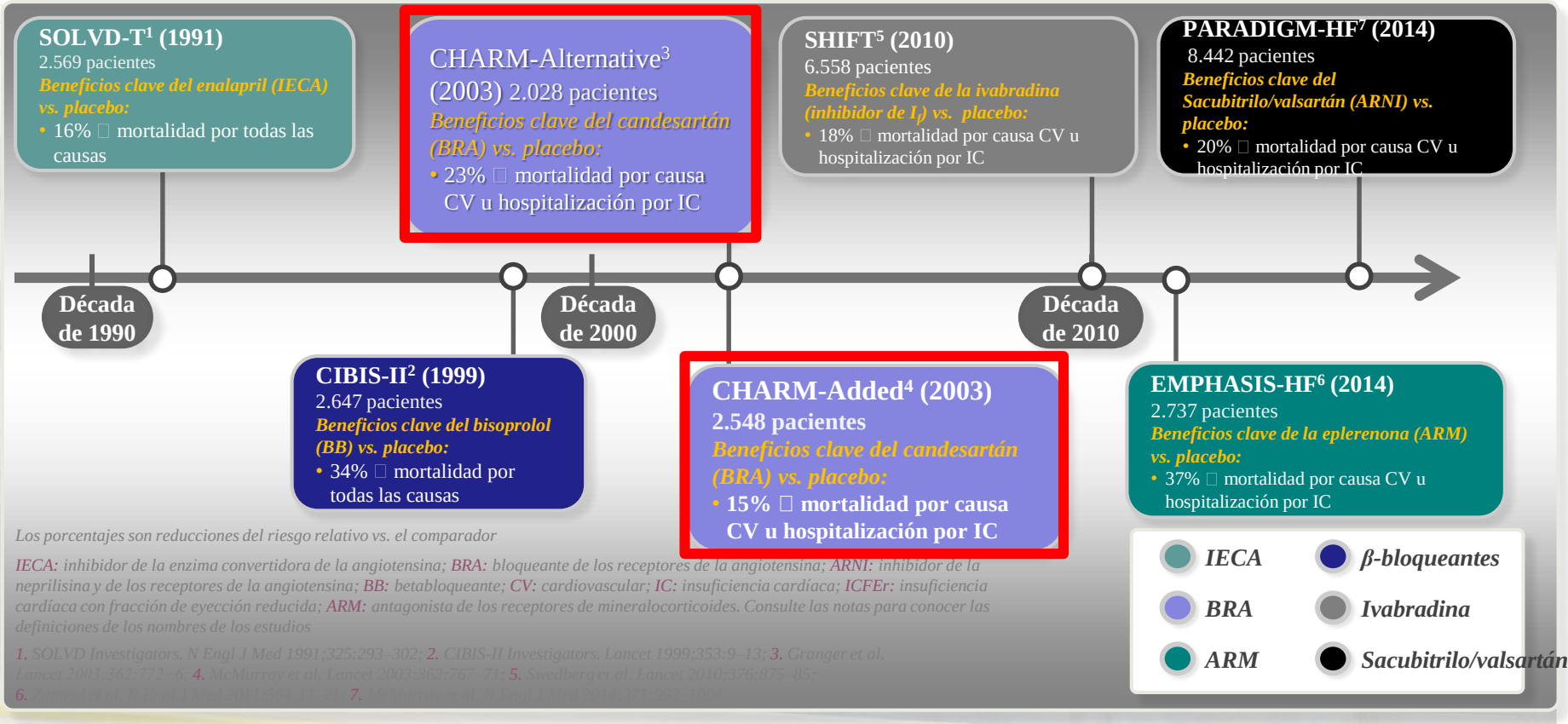


Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones estadísticas de los estudios.

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6. 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

Limitación de un mecanismo pseudocompensador: Bloqueo de la Angiotensina II

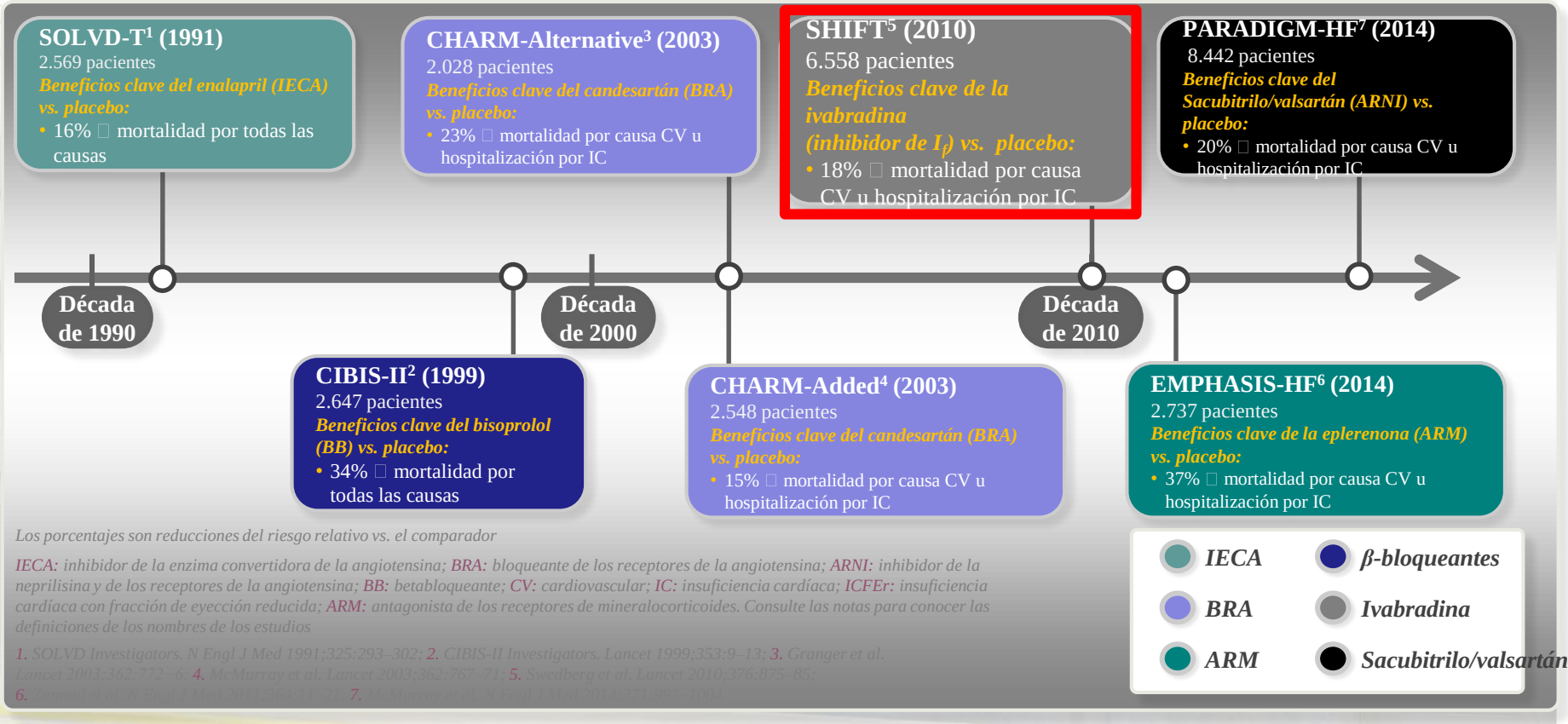


Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones de los nombres de los estudios

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6. 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

Limitación de un mecanismo pseudocompensador: Frecuencia cardiaca



Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones de los nombres de los estudios

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6. 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

Limitación de un mecanismo pseudocompensador: Bloqueo de la aldosterona

SOLVD-T[1] (1991)
2.569 pacientes
Beneficios clave del enalapril (IECA) vs. placebo:
- 16% ↓ mortalidad por todas las causas

CIBIS-II[2] (1999)
2.647 pacientes
Beneficios clave del bisoprolol (BB) vs. placebo:
- 34% ↓ mortalidad por todas las causas

CHARM-Alternative[3] (2003)
2.028 pacientes
Beneficios clave del candesartán (BRA) vs. placebo:
- 23% ↓ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

CHARM-Added[4] (2003)
2.548 pacientes
Beneficios clave del candesartán (BRA) vs. placebo:
- 15% ↓ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

SHIFT[5] (2010)
6.558 pacientes
Beneficios clave de la ivabradina (inhibidor de I_f) vs. placebo:
- 18% ↓ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

EMPHASIS-HF[6] (2014)
2.737 pacientes
Beneficios clave de la eplerenona (ARM) vs. placebo:
- 37% ↓ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

PARADIGM-HF[7] (2014)
8.442 pacientes
Beneficios clave del Sacubitrilo/valsartán (ARNI) vs. placebo:
- 20% ↓ mortalidad por causa CV u hospitalización por IC

Década de 1990 · Década de 2000 · Década de 2010

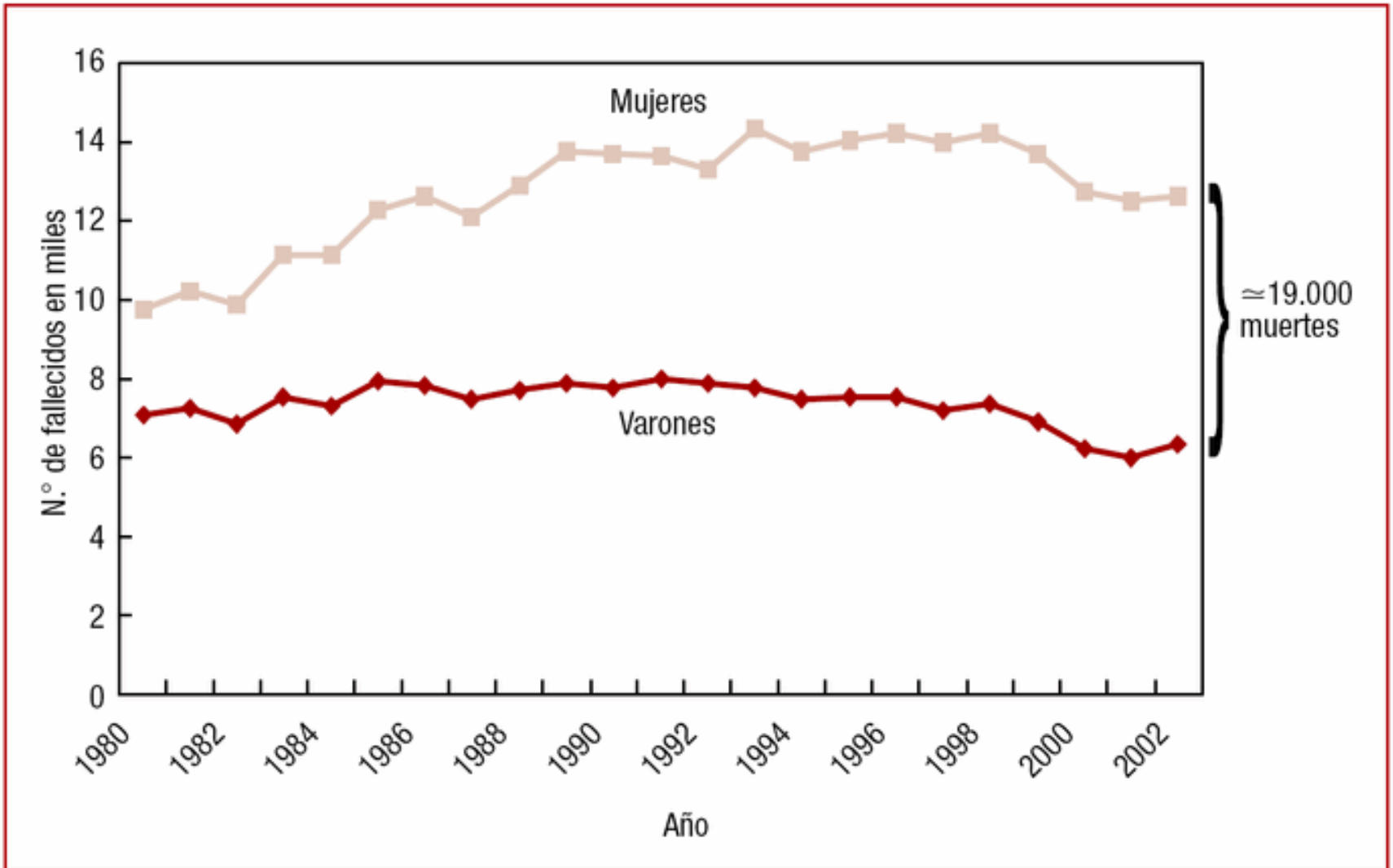
Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones de los nombres de los estudios

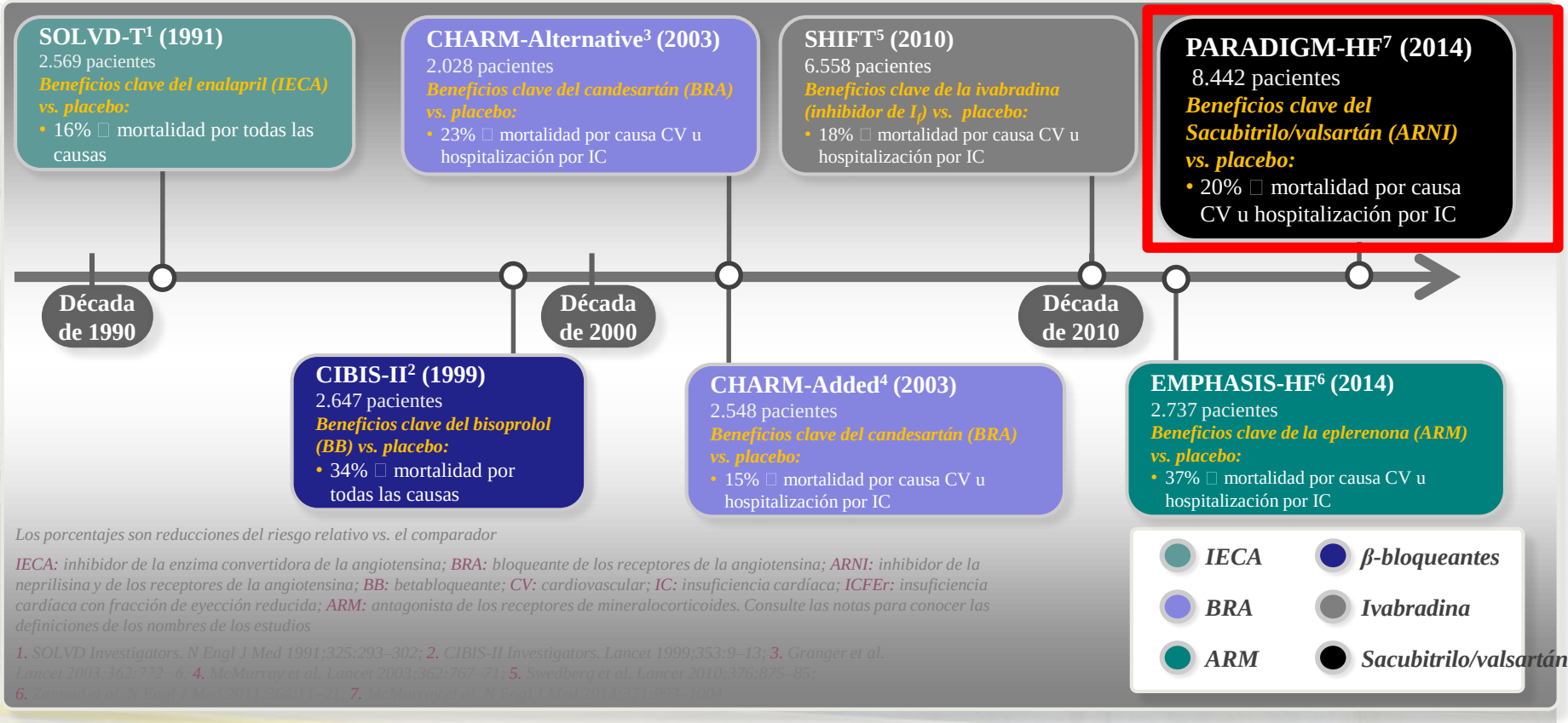
1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6. 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

IECA · β-bloqueantes · BRA · Ivabradina · ARM · Sacubitrilo/valsartán

Mortalidad por control de los mecanismos pseudocompensadores



Potenciación de un mecanismo compensador: Péptidos natriureticos



Los porcentajes son reducciones del riesgo relativo vs. el comparador

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BB: betabloqueante; CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ARM: antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Consulte las notas para conocer las definiciones de los nombres de los estudios

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6. 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

¿Qué dice el PARADIGM?

Original Article

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., Michael R. Zile, M.D., for the PARADIGM-HF Investigators and Committees

N Engl J Med
Volume 371(11):993-1004
September 11, 2014

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

El Sacubitrilo

- La bradiquinina es un sustrato de la neprilisina y de otras vasopeptidasas (ECA, APP, DPP-4), su elevación se ha asociado con tos y angioedema[2,3]
- El omapatrilato inhibe tres enzimas (ECA, APP, NEP) que participan en la degradación de la bradiquinina, la que probablemente sea responsable del desarrollo de angioedema[2]

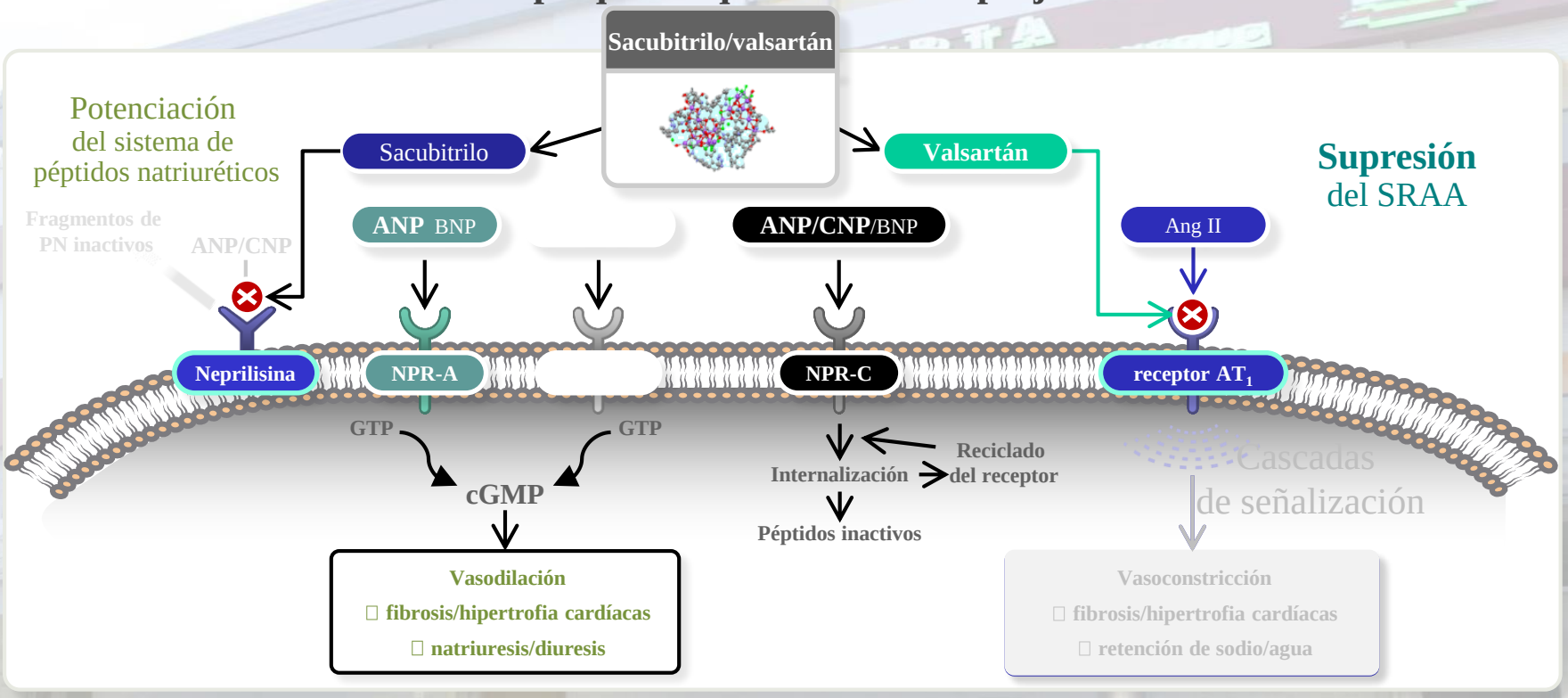
El Sacubitrilo Inhibe solo la NEP[1,3,4]

ECA: enzima convertidora de la angiotensina; APP: aminopeptidasa P; AT_1: angiotensina II tipo 1; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; NEP: neprilisina

La información presentada en esta diapositiva proviene de datos disponibles públicamente y no de ensayos clínicos de comparación directa

1. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2014;16:817–25; 2. Fryer et al. Br J Pharmacol 2008;153:947–55; 3. Semple. J Hypertens Suppl 1995;13:S17–21; 4. Gu et al. J Clin Pharmacol 2010;50:401–14; 5. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062–73; 6. McMurray, et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

El Sacubitrilo/valsartán potencia simultáneamente los efectos beneficiosos del sistema de PN al tiempo que bloquea los efectos perjudiciales del SRAA



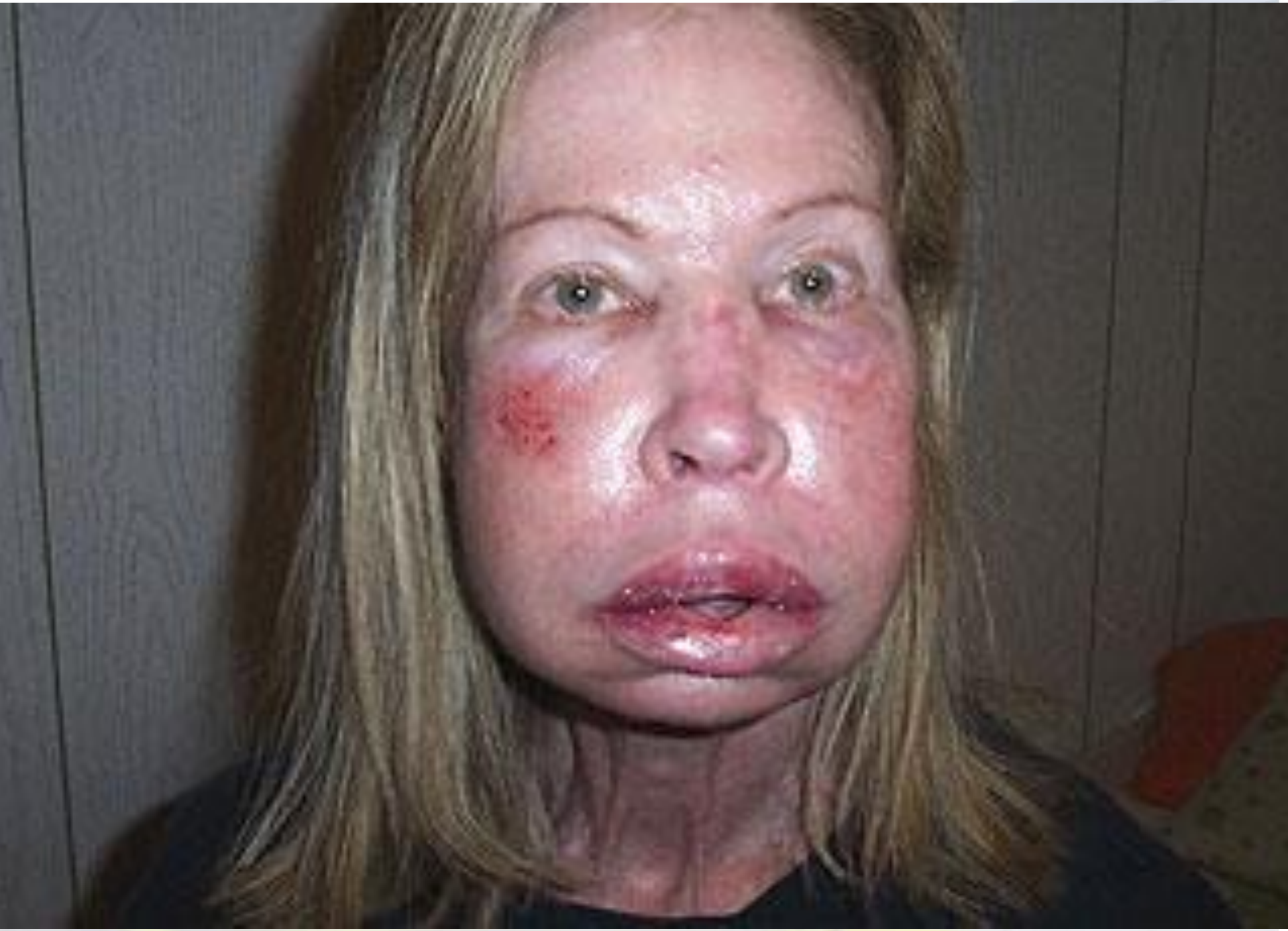
ANP: péptido natriurético auricular; Ang: angiotensina; AT1: angiotensina II tipo 1; BNP: péptido natriurético tipo B; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico; CNP: péptido natriurético tipo C; GTP: trifosfato de guanosina; PN: péptido natriurético; RPN: receptor del péptido natriurético; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

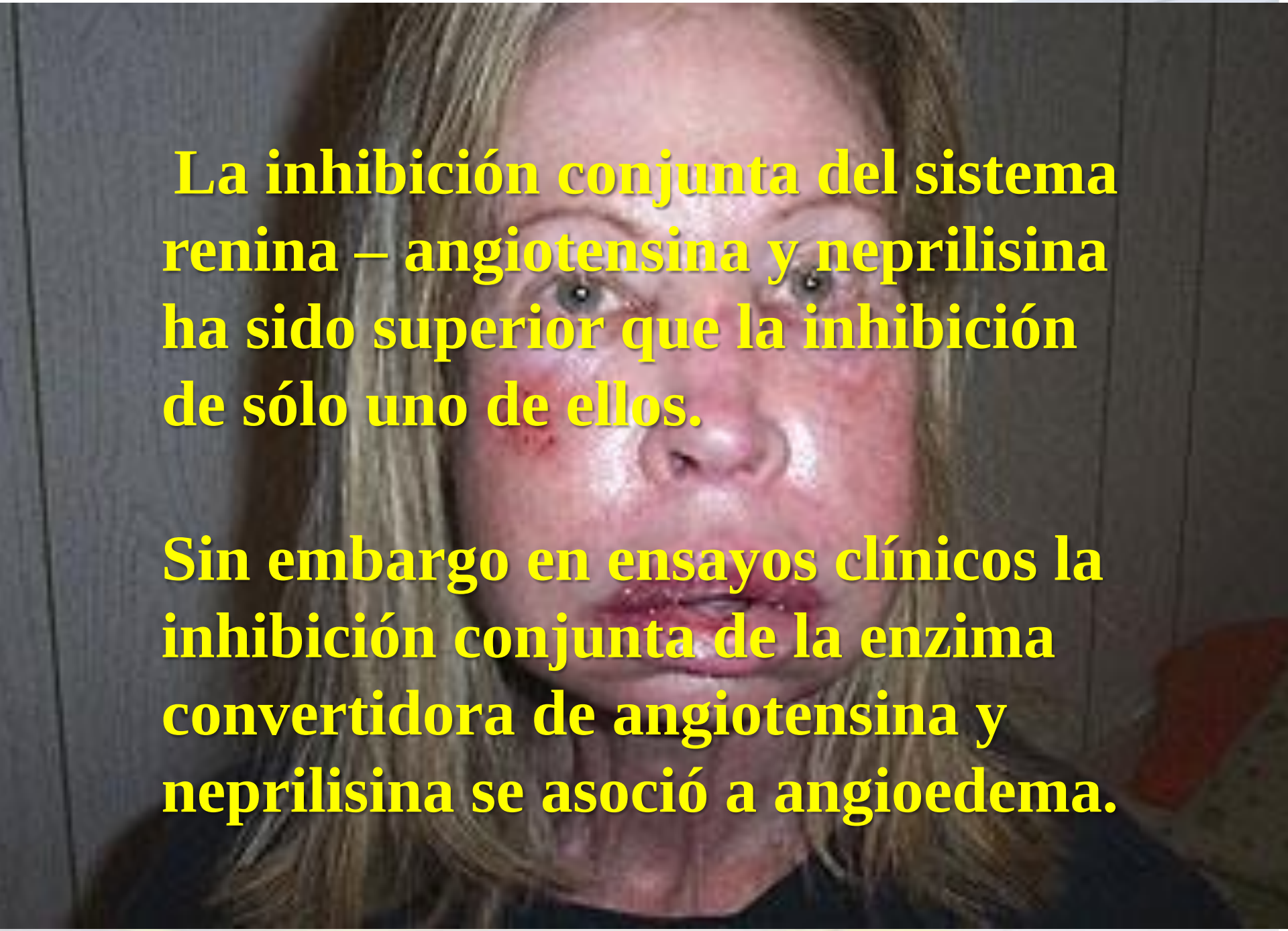
Levin et al. N Engl J Med 1998;339;321–8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419–26; Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275–77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318–28; Guo et al. Cell Res 2001;11:165–80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594–605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780–3; Mehta & Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82–97; Langenickel & Dole. Drug Discovery Today: Ther Strateg 2012;9:e131–9

El objetivo combinado primario fue muerte de causa cardiovascular, u hospitalización por insuficiencia cardíaca, aunque el estudio fue diseñado para detectar diferencia en las tasas de mortalidad cardiovascular.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

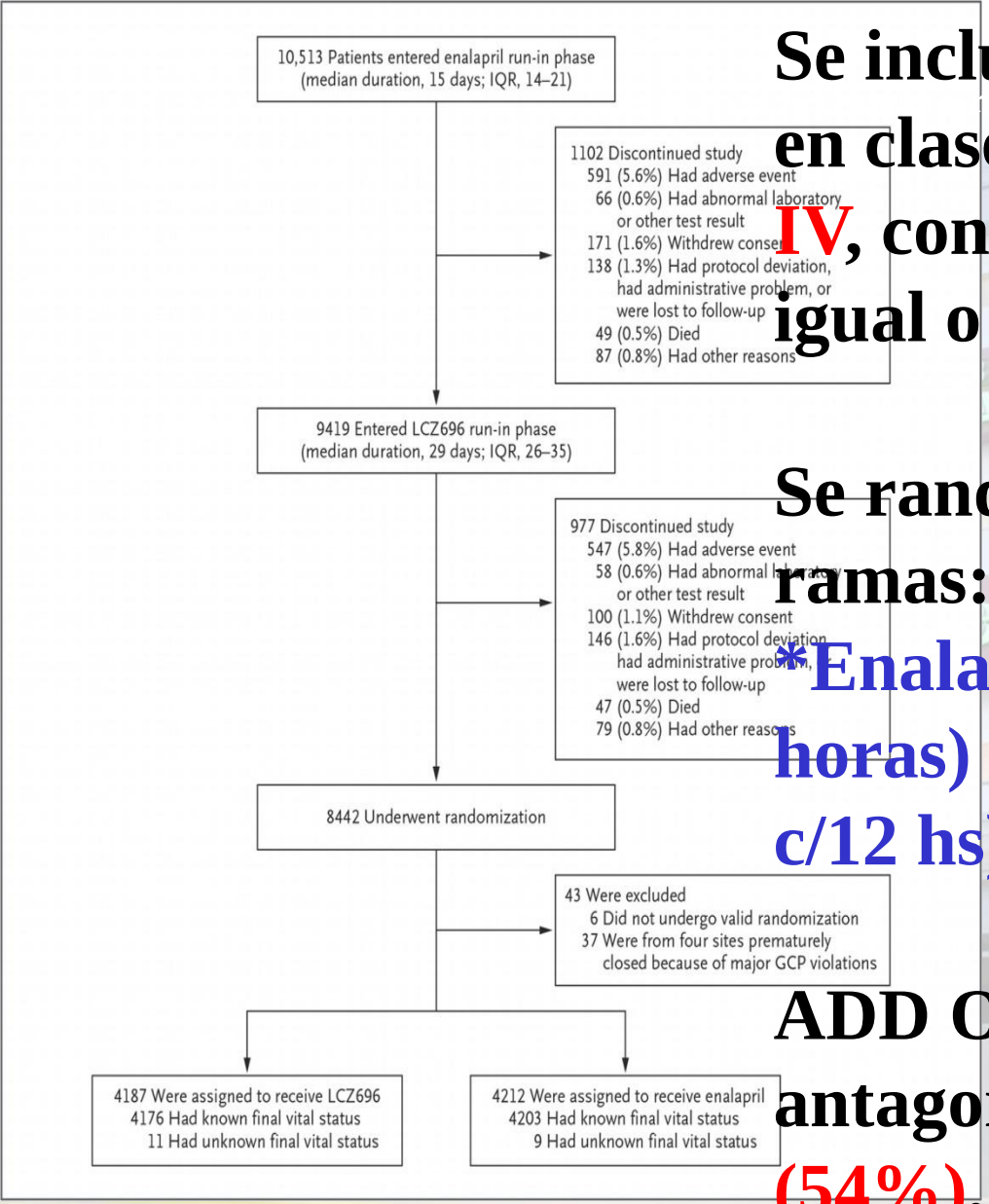
¿Por que no asociarlo al ampliamente documentado enalapril?





La inhibición conjunta del sistema renina – angiotensina y neprilisina ha sido superior que la inhibición de sólo uno de ellos.

Sin embargo en ensayos clínicos la inhibición conjunta de la enzima convertidora de angiotensina y neprilisina se asoció a angioedema.



McMurray JJ et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Se incluyeron 8442 pacientes en clase funcional II, III o IV, con fracción de eyección igual o menor al 40%.

Se randomizaron a dos ramas:

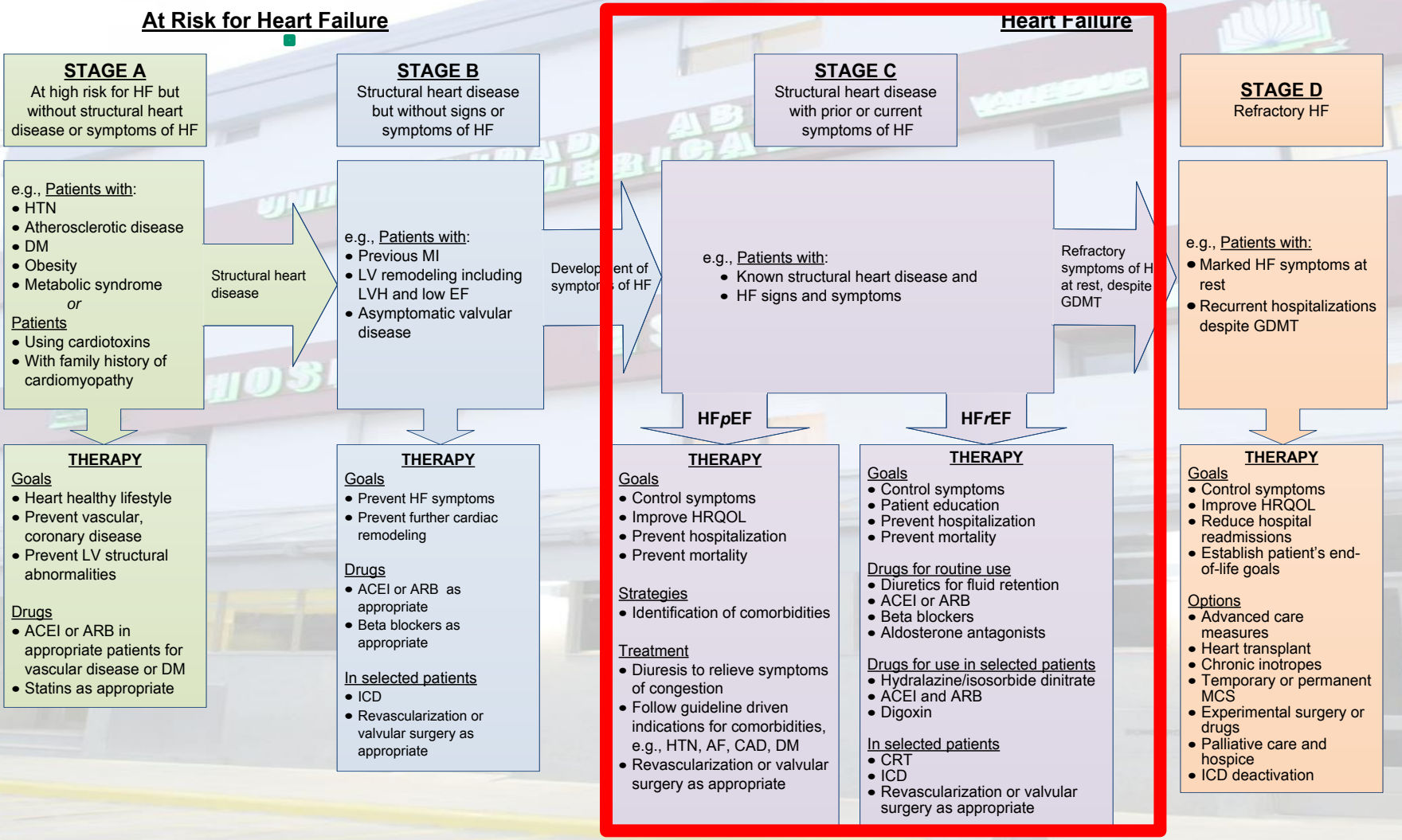
***Enalapril (10 mg cada 12 horas) *LCZ696 (200 mg c/12 hs).**

ADD ON

antagonistas de aldosterona (54%), beta bloqueantes (93%), y digitales (29%).

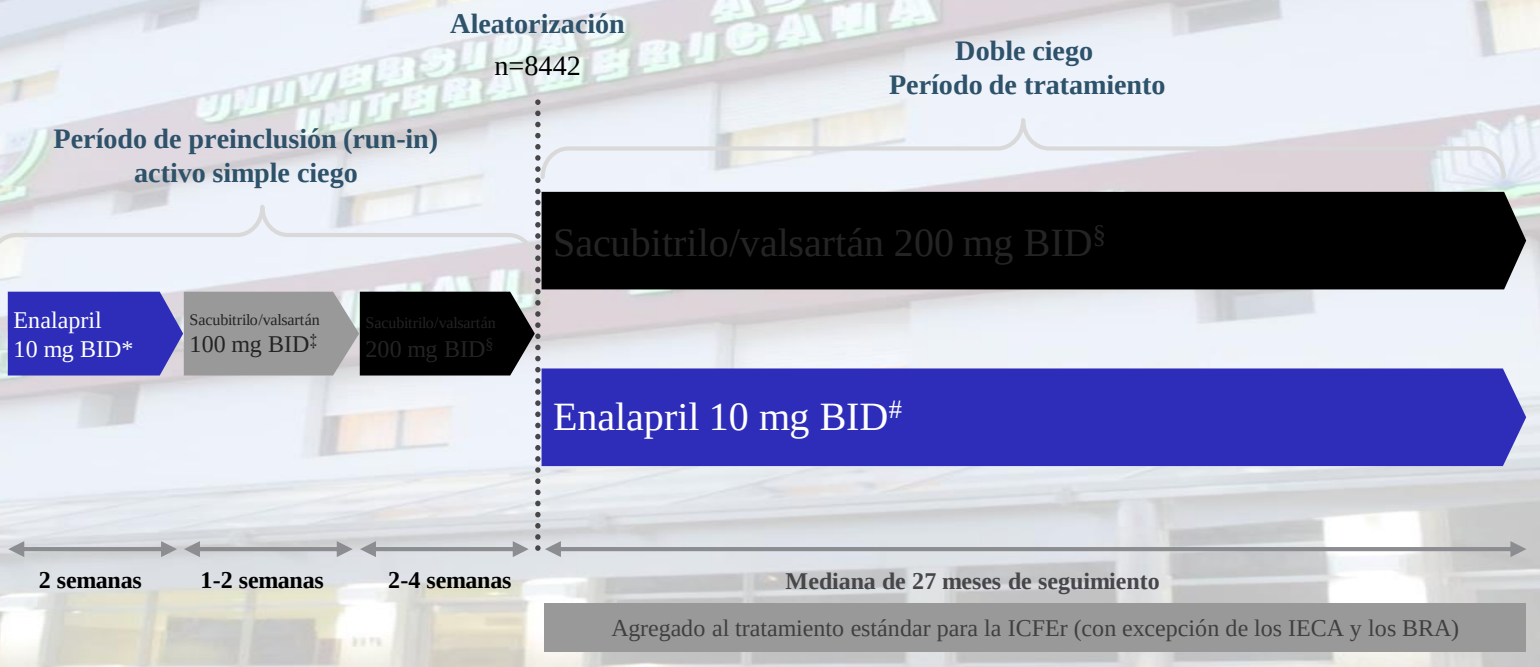
rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Stages, Phenotypes and Treatment of HF



rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

PARADIGM-HF: diseño del estudio

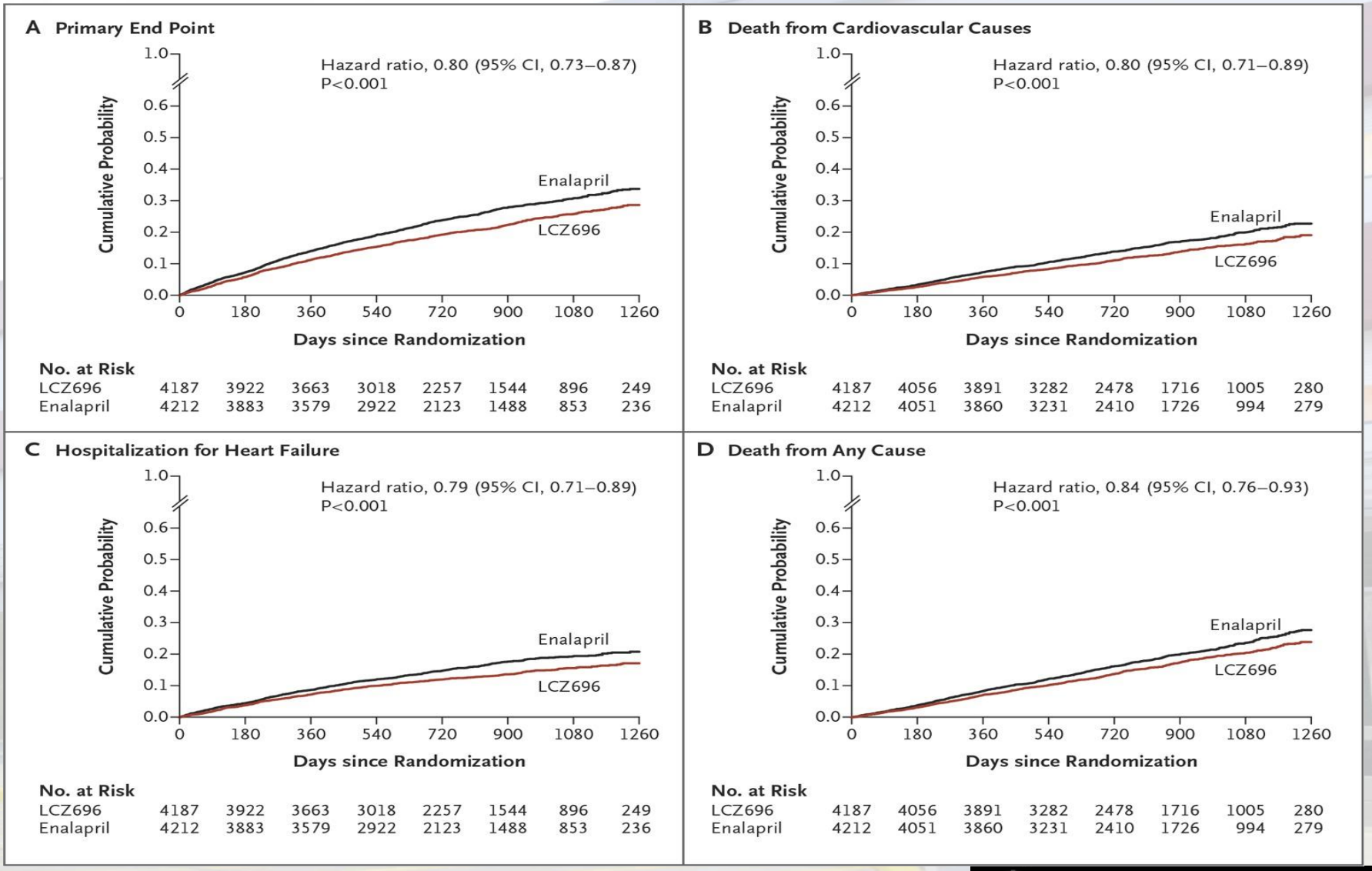


**Enalapril 5 mg BID (10 mg TDD) durante 1–2 semanas seguido de enalapril 10 mg BID (20 mg TDD) como dosis de preinclusión (run-in) de inicio opcional para los pacientes tratados con BRA o con una dosis baja de IECA; ‡200 mg TDD; §400 mg TDD; #20 mg TDD*

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARNI: inhibidor de la neprilisina y de los receptores de la angiotensina; BID: dos veces al día; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; PARADIGM-HF Comparación prospectiva de ARNI con IECA para determinar el impacto en la morbilidad y mortalidad global de la insuficiencia cardíaca (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure)TDD: dosis diaria total

McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062–73; McMurray et al. Eur J Heart Fail 2014;16:817–25; McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

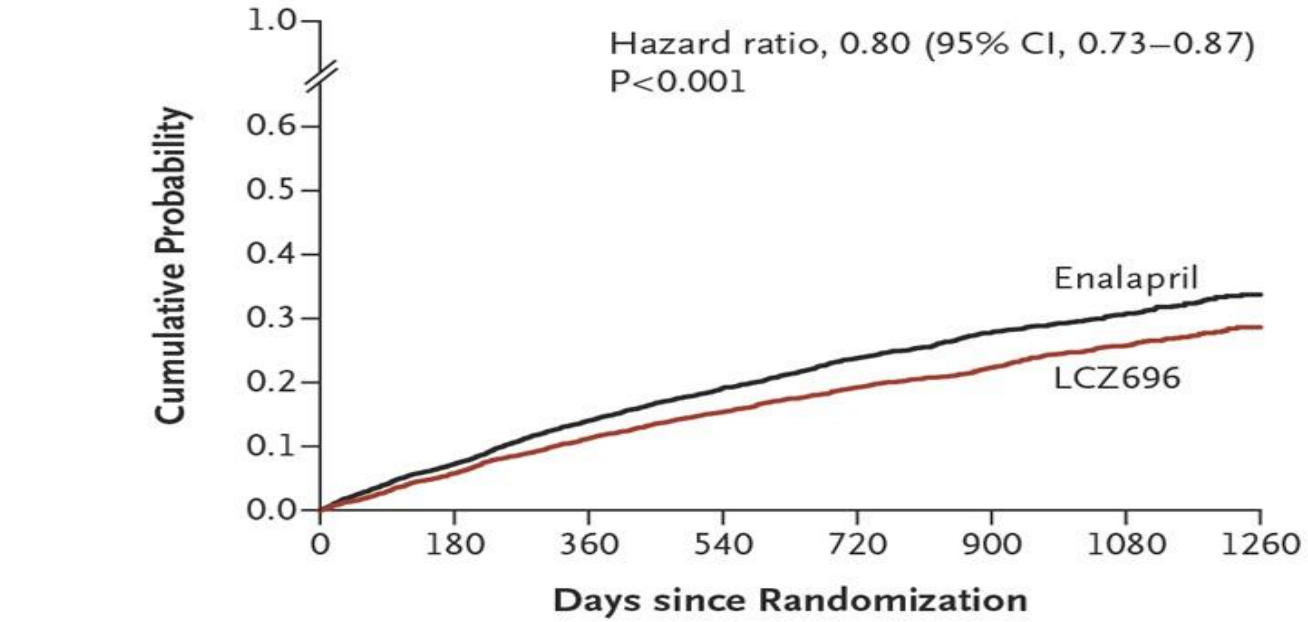
Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.



McMurray JJV et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.



No. at Risk								
LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

El estudio fue detenido de manera precoz, luego seguimiento de 27 meses, debido a los beneficios netos del LCZ696.

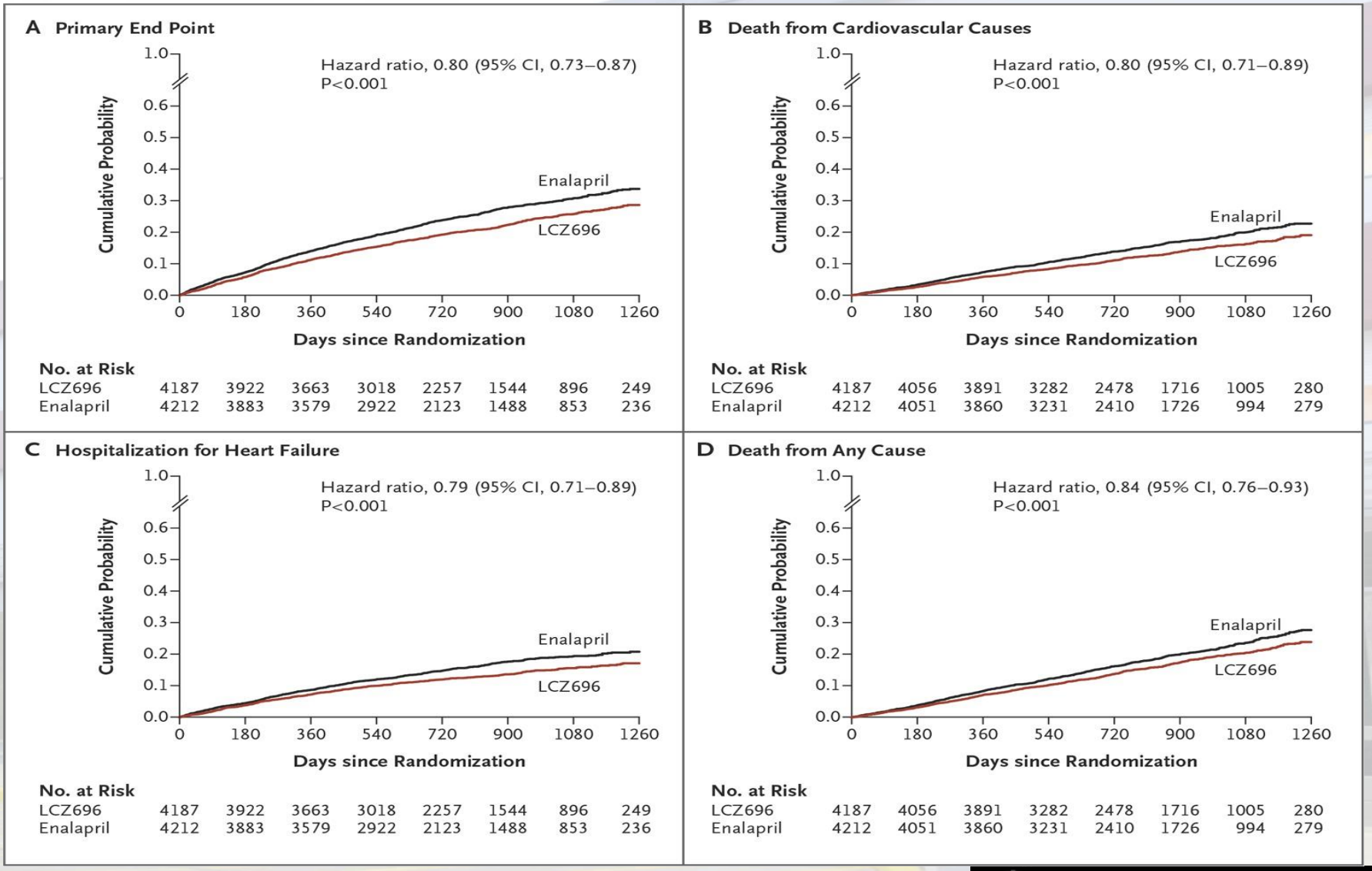
El objetivo primario el

21.8% en el grupo LCZ696

26.5% en el grupo enalapril

(HR: 0.80; IC 95%: 0. 73- 0.87; p<0.001).

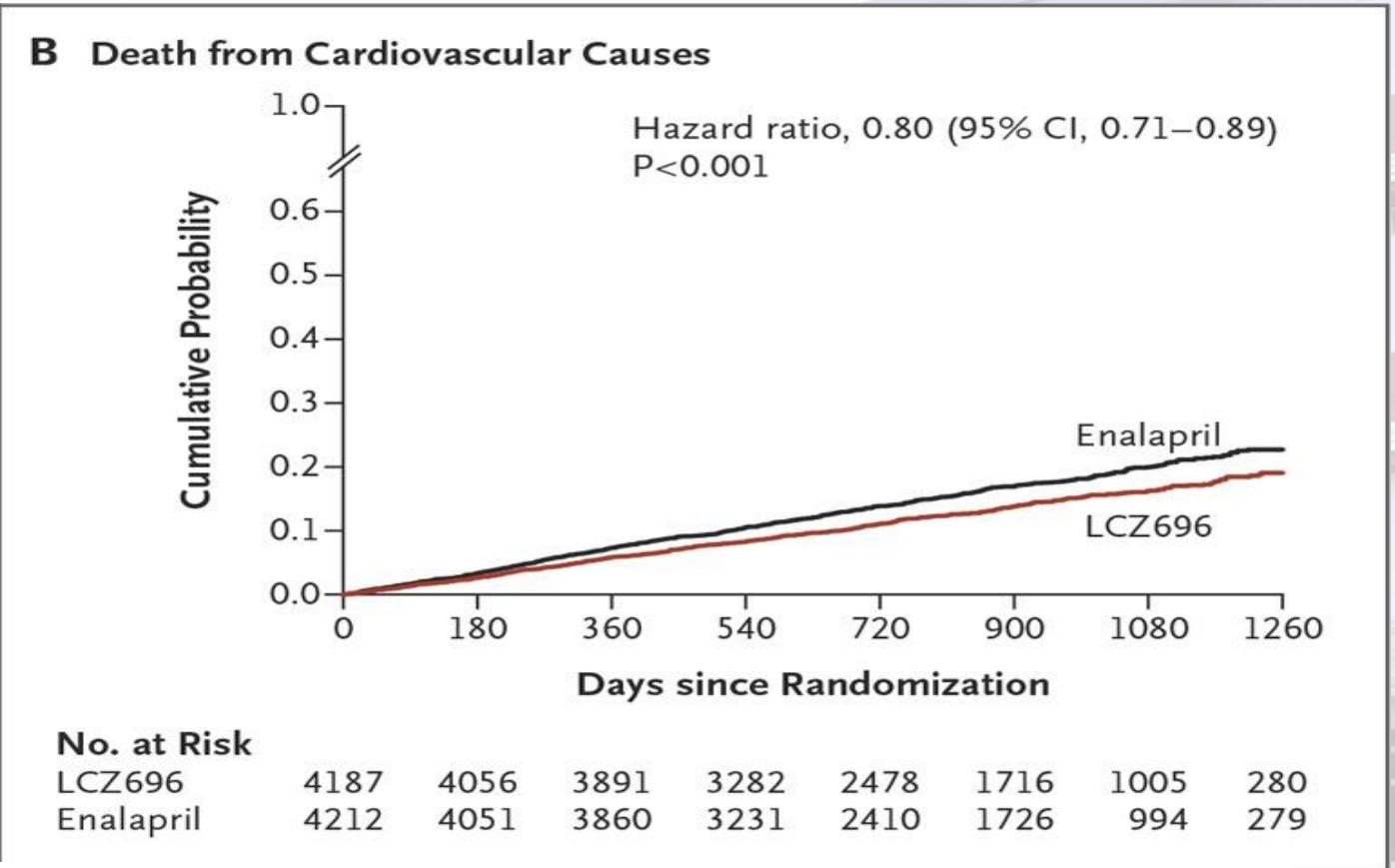
Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.



McMurray JJV et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

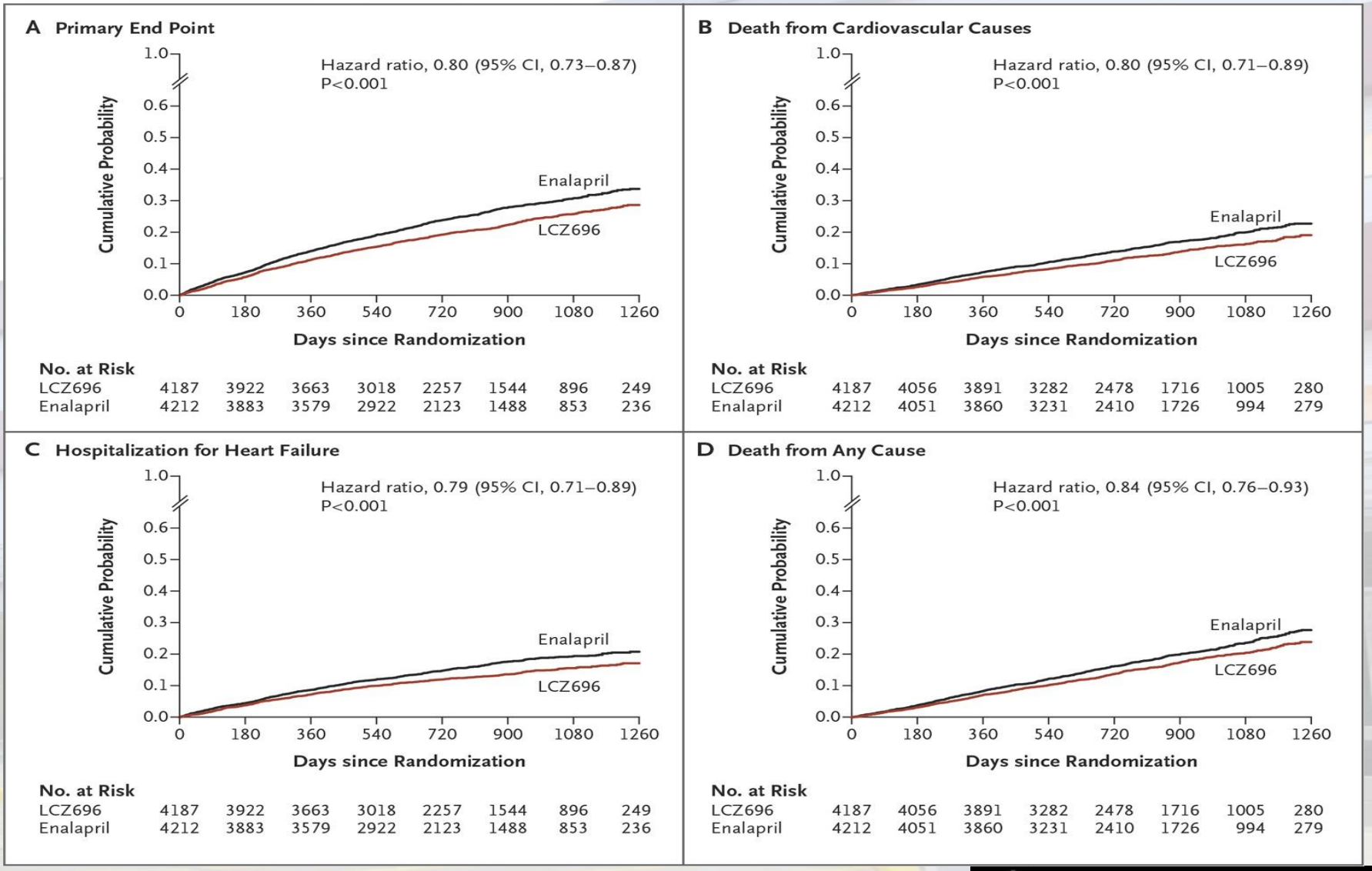
Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.



La mortalidad cardiovascular también fue significativamente menor en el grupo LCZ696, en relación al de enalapril (13.3% vs 16.5%, HR 0.80; IC 95%: 0.71 – 0.89; p<0.001).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.



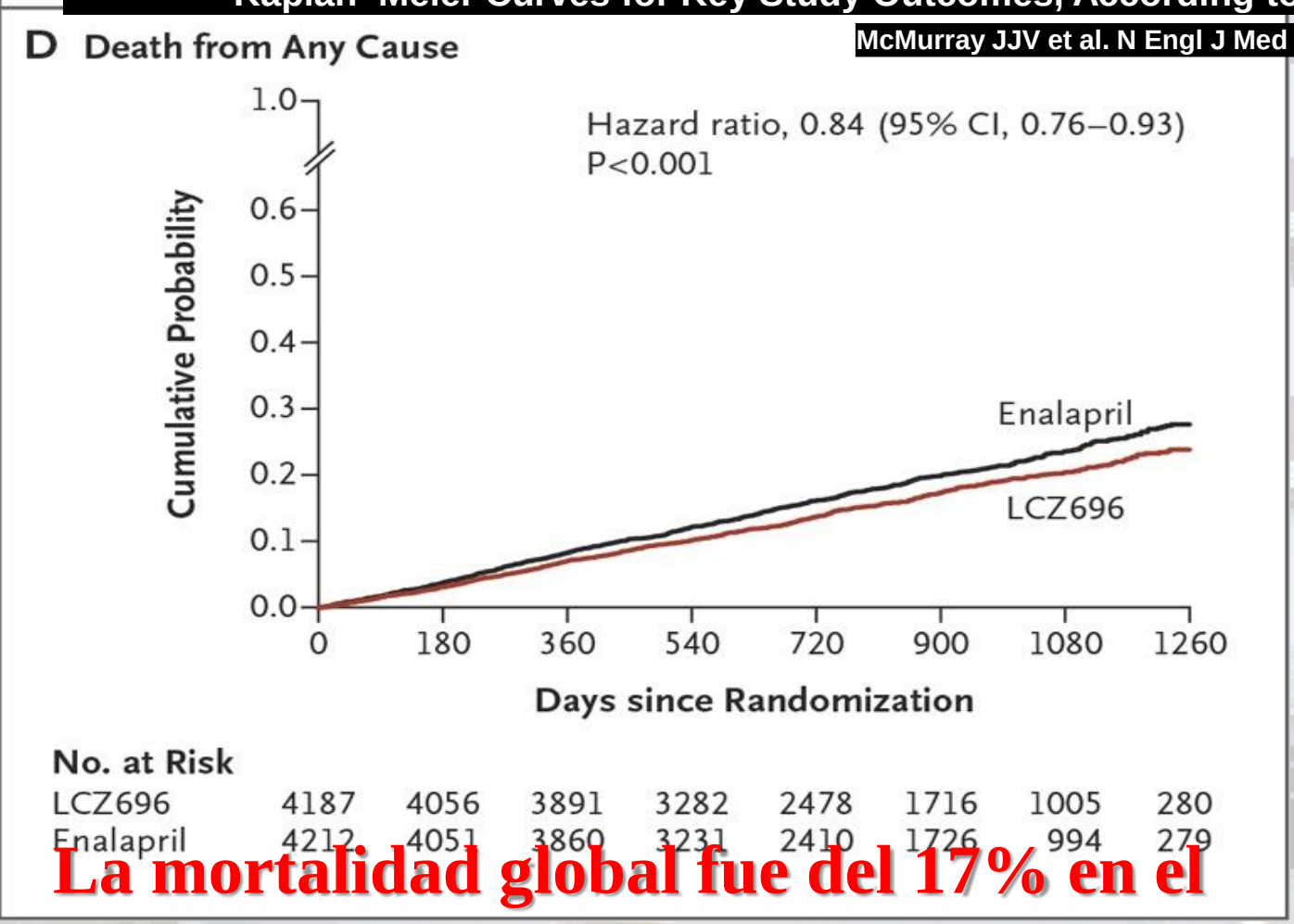
McMurray JJV et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.

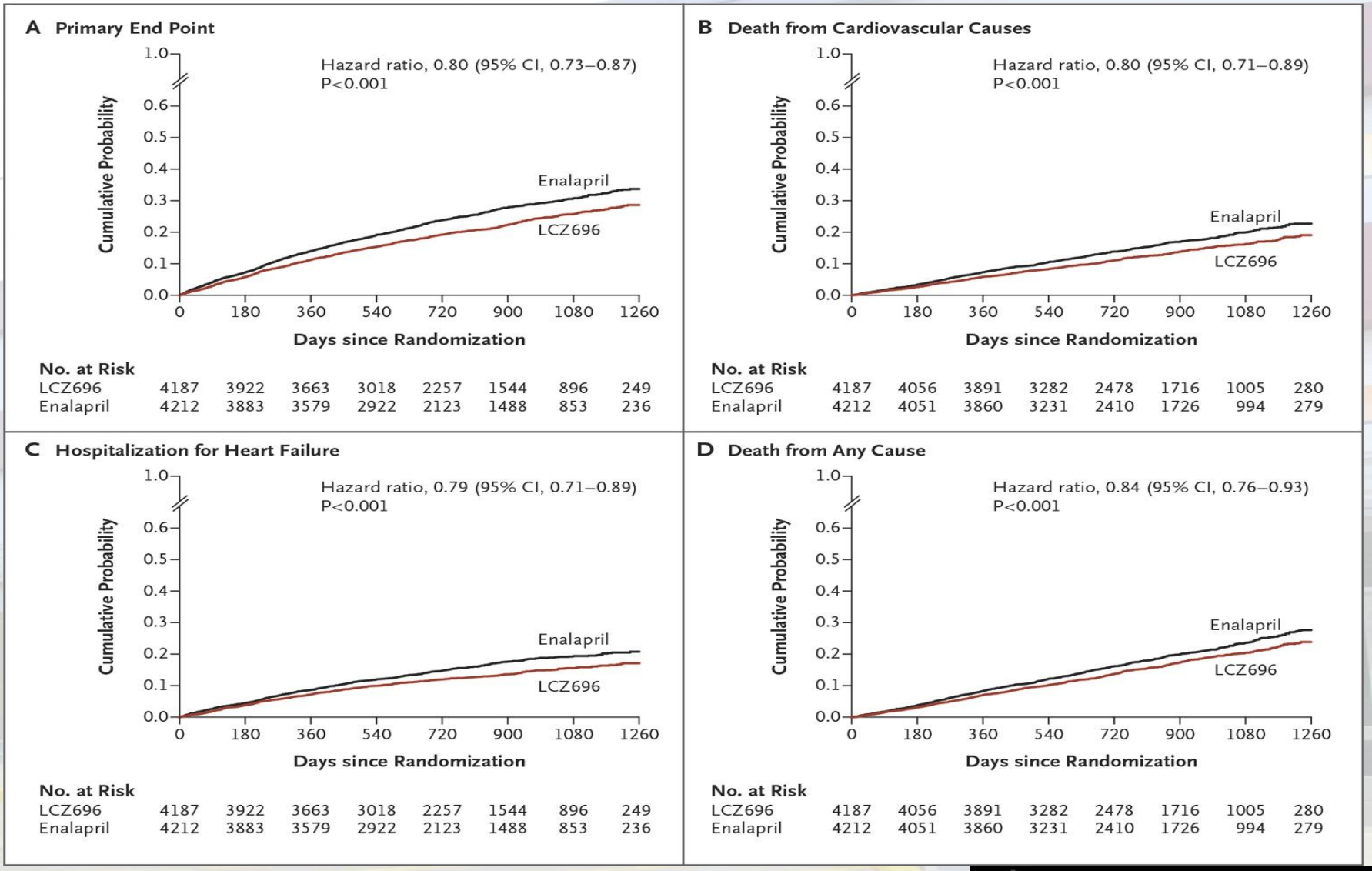
McMurray JJV et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004



La mortalidad global fue del 17% en el grupo LCZ696, y del 19.8% en los que recibieron enalapril (HR 0.84; IC 95% 0.76-0.93; p<0.001).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.

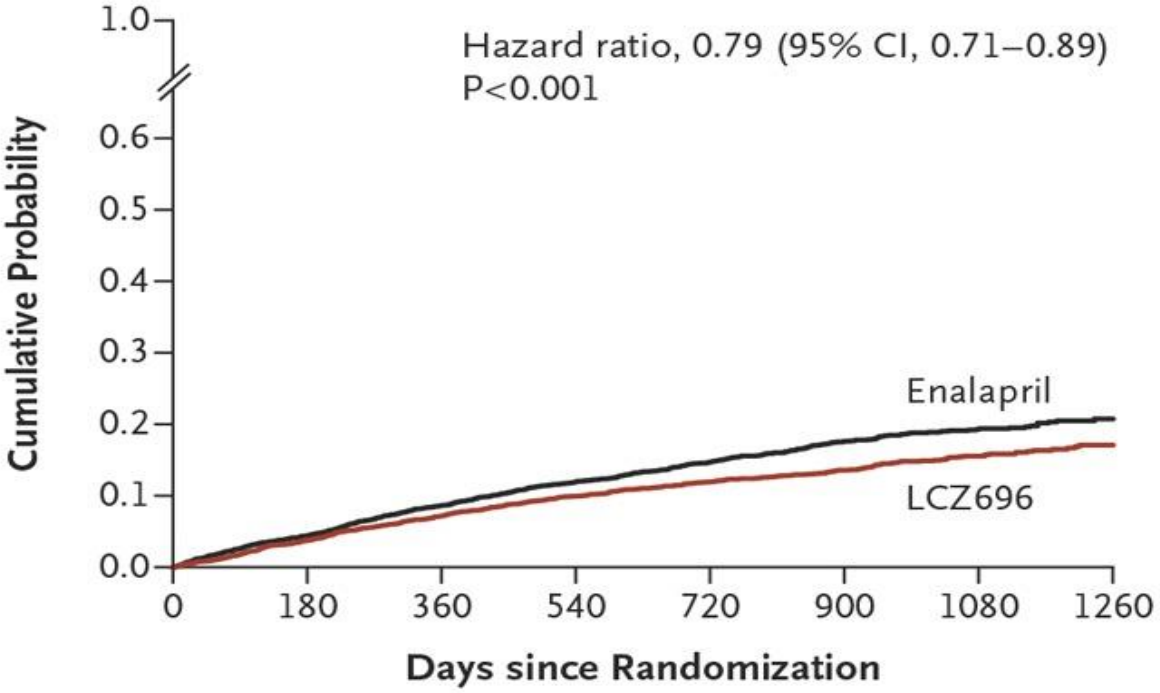


McMurray JJV et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

No. at Risk								
LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

C Hospitalization for Heart Failure



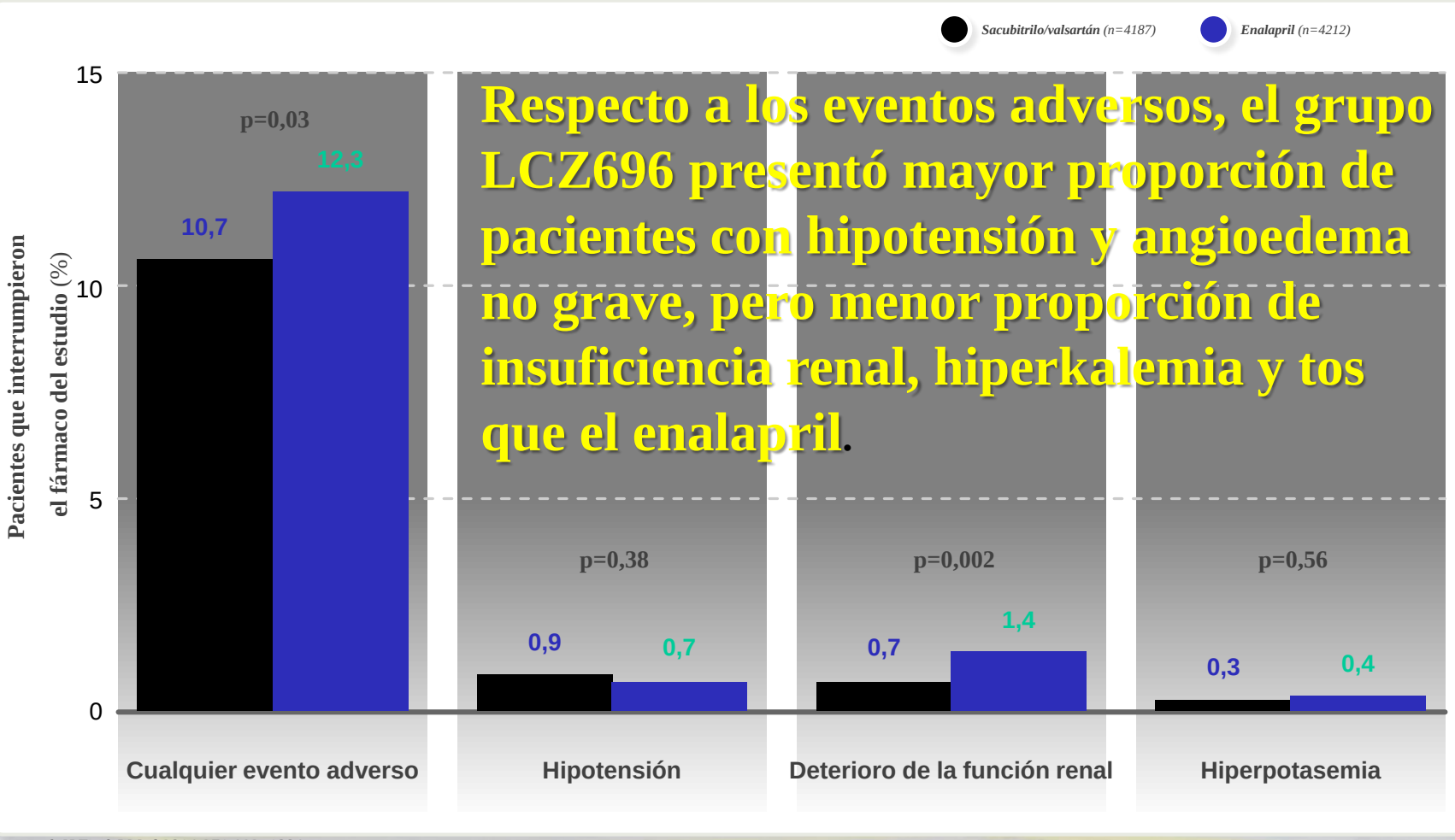
Comparado al enalapril el LCZ696 también redujo un 21% el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (p<0.001), y redujo los síntomas y limitaciones físicas por ICC (p: 0.001)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE


LCZ696 Compared to Standard Treatment
17%
REDUCED RISK OF ALL-CAUSE MORTALITY
20%
REDUCED RISK OF CARDIOVASCULAR MORTALITY
21%
LOWER RISK OF HOSPITALIZATION
Bloomberg

Eventos adversos que condujeron a la interrupción permanente del fármaco del estudio

- Hubo menos pacientes en el grupo de Sacubitrilo/valsartán que en el grupo de enalapril que interrumpieron el fármaco del estudio debido a un evento adverso (10,7 vs. 12,3%; p=0,03)



McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

Conclusions

- **En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción ventricular, la inhibición conjunta de los receptores de angiotensina II y la neprilisina con el LCZ696 fue más efectiva que la inhibición exclusiva de la enzima convertidora de angiotensina con enalapril, en reducir muerte cardiovascular u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CUESTIONES PENDIENTE LUEGO DEL ESTUDIO

- Pacientes con tratamiento sub óptico
- ¿Los resultados son extrapolables a pacientes con icc estadio A y B o C en clase funcional I?
- ¿Como afecta la droga el uso del pro bnp como medio diagnostico y de monitoreo?
- Aumenta el riesgo de alzeimer?

La **neprilisina** es una endopeptidasa que degrada múltiples péptidos endógenos vasoactivos, incluyento al BNP y la bradiquinina. La inhibición de la misma, aumenta el nivel plasmático de dichas sustancias, dando como cascada final una disminución de la activación neurohormonal, del tono vascular, menor fibrosis e hipertrofia cardíaca, y menor retención de sodio.

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

Inicio de Uso: Titulación

TERAPIA ACTUAL DE LA IC	NUEVA TERAPIA PARA IC		
	Paso 1	Paso 2	Paso 3
Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (iECA)	Suspender iECA por un período de lavado de 36 horas 1.5 días	De una dosis alta de IECA (por ej. >10mg/día en caso de enalapril): Considérese la dosis inicial de ENTRESTO de 100 mg dos veces al día De una dosis baja de IECA (por ej. ≤ 10mg/día en caso de enalapril): Considérese la dosis inicial de ENTRESTO de 50 mg dos veces al día	La dosis de ENTRESTO debe duplicarse cada 2 a 4 semanas hasta la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día, según sea tolerado por el paciente
Antagonista de los receptores de angiotensina (ARA II)	De una dosis alta de ARA II: Considérese la dosis inicial de ENTRESTO de 100 mg dos veces al día De una dosis baja de ARA II: Considérese la dosis inicial de ENTRESTO de 50 mg dos veces al día		
No en iECA ni en ARA (que no estaban tratados en el presente con un iECA ni ARA)	Considérese la dosis inicial de ENTRESTO de 50 mg dos veces al día		

Posología y Modo de Administración

Pacientes con Insuficiencia Renal:

- IR leve o moderada NO requiere ajuste de dosis
- IR severa (GFR< 30 mL/min): iniciar con 50 mg dos veces por día y duplicar cada 2-4 semanas hasta 200 mg dos veces por día según tolerabilidad

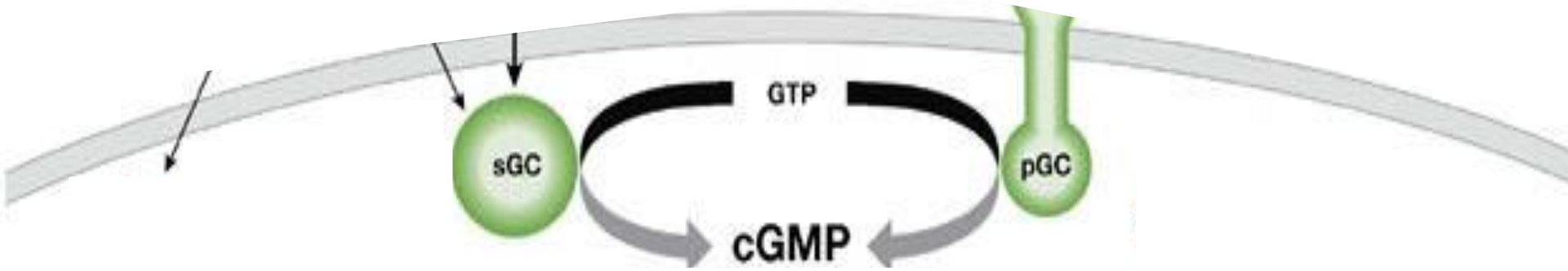
Pacientes con Insuficiencia Hepática:

- Insuficiencia Hepática Leve: NO requiere ajuste de dosis
- Insuficiencia Hepática moderada: Iniciar con 50 mg dos veces por día y duplicar cada 2-4 semanas hasta 200 mg dos veces por día según tolerabilidad
- Insuficiencia Hepática severa: No se recomienda su uso

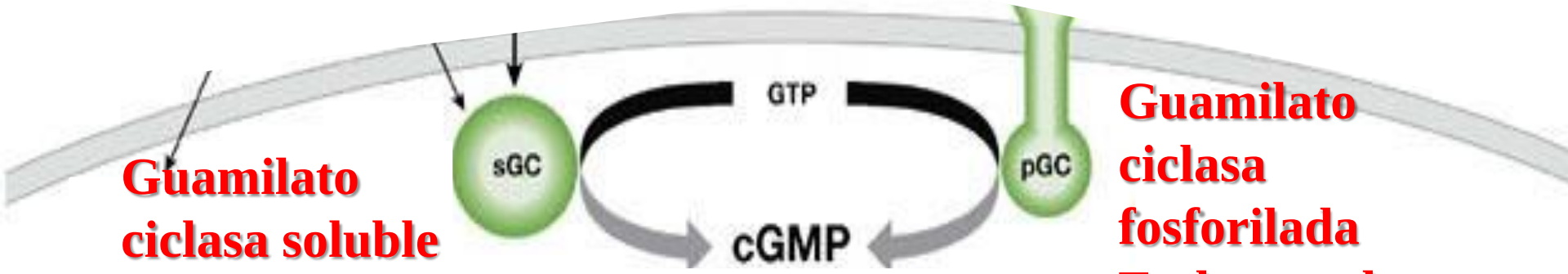
Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes
- Antecedentes de Angioedema
- Uso concomitante con IECAS. Suspender 36 hs antes de iniciar Sacubitrilo/valsartán.
- Uso concomintante con aliskiren en pacientes con diabetes.

cGMP



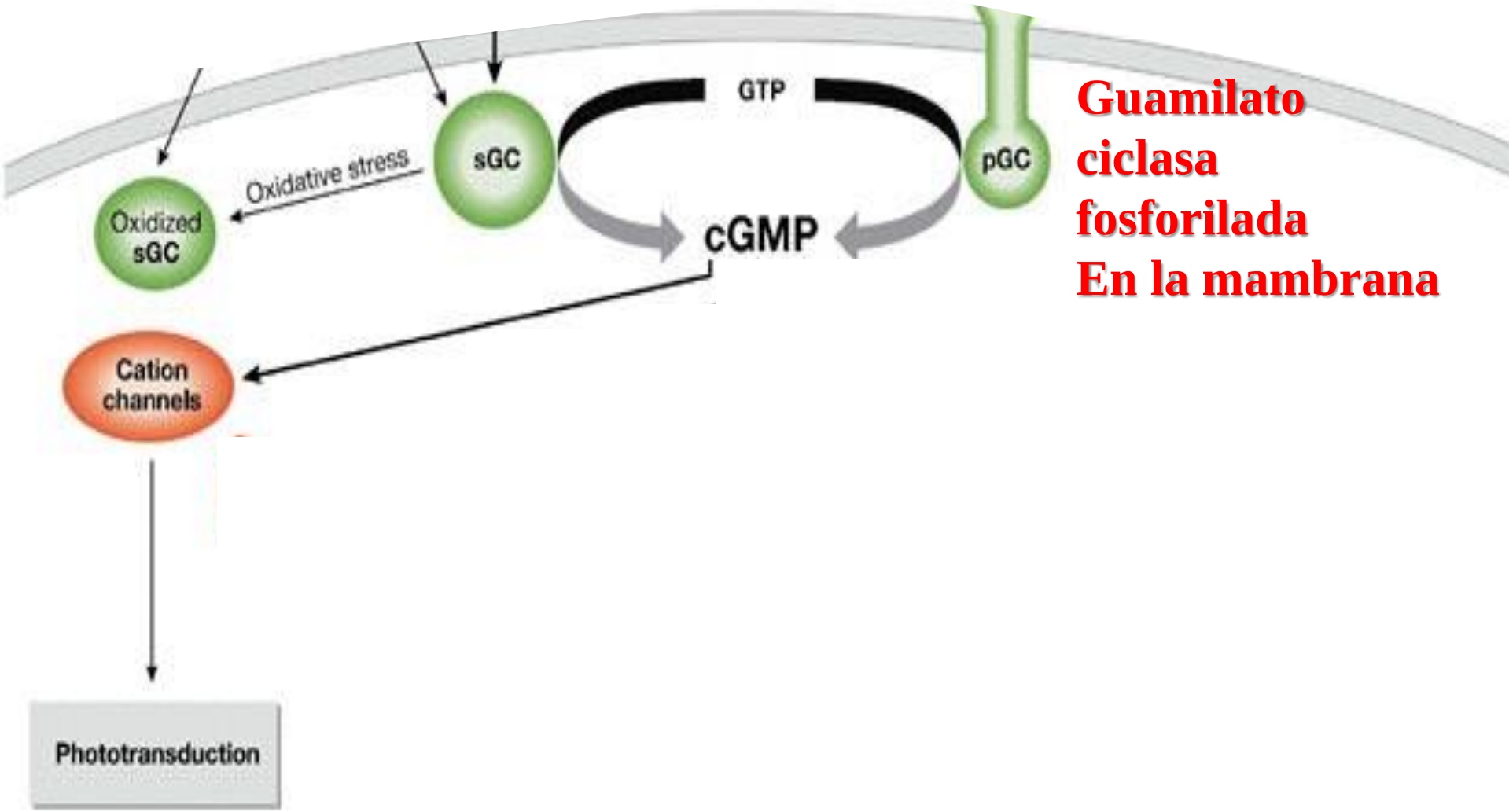
cGMP



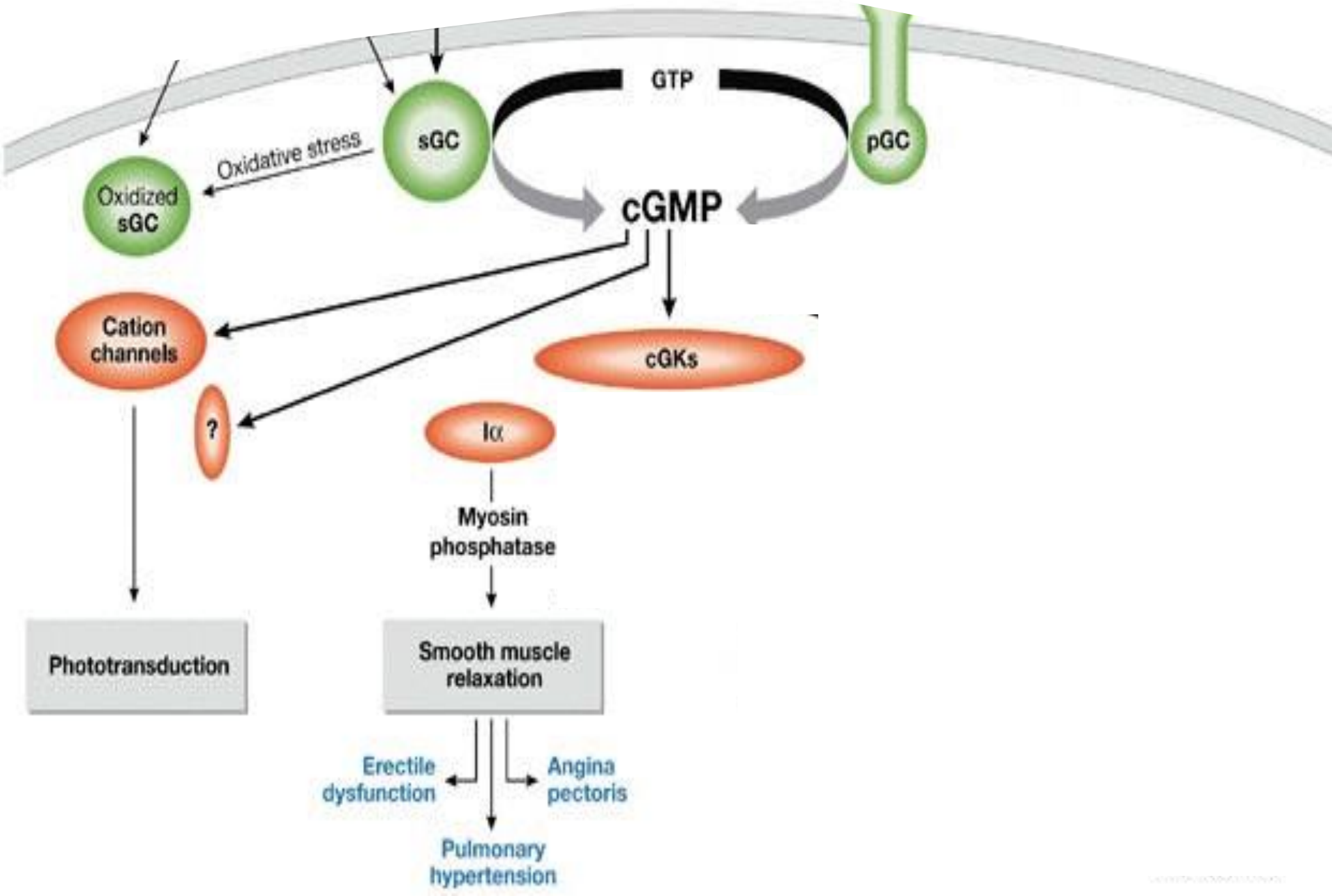
Guamilato ciclasa soluble
En el citoplasma

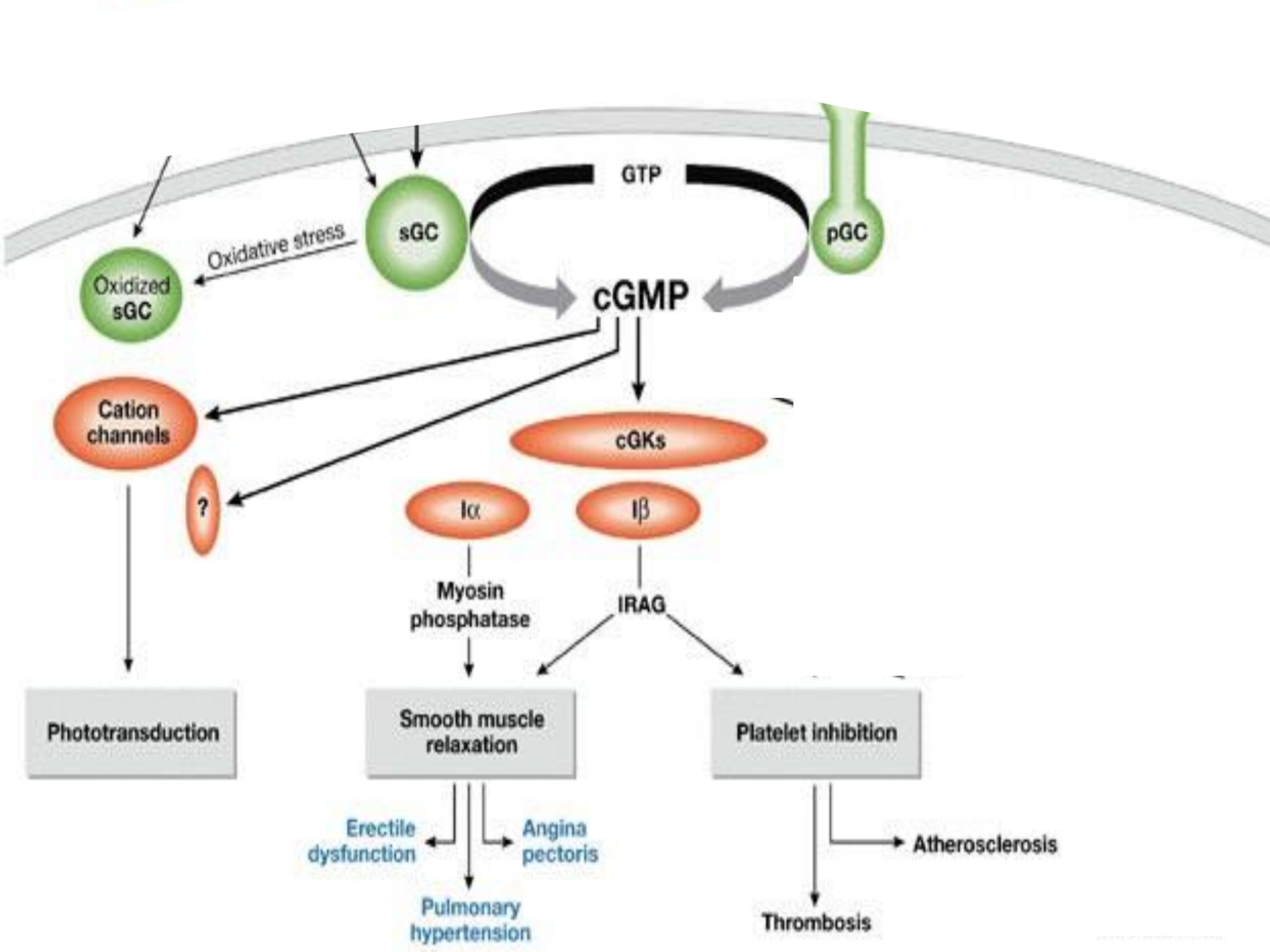
Guamilato ciclasa fosforilada
En la mambrana

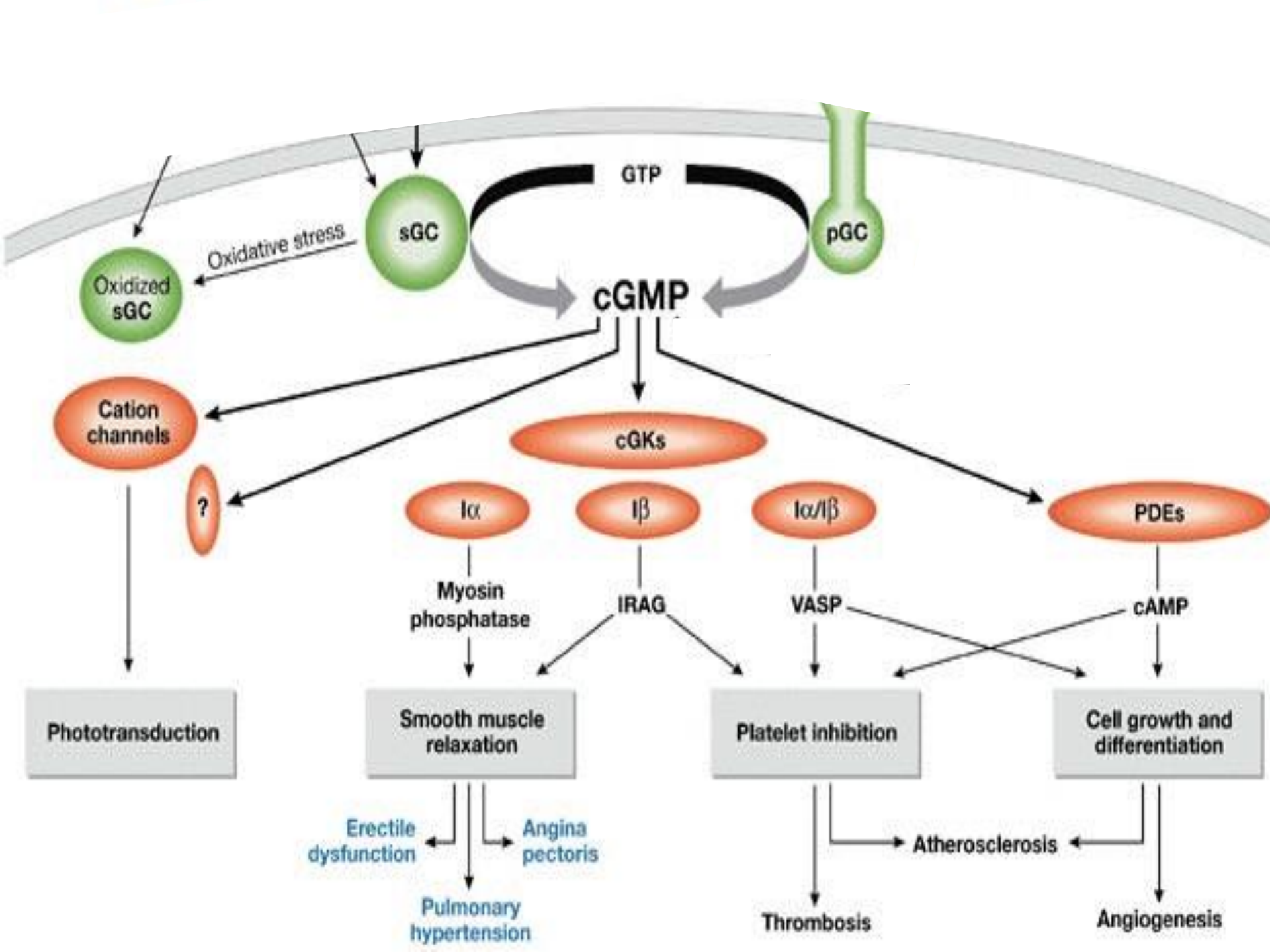
cGMP

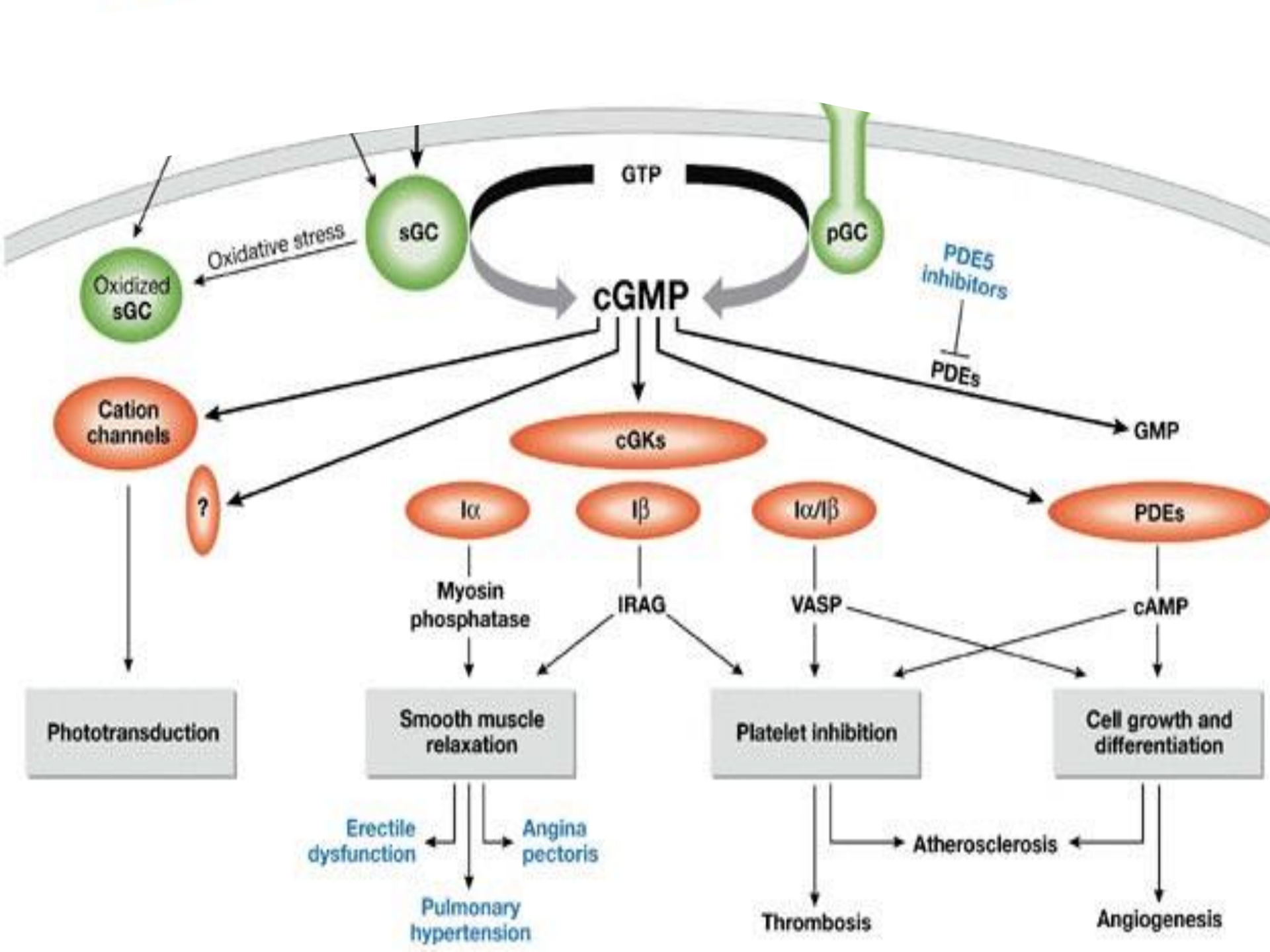


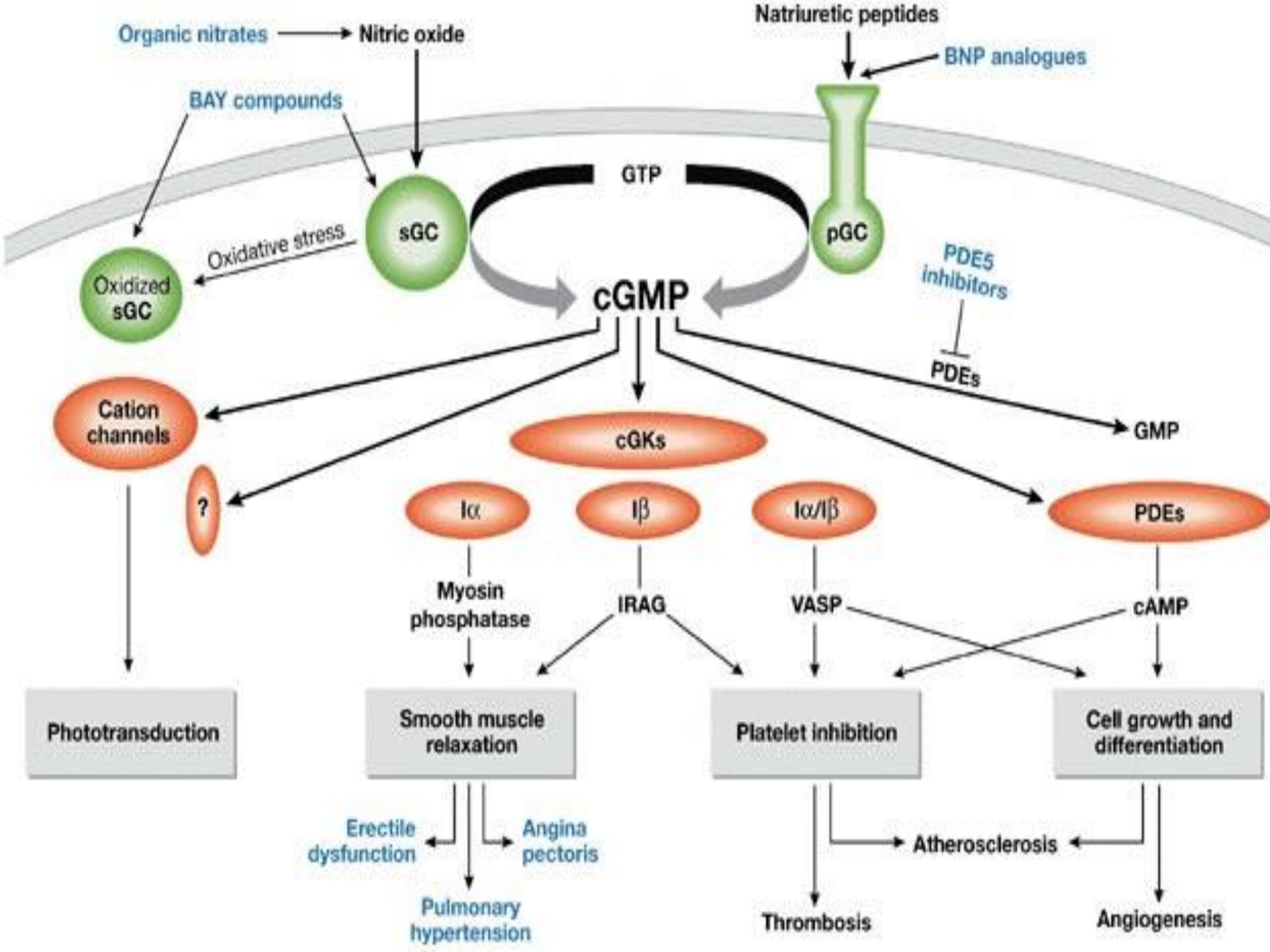
Guamilato ciclasa fosforilada En la mambrana

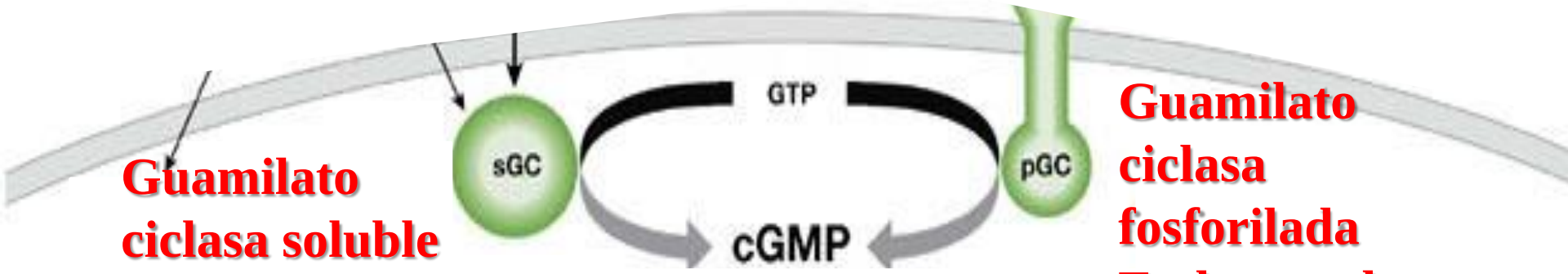

GTP
sGC
pGC
Oxidative stress
Oxidized sGC
cGMP
Cation channels
cGKs
?
Iα
Myosin phosphatase
Phototransduction
Smooth muscle relaxation
Erectile dysfunction
Angina pectoris
Pulmonary hypertension


GTP
sGC
pGC
Oxidative stress
Oxidized sGC
cGMP
Cation channels
?
cGKs
Iα
Iβ
Myosin phosphatase
IRAG
Phototransduction
Smooth muscle relaxation
Platelet inhibition
Erectile dysfunction
Angina pectoris
Pulmonary hypertension
Atherosclerosis
Thrombosis


GTP
sGC
pGC
Oxidative stress
Oxidized sGC
cGMP
Cation channels
?
cGKs
Iα
Iβ
Iα/Iβ
PDEs
Myosin phosphatase
IRAG
VASP
cAMP
Phototransduction
Smooth muscle relaxation
Platelet inhibition
Cell growth and differentiation
Erectile dysfunction
Angina pectoris
Pulmonary hypertension
Atherosclerosis
Thrombosis
Angiogenesis


GTP
sGC
pGC
Oxidative stress
Oxidized sGC
cGMP
PDE5 inhibitors
PDEs
Cation channels
?
cGKs
GMP
Iα
Iβ
Iα/Iβ
PDEs
Myosin phosphatase
IRAG
VASP
cAMP
Phototransduction
Smooth muscle relaxation
Platelet inhibition
Cell growth and differentiation
Erectile dysfunction
Angina pectoris
Pulmonary hypertension
Atherosclerosis
Thrombosis
Angiogenesis


Organic nitrates
Nitric oxide
Natriuretic peptides
BNP analogues
BAY compounds
GTP
sGC
pGC
Oxidative stress
Oxidized sGC
cGMP
PDE5 inhibitors
PDEs
Cation channels
?
cGKs
GMP
Iα
Iβ
Iα/Iβ
PDEs
Myosin phosphatase
IRAG
VASP
cAMP
Phototransduction
Smooth muscle relaxation
Platelet inhibition
Cell growth and differentiation
Erectile dysfunction
Angina pectoris
Pulmonary hypertension
Atherosclerosis
Thrombosis
Angiogenesis



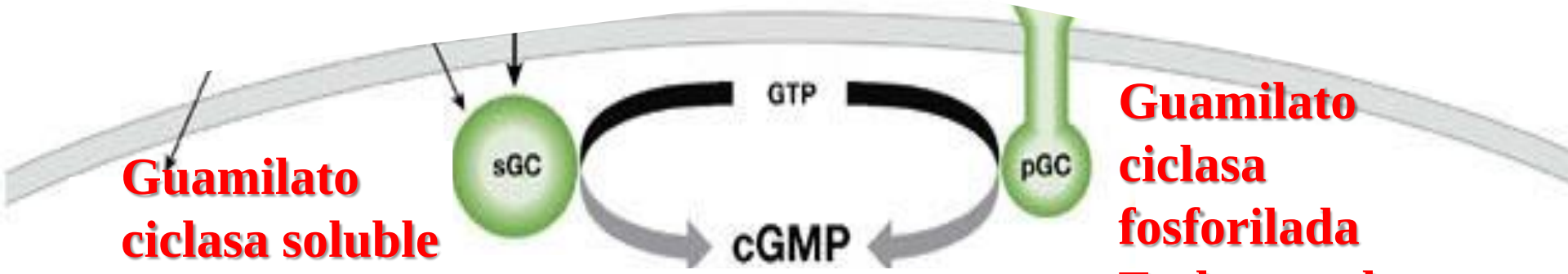
Guamilato ciclasa soluble En el citoplasma

Guamilato ciclasa fosforilada En la mambrana

cGMP

TRES TIPOS DE INTERVENCÍON TERAPEUTICA

- ESTIMULAR LA GUANILATO CICLASA SOLUBLE
- ESTIMULAR LA GUANILATO CICLASA FOSFORILADA
- INHIBIR A LA FOSFODIESTERASA



Guamilato ciclasa soluble En el citoplasma

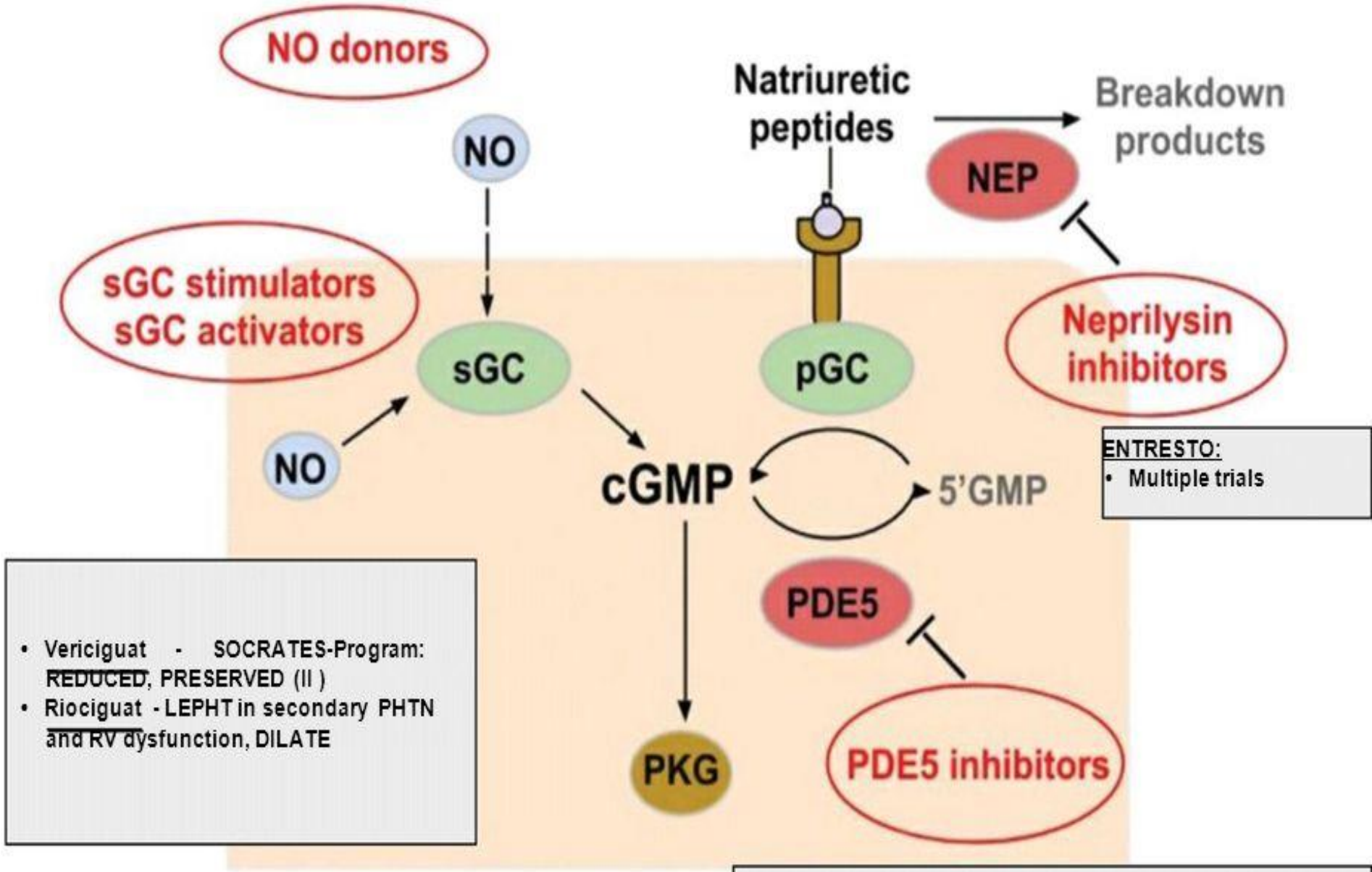
Guamilato ciclasa fosforilada En la mambrana

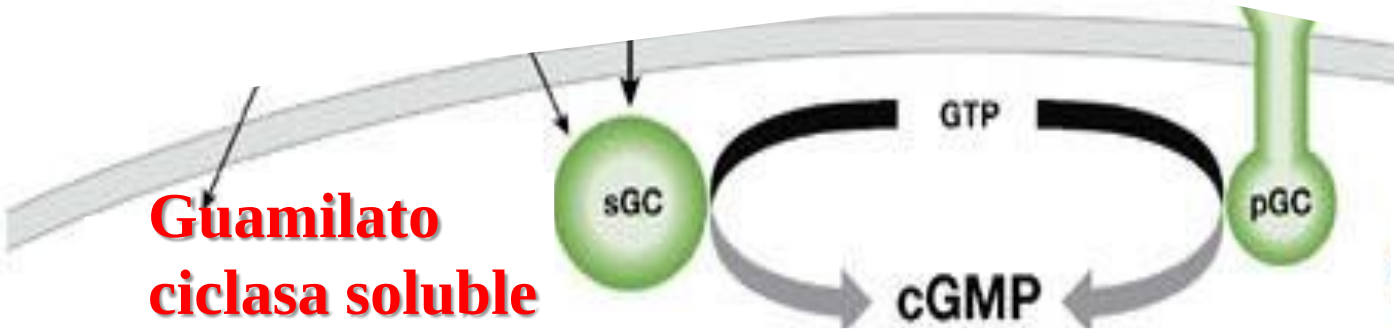
ESTIMULAR LA GUANILATO CICLASA SOLUBLE

cGMP

DONANTES DE OXIDO NITRICO

VERICIGUAT


NO donors
NO
Natriuretic peptides
Breakdown products
NEP
sGC stimulators
sGC activators
sGC
pGC
Neprilysin inhibitors
NO
cGMP
5'GMP
PDE5
PKG
PDE5 inhibitors
• Vericiguat - SOCRATES-Program: REDUCED, PRESERVED (II)
• Riociguat - LEPHT in secondary PHTN and RV dysfunction, DILATE
ENTRESTO:
• Multiple trials
• Sildenafil - SilHF, Sildenafil-HF, SIDAMI
• Tadalafil - PITCH-HF
• Udenafil - ULTIMATE Program

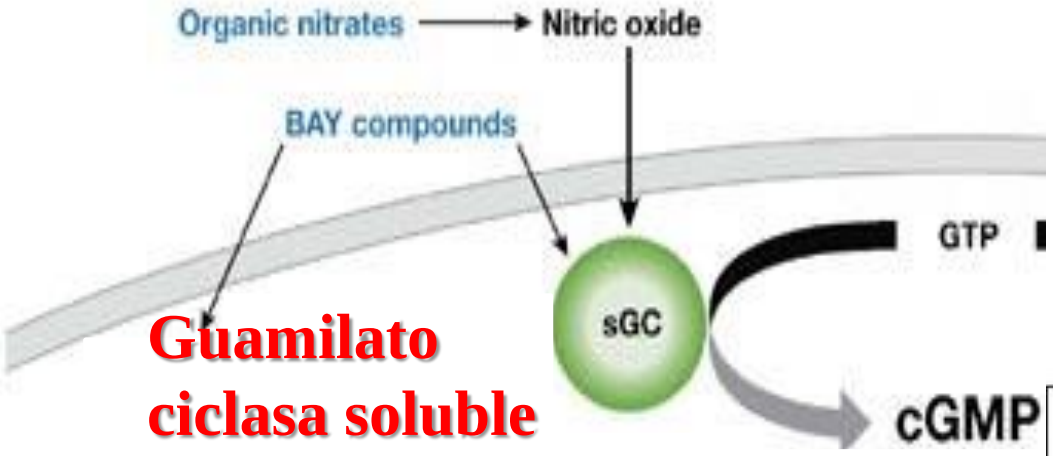


Guamilato
ciclasa soluble
En el citoplasma

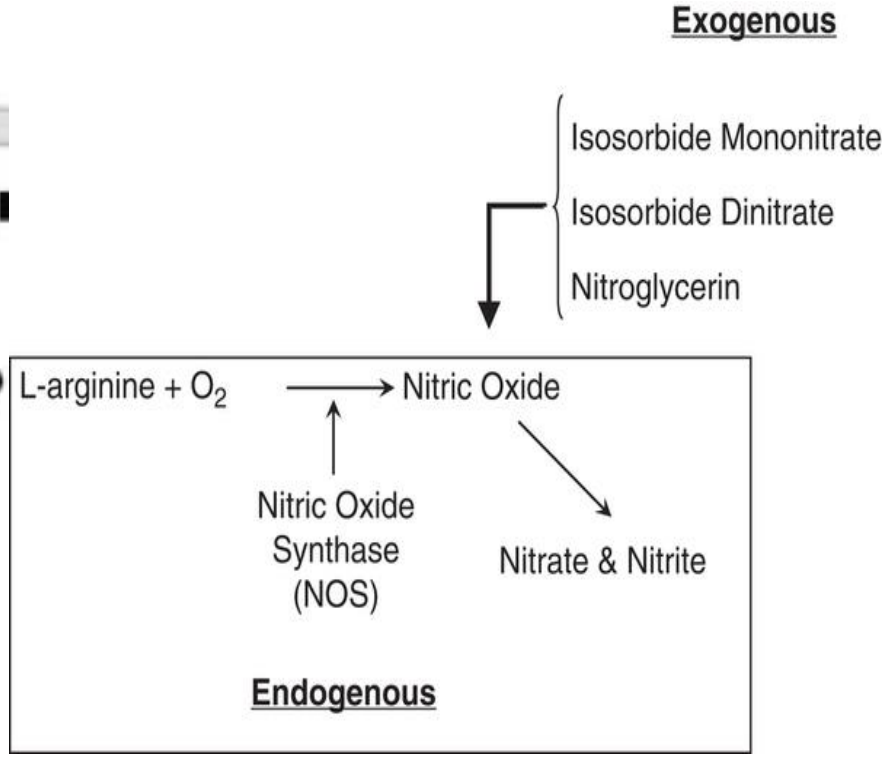
ESTIMULAR LA GUANILATO
CICLASA
SOLUBLE

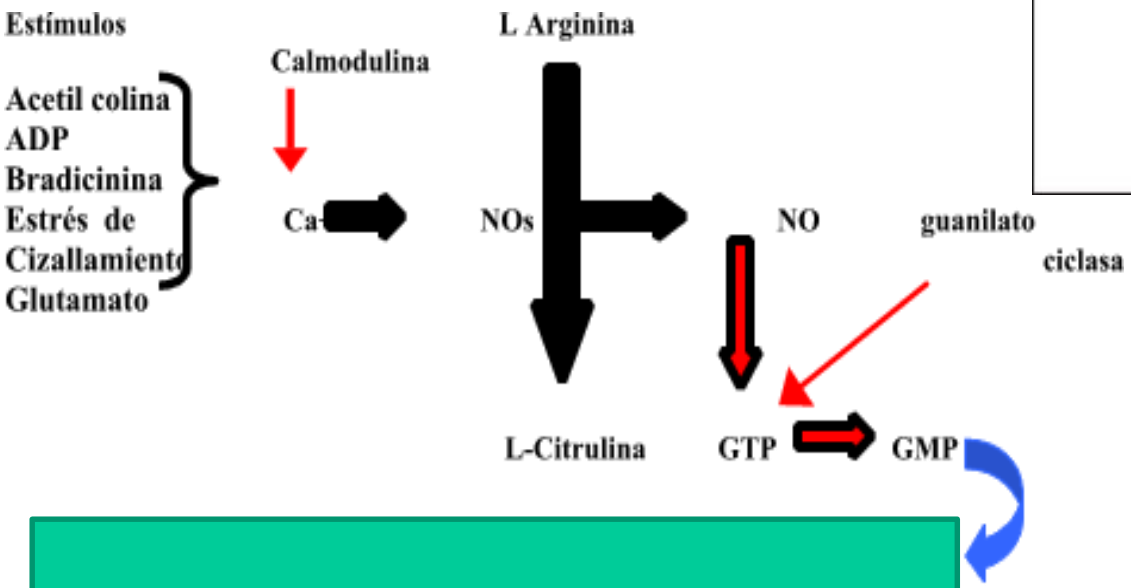
cGMP

DONANTES DE OXIDO NITRICO

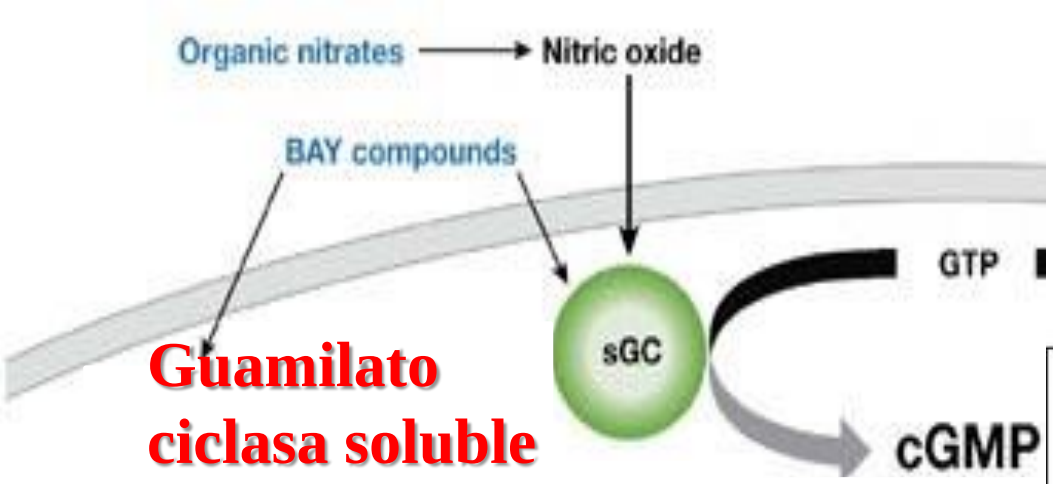


Guamilato ciclasa soluble
En el citoplasma

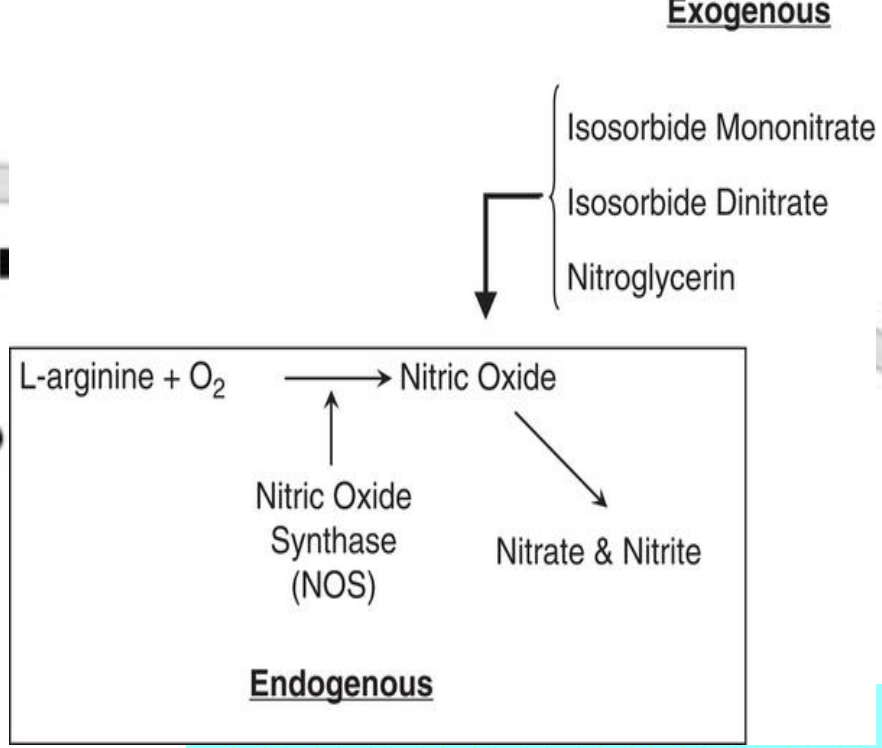


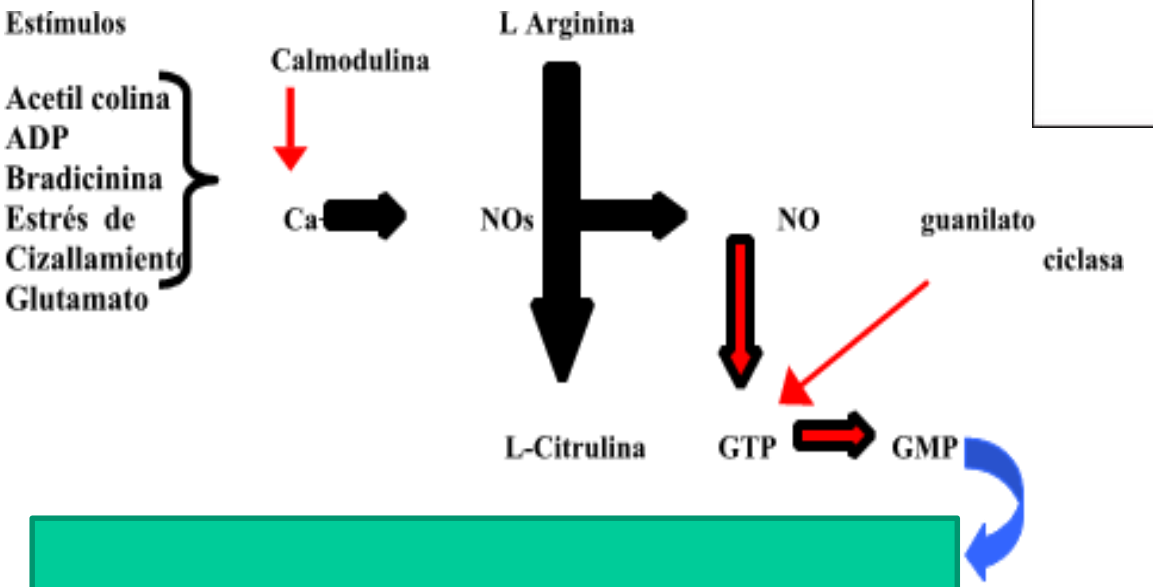


Reduce la concentración de Calcio citoplasmática

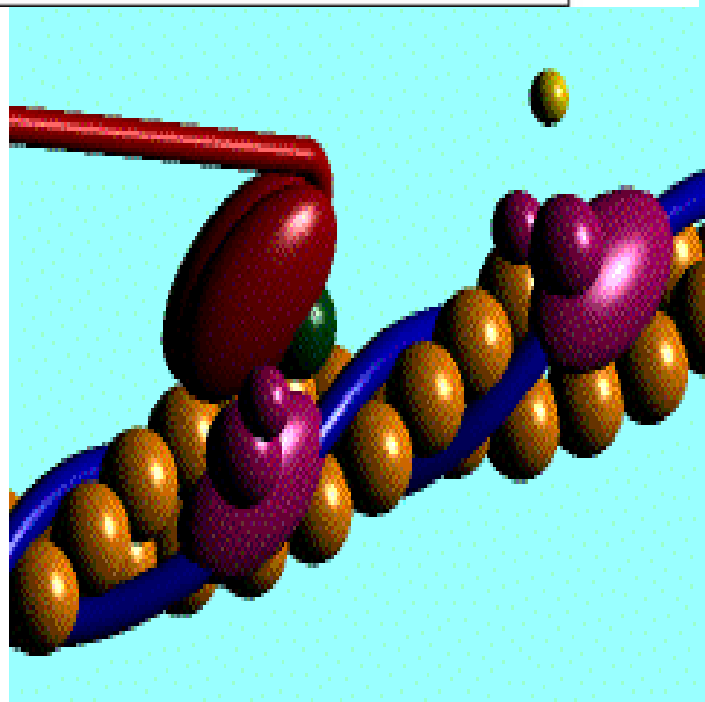


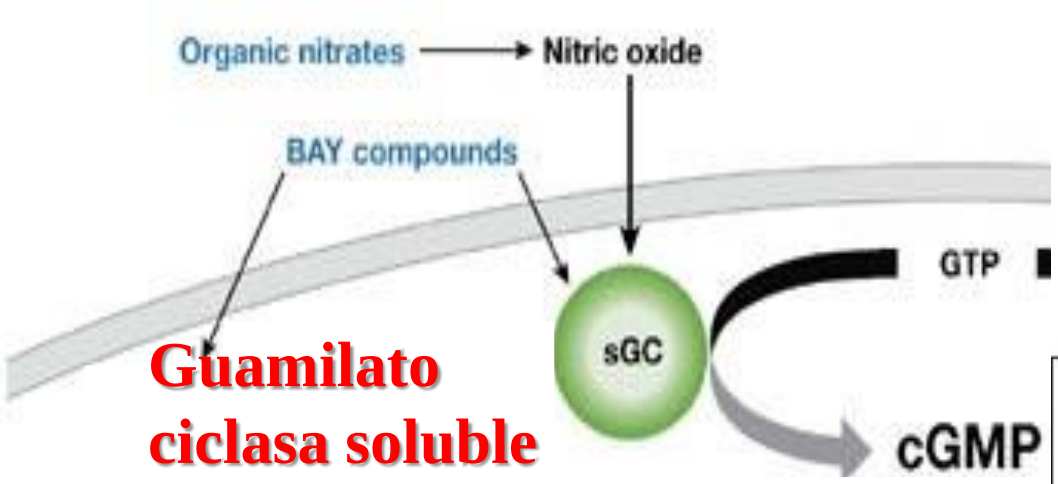
Guamilato ciclasa soluble
En el citoplasma



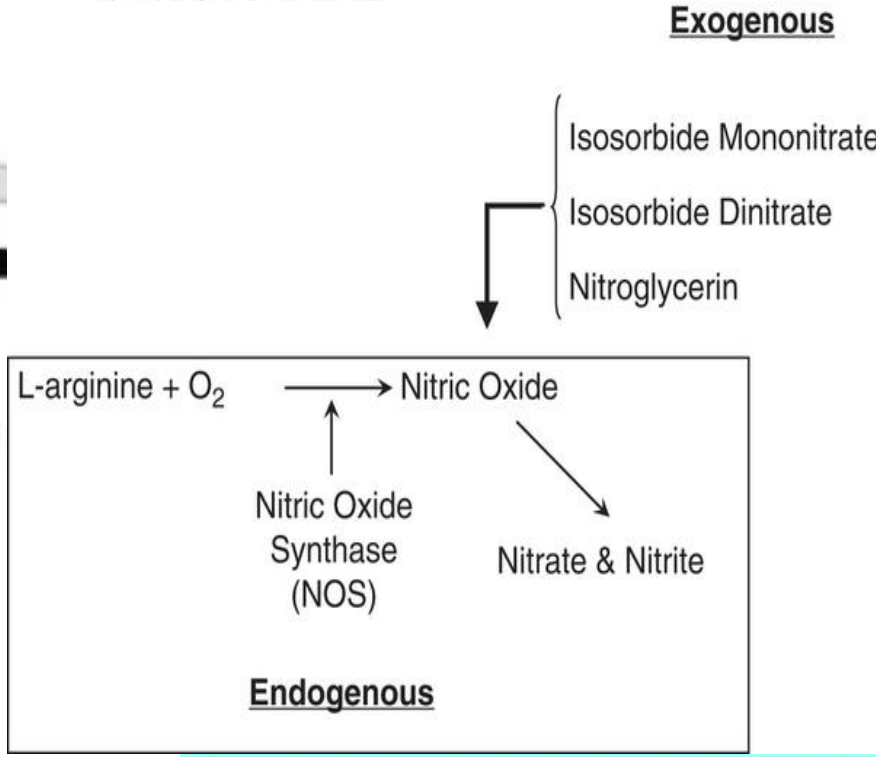


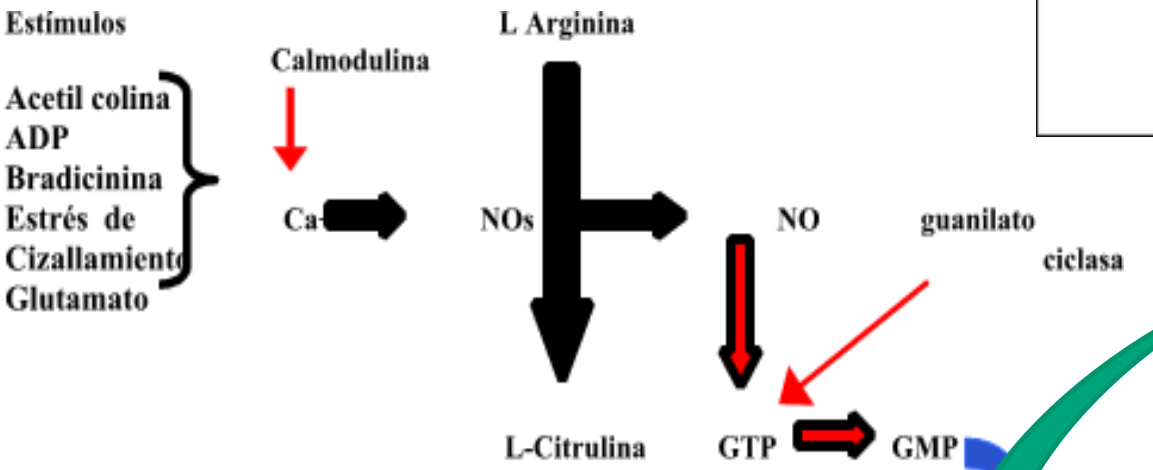
Reduce la concentración de Calcio citoplasmática



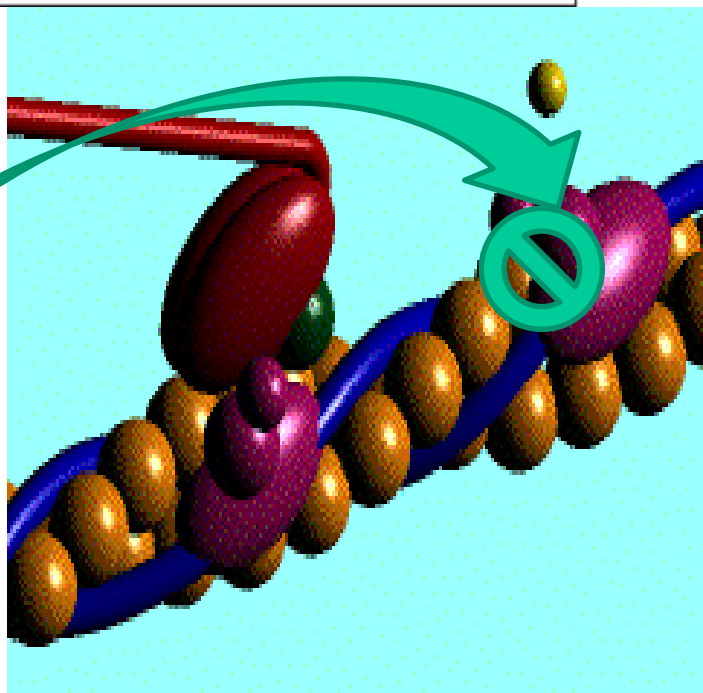


Guamilato ciclasa soluble
En el citoplasma

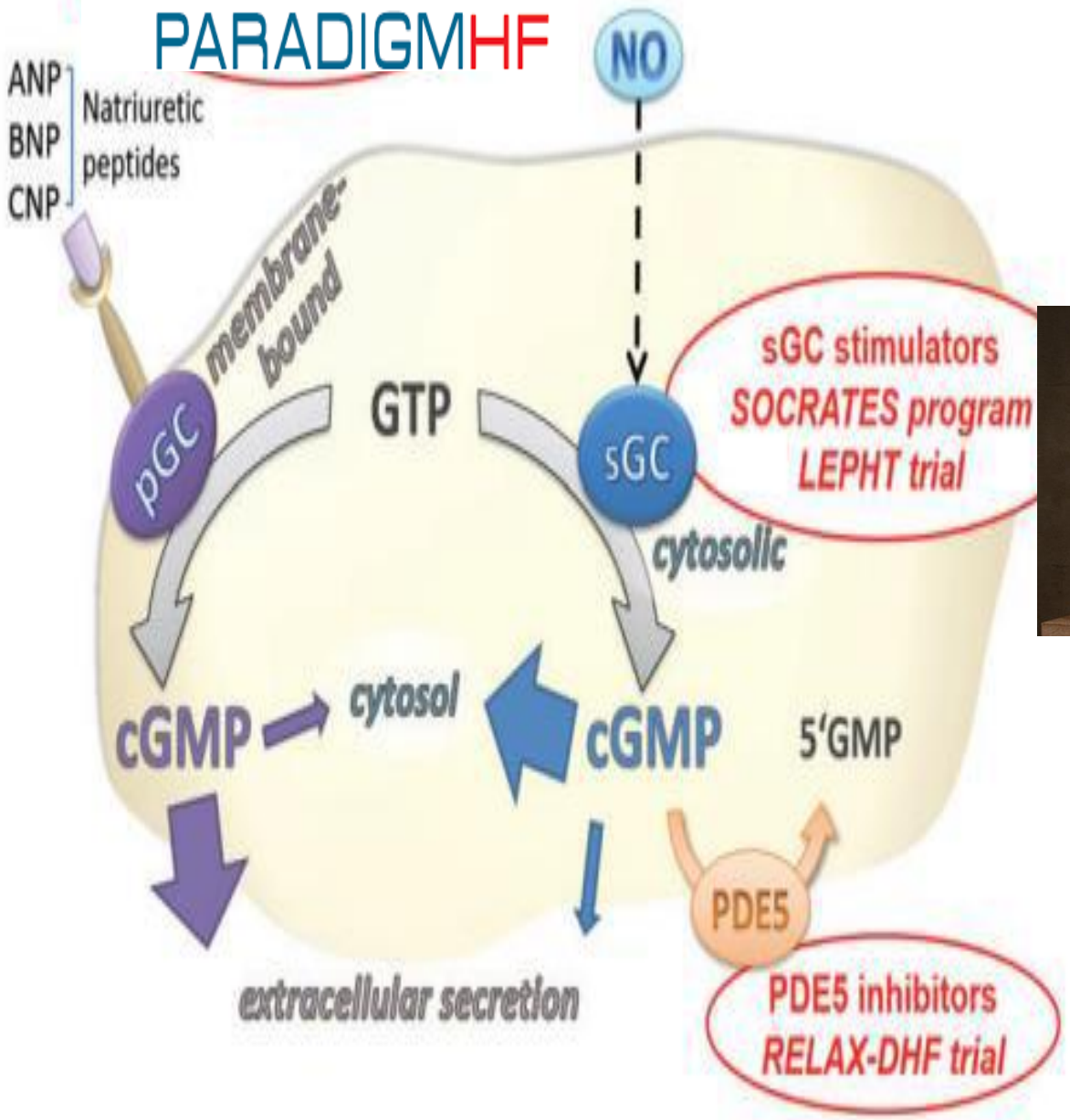


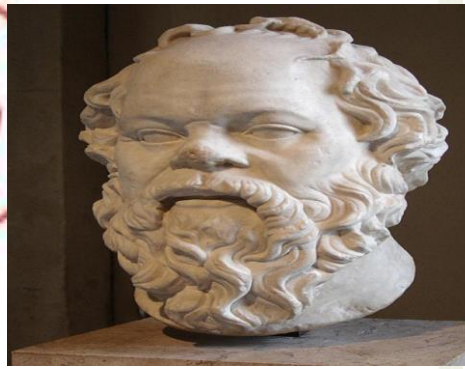


Reduce la concentración de Calcio citoplasmática

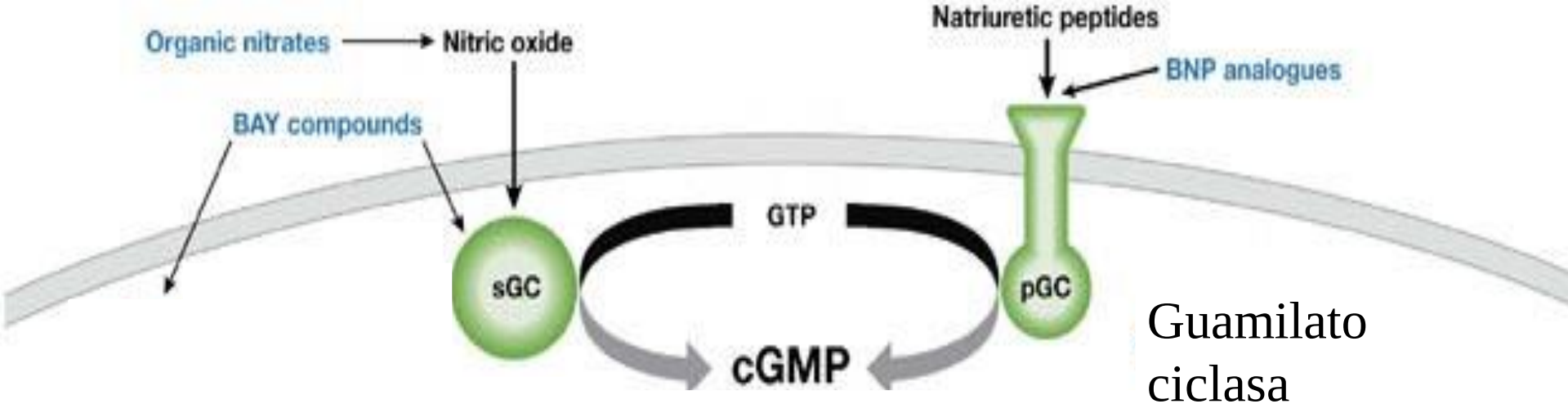


PARADIGMHF

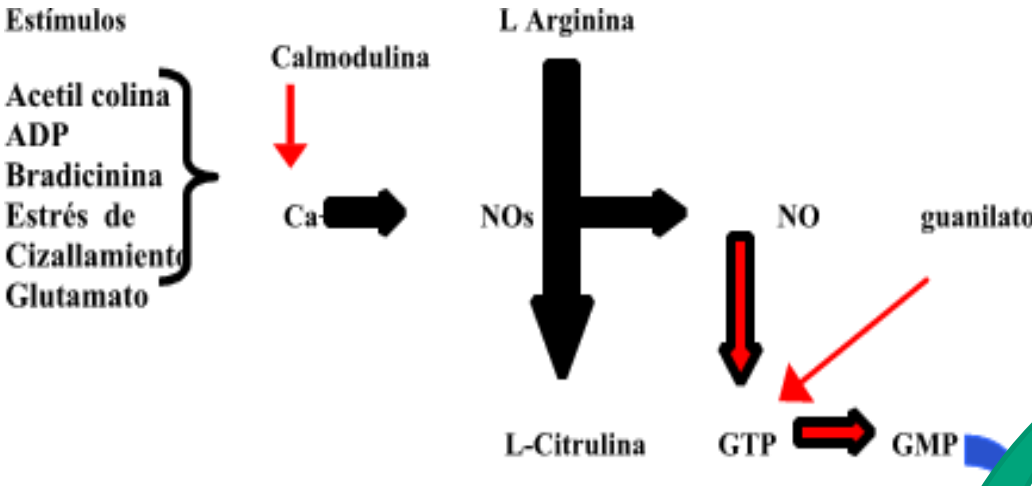

ANP
BNP
CNP
Natriuretic peptides
NO
membrane-bound
pGC
GTP
sGC
sGC stimulators
SOCRATES program
LEPHT trial
cytosolic
cGMP
cytosol
cGMP
5'GMP
PDE5
extracellular secretion
PDE5 inhibitors
RELAX-DHF trial

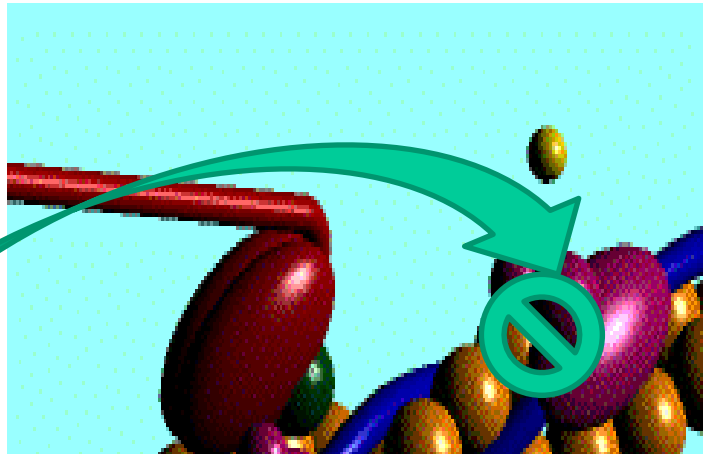



RELAXIN
NATURAL HERBAL SUPPLEMENT



Guamilato ciclasa Posforilada





VASODILATACIÓN

Reduce la concentración de Calcio citoplasmática

- Vericiguat is a novel sGC stimulator targeting to stimulate cGMP generation which is hampered in both forms of HF, HFrEF and HFpEF
- SOCRATES phase IIb program covers two parallel trials in CHF patients with reduced or preserved ejection fraction

1. **HFrEF: SOCRATES-REDUCED** phase IIb program:
    - First data planned to be presented at AHA, November, 2015
2. **HFpEF: SOCRATES-PRESERVED** phase IIb program:
    - First data planned to be presented at a scientific congress 1H 2016

HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; HFpEF: HF with preserved EF
sGC: soluble guanylate cyclase; CHF: chronic heart failure; EF: ejection fraction; cGMP: cyclic guanosine monophosphate; NO, nitric oxide; CHF: chronic heart failure

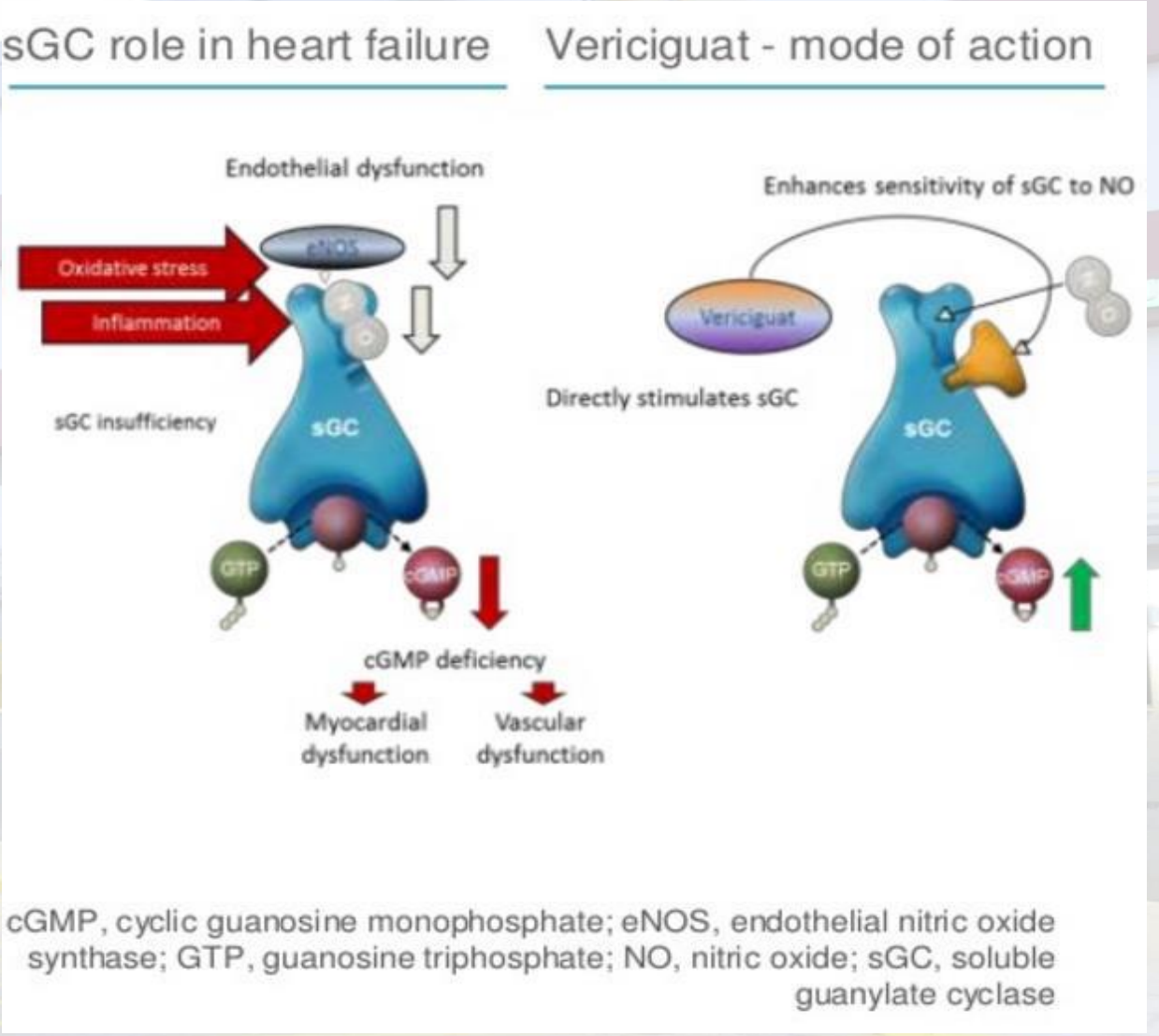
Vericiguat

Original Investigation

Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial

Mihai Gheorghiade, MD; Stephen J. Greene, MD; Javed Butler, MD, MPH, MBA; Gerasimos Filippatos, MD; Carolyn S. P. Lam, MBBS; Aldo P. Maggioni, MD; Piotr Ponikowski, MD; Sanjiv J. Shah, MD; Scott D. Solomon, MD; Elisabeth Kraigher-Krainer, MD; Eliana T. Samano, MD; Katharina Müller, DiplStat; Lothar Roessig, MD; Burkert Pieske, MD; for the SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators

Sensibilizador del oxido nitrico



cGMP, cyclic guanosine monophosphate; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; GTP, guanosine triphosphate; NO, nitric oxide; sGC, soluble guanylate cyclase

Patient Disposition

SOCRATES REDUCED

632 Patients Screened

176 Patients Excluded
- 137 did not meet eligibility criteria
- 33 withdrawal by patient
- 1 AE
- 1 Death
- 1 Lost to F/U
- 1 PI decision
- 2 protocol violations

456 Randomized

PBO	1.25 mg	2.5 mg	2.5 to 5 mg	2.5 to 10 mg
n=91	n=91	n=91	n=91	n=91

362 Completed Treatment

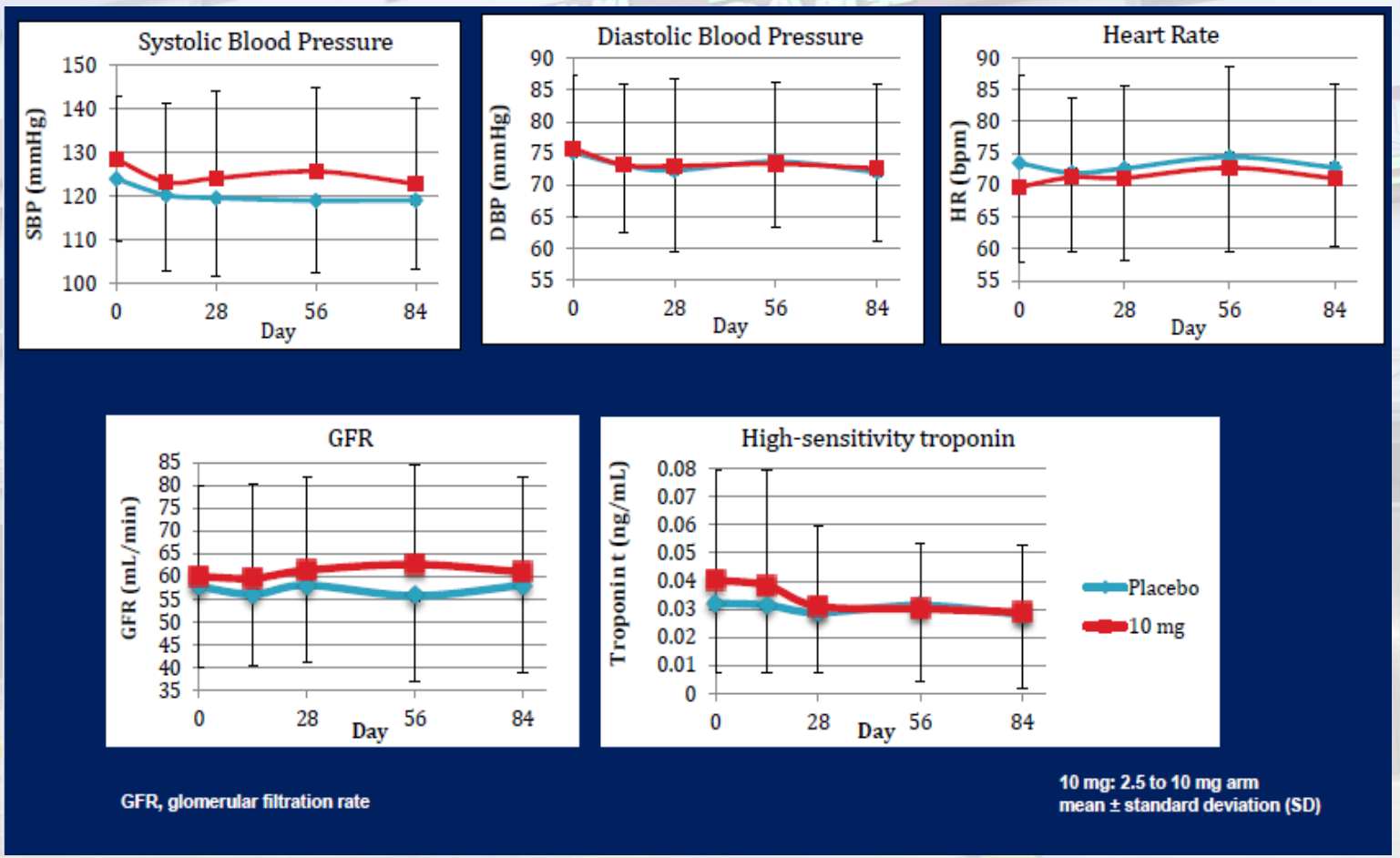
PBO	1.25 mg	2.5 mg	2.5 to 5 mg	2.5 to 10 mg
n=73	n=70	n=76	n=69	n=74

351 Per-Protocol Set

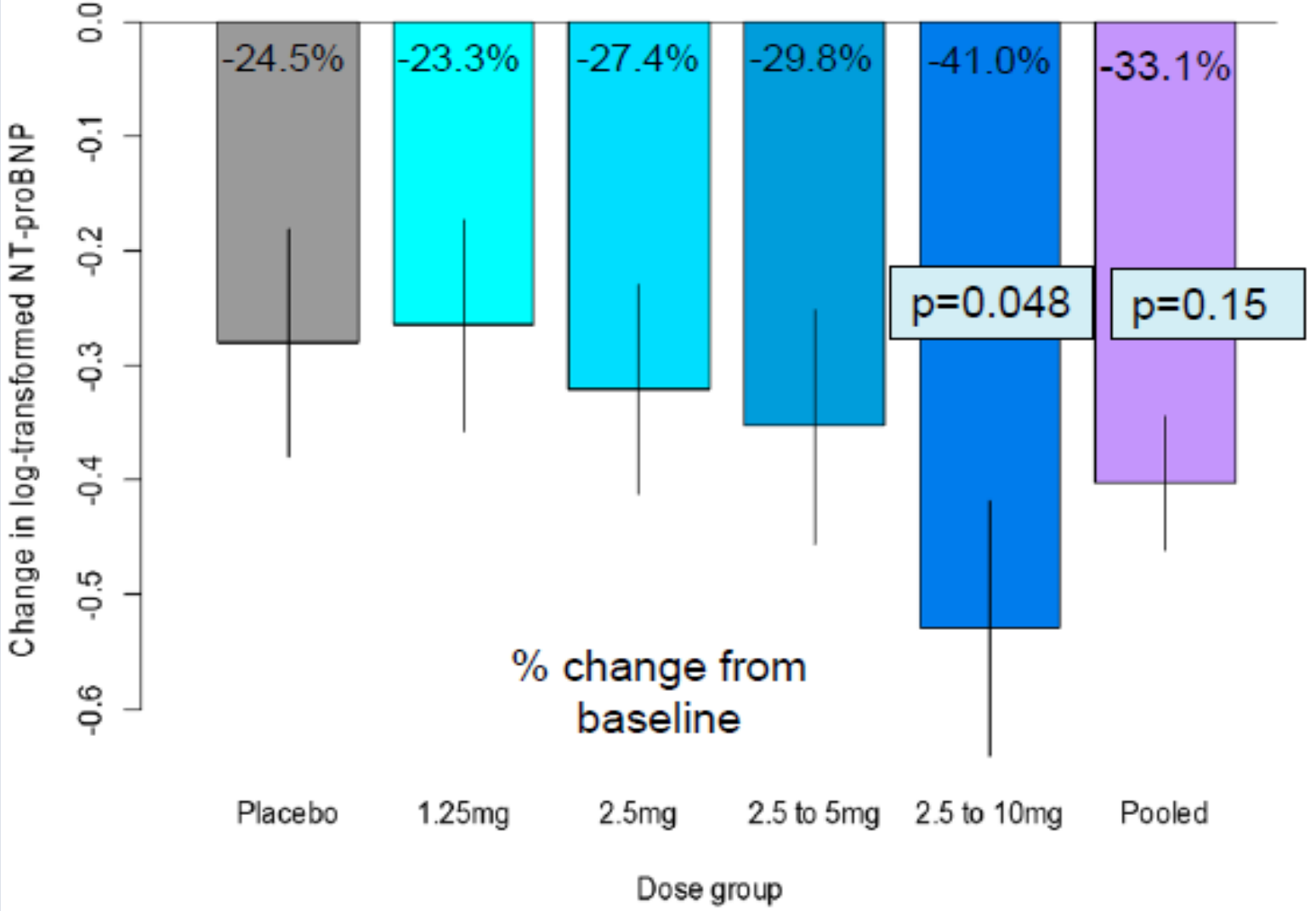
PBO	1.25 mg	2.5 mg	2.5 to 5 mg	2.5 to 10 mg
n=69	n=69	n=73	n=67	n=73

	Placebo N=92	1.25 mg N=91	2.5 mg N=91	2.5 to 5 mg N=91	2.5 to 10 mg N=91
Age (years, mean)	67	68	67	67	69
NT-proBNP (pg/mL, mean/median)	5692/ 4043	7096/ 3670	5243/ 2721	3404/ 2644	5869/ 2805
Hospitalization/IV diuretic for HF (%)	77/23	79/21	84/17	75/25	75/25
NYHA III,IV (%)	41	52	48	52	44
LVEF (%, mean)	28.6	29.5	29.2	31.5	29.3
Systolic blood pressure (mmHg,)	124	126	125	125	128
Atrial fibrillation (%)	33	35	33	33	35
CAD etiology (%)	55	51	63	46	51
Diabetes mellitus (%)	45	40	59	43	54
Chronic kidney disease (%)	41	39	45	41	39
Hypertension (%)	76	78	77	75	86

Sin otros cambios hemodinámicos significativos

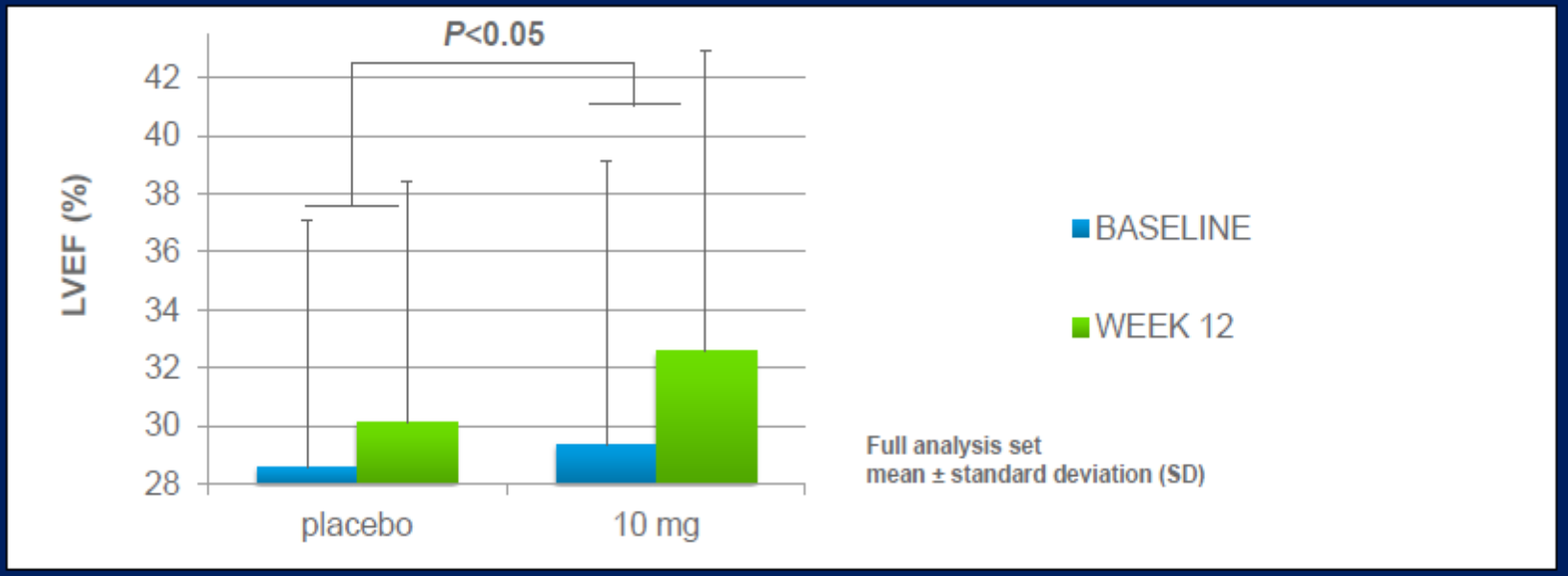


Change in NT-proBNP at 12 weeks (per protocol analysis)



Echocardiography: LVEF

SOCRATES REDUCED



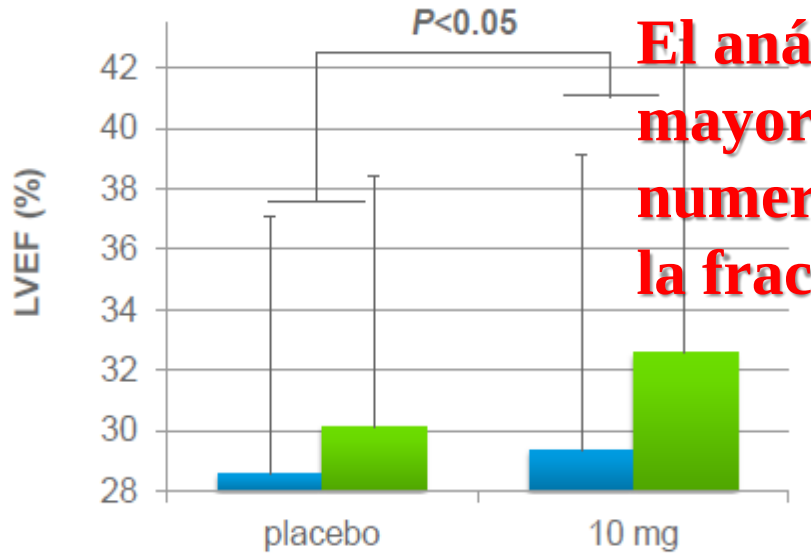
Parameter	Placebo		1.25 mg		2.5 mg		2.5 to 5 mg		2.5 to 10 mg	
	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12
LVEF (%)	28.6	+ 1.5	29.5	+ 2.8	29.2	+ 2.7	31.5	+ 2.1	29.3	+ 3.7
LVEDV (mL)	174	- 7	173	-6	174	-10	177	-17	161	-7
LVESV,(mL)	127	- 7	125	-9	126	-11	125	-15	120	-11

LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVESV: left ventricular end-systolic volume

mean values

Echocardiography: LVEF

SOCRATES REDUCED



El análisis final en el grupo de mayor dosis se asoció a menor numero de eventos y mejoría de la fracción de eyección a 12 meses

Parameter	Placebo		1.25 mg		2.5 mg		2.5 to 5 mg		2.5 to 10 mg	
	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12	Baseline	Change at wk 12
LVEF (%)	28.6	+ 1.5	29.5	+ 2.8	29.2	+ 2.7	31.5	+ 2.1	29.3	+ 3.7
LVEDV (mL)	174	- 7	173	-6	174	-10	177	-17	161	-7
LVESV,(mL)	127	- 7	125	-9	126	-11	125	-15	120	-11

LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVESV: left ventricular end-systolic volume

mean values

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar