

Editorial

Concentraciones plasmáticas de neprilisina: ¿un nuevo marcador pronóstico en la insuficiencia cardiaca?

Plasma Neprilysin Concentrations: A New Prognostic Marker in Heart Failure?

A. Mark Richards*

Christchurch Heart Institute, University of Otago, Christchurch, Nueva Zelanda, y Cardiovascular Research Institute, National University of Singapore, Singapur

La neprilisina, también denominada endopeptidasa neutra (NEP), endopeptidasa 24.11, CD10, encefalinasa o antígeno de leucemia linfoblástica aguda común (CALLA), es una metaloendopeptidasa unida a membrana (EC 3.4.24.11) que recientemente ha adquirido relevancia como diana de los tratamientos cardiovasculares. Entre los muchos sustratos de la NEP se encuentran múltiples péptidos vasoactivos, incluidos los péptidos natriuréticos cardiacos, que tienen un papel importante regulando la presión y el volumen sanguíneos en salud y enfermedad^{1,2}. En los años noventa, se combinó inhibidores de la NEP con el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), con la esperanza de añadir los beneficios que se esperaba obtener con el aumento de péptidos natriuréticos en plasma y tejidos a los efectos favorables demostrados de suprimir con los IECA la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Tras los prometedores resultados iniciales de los ensayos clínicos realizados en hipertensión e insuficiencia cardiaca, el desarrollo del fármaco se detuvo a causa de una incidencia inaceptable de edema angioneurótico^{3,4}. El renovado interés actual por la NEP refleja el éxito reciente de una nueva combinación, inhibición de la NEP junto con bloqueo de los receptores de tipo 1 de la angiotensina II. En el ensayo PARADIGM se evaluó el inhibidor de la NEP sacubitrilo combinado con el antagonista del receptor de la angiotensina II valsartán (LCZ696) en la insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida. El nuevo tratamiento aportó un efecto beneficioso significativo respecto a todos los objetivos clínicos importantes, y no se asoció a un exceso de efectos adversos mayores, sino que incluso causó menos insuficiencia renal e hiperpotasemia que el tratamiento basado en la evidencia y establecido con el IECA enalapril⁵. Los resultados apuntan a que esta estrategia constituye el mayor avance de la farmacoterapia de la insuficiencia cardiaca crónica en los últimos 20 años.

Además de su forma unida a membrana, ampliamente distribuida en los tejidos, la NEP existe también en una forma circulante no ligada que conserva actividad catalítica⁶. En el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Bayes-Genis et al^{7,8} amplían lo observado en trabajos previos y confirman sus observaciones iniciales de que las concentraciones plasmáticas de NEP tienen valor como biomarcador, puesto que aportan una información pronóstica independiente en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. La presencia de actividad de NEP en plasma está reconocida desde hace más de 20 años, y los estudios preliminares indicaron que la actividad de NEP podía estar alterada en la enfermedad cardiovascular⁶. Sin embargo, Bayes-Genis et al⁷ han descrito recientemente la relación entre las concentraciones plasmáticas de NEP y los resultados clínicos en la insuficiencia cardiaca en una cohorte de pacientes ambulatorios con más de 1.000 participantes (incluidos a lo largo de varios años) en una clínica multidisciplinaria de insuficiencia cardiaca. Las concentraciones de endopeptidasa neutra predijeron de manera independiente el objetivo combinado evaluado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca en un modelo multivariable completo con ajuste por edad, sexo, patología isquémica de la insuficiencia cardiaca, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clase funcional de la *New York Heart Association*, diabetes mellitus, hemoglobina, sodio sérico, filtrado glomerular estimado (FGe) y tratamiento (IECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II] y bloqueadores beta) y la inclusión del biomarcador de referencia prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

En el trabajo que ahora se presenta, se ha analizado un subgrupo de 797 pacientes de la cohorte original, centrándose en el rendimiento como biomarcador de la NEP en plasma en comparación con NT-proBNP. Con una muestra de casi 800 pacientes y 300 eventos del objetivo principal del estudio aparecidos a lo largo de varios años de seguimiento, la serie de datos tiene una potencia estadística adecuada para explorar las relaciones univariadas y multivariadas entre marcadores y resultados clínicos. Tanto la NEP como el NT-proBNP presentaron relación univariable con la edad y el ST2, y la NEP fue el marcador que mostró la asociación más intensa con la edad, mientras que el NT-proBNP tenía correlación más estrecha con el ST2. Sin embargo, de manera muy distinta de lo que ocurría con el NT-proBNP, la NEP en plasma no mostró una correlación con el FGe, la urea en sangre, el

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.002>

* Cardiac Department, Cardiovascular Research Institute, National University of Singapore, 1E Kent Ridge Road, NUHS Tower Block, Level 9, NUHCS, Singapore 119228, Singapur.

Department of Medicine, University of Otago, Christchurch, PO Box 4345, Christchurch Hospital, Riccarton Avenue, Christchurch 8014, Nueva Zelanda.

Correos electrónicos: mark.richards@cdbh.govt.nz, mdcarthu@nus.edu.sgFull English text available from: www.revespcardiol.org/en<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.09.009>

0300-8932/© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

índice de masa corporal, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o la troponina T cardiaca de alta sensibilidad. La endopeptidasa neutra, pero no el NT-proBNP, mantuvo un valor predictivo independiente tanto para el objetivo combinado como para la muerte por causa cardiovascular en un modelo que incorporaba las mismas variables que se mencionaban en el estudio anterior, con la adición de la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistólica y otros dos marcadores, el ST2 y la troponina T cardiaca, medida con un análisis de alta sensibilidad. Los análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) muestran escaso efecto de la adición secuencial del NT-proBNP y luego la NEP al modelo base de predicción clínica del objetivo combinado o muerte cardiovascular. Los autores comentan que tanto la NEP como el NT-proBNP tienen «buena calibración y discriminación y reclasificación similares con ambos biomarcadores neurohormonales, pero solo la NEP soluble mejoró la bondad de ajuste global»⁸.

¿Cómo debemos interpretar estos resultados y qué anuncian respecto al uso del NT-proBNP y la NEP como marcadores en el futuro? Los resultados son de gran interés, pero plantean muchas preguntas y requerirán una confirmación detallada. Por el momento, se limitan a observaciones realizadas en una única cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca, y el presente estudio se basa en un subgrupo de los pacientes incluidos en un artículo publicado con anterioridad^{7,8}. En primer lugar, ¿hay un cambio sistemático de las concentraciones plasmáticas de NEP en la insuficiencia cardiaca en comparación con un estado saludable? Los datos del presente artículo y del trabajo anterior de Bayes-Genis et al^{7,8} no abordan esta cuestión y la diferenciación de los niveles de los marcadores en salud respecto a los existentes en la enfermedad es uno de los aspectos fundamentales que se esperan de un biomarcador^{7,8}. Recientemente, Vodovar et al⁹ han descrito las concentraciones plasmáticas de NEP en pacientes que presentaban dificultad respiratoria. Las concentraciones plasmáticas de NEP máximas se produjeron en la insuficiencia cardiaca crónica y las más bajas, en la disnea no cardiaca, mientras que en la insuficiencia cardiaca aguda descompensada los valores fueron intermedios. Esto difiere de lo observado con el péptido natriurético tipo B/NT-proBNP, que presenta la elevación más extrema en la insuficiencia cardiaca aguda descompensada. Además, aunque diferían de manera significativa, los grupos mostraron una diferencia de los valores de NEP entre los grupos muy inferior a la observada con el NT-proBNP en comparaciones análogas. Vodovar et al⁹ observaron además ausencia de relación entre la concentración de NEP y la actividad de NEP. En vez de ello, identificaron una notable relación inversa entre la actividad de NEP y las concentraciones de péptido natriurético tipo B y aportaron nuevas evidencias obtenidas *in vitro* que indicaban que los valores de péptido natriurético tipo B superiores a aproximadamente 1.000 pg/ml inhiben enérgicamente la actividad de la NEP. Así pues, existe una importante laguna en el conocimiento e incertidumbre respecto a: a) cómo se alteran las concentraciones de NEP entre la salud y la enfermedad, y b) la importancia relativa de la concentración frente a la actividad de la NEP.

Es de destacar que la NEP y el NT-proBNP no presentaban correlación alguna en el conjunto de la muestra ($r = 0,01$; $p = 0,68$). Esta discrepancia resulta confusa, dada la capacidad pronóstica incontrovertible del NT-proBNP, respaldada durante décadas por estudios de múltiples cohortes en contextos clínicos diversos¹⁰. Si ambos marcadores tienen un claro valor pronóstico, resulta difícil comprender por qué no se observa entre ellos al menos una correlación débil. Esto puede explicarse en parte por la falta de determinaciones fiables del test de NEP < 250 pg/ml, que hace que más del 12% de estos valores se encuentren en una distribución plana o falsamente «aplastada» en la parte de valores bajos. Esto puede limitar el espectro visible de valores de NEP e impedir la observación de una correlación entre NT-proBNP y NEP. La

resolución de este problema deberá esperar a que se desarrollen tests de NEP más sensibles, con un espectro de mediciones fiables más amplio.

Los autores señalan que, como consecuencia de su papel biológico clave en muchas vías importantes, la NEP podría constituir el mejor indicador de la activación neurohormonal global. Sin embargo, la ausencia de correlación con el NT-proBNP, el ST2 y la troponina T cardiaca de alta sensibilidad va en contra de este concepto. Se sabe desde hace tiempo que, en la insuficiencia cardiaca descompensada, el NT-proBNP y otros péptidos natriuréticos aumentan en paralelo con la activación simultánea del sistema simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, según indican las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, renina, angiotensina II y aldosterona. Además, la endotelina 1 y la angiotensina II interactúan con la expresión del péptido natriurético para elevar la concentración plasmática de péptido natriurético cualquiera sea la presión intracardiaca¹¹. Así pues, la elevación del NT-proBNP indica claramente una activación neurohormonal generalizada en la insuficiencia cardiaca. Por el momento no se dispone de datos de este tipo respecto a las concentraciones plasmáticas de NEP.

¿Qué solidez tienen las comparaciones de NEP y NT-proBNP que se presentan en este artículo? Es interesante señalar que en el artículo original los resultados tabulados para la regresión de Cox multivariable respecto al riesgo del objetivo combinado principal y respecto a la muerte por causa cardiovascular incluyen tanto la NEP como el NT-proBNP, junto con las variables edad, sexo, etiología isquémica de la insuficiencia cardiaca, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, *New York Heart Association*, FGe, diabetes mellitus, tratamiento con IECA o ARA-II, tratamiento con bloqueadores beta, sodio y hemoglobina. Tanto la NEP como el NT-proBNP presentaron un valor predictivo fuerte e independiente para ambos objetivos. Sin embargo, los valores de *hazard ratio* (HR) fueron mayores (y los valores de *p* asociados, más significativos) por cambio de desviación estándar con el NT-proBNP (para muerte cardiovascular y reingreso por insuficiencia cardiaca, HR = 1,32; $p < 0,001$; para la muerte cardiovascular, HR = 1,43; $p < 0,001$) en comparación con la NEP (para muerte cardiovascular y reingreso por insuficiencia cardiaca, HR = 1,18; $p = 0,001$; para muerte cardiovascular, HR = 1,18; $p = 0,006$). En cambio, en el artículo actual, tras añadir al mismo modelo multivariable el ST2 y la troponina T cardiaca de alta sensibilidad (junto con la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistólica), se indica que la NEP sigue siendo significativa, mientras que el NT-proBNP no lo es. Sin embargo, los modelos de las tablas (véanse las tablas 2 y 3 en Bayes-Genis et al⁸) no incluyen simultáneamente la NEP y el NT-proBNP y los valores de *p* «significativos» atribuidos a la NEP son débiles para ambos objetivos ($p = 0,03$ y $p = 0,04$ para el objetivo combinado y el de muerte cardiovascular respectivamente). ¿Se presentan los datos así porque ambos marcadores «caen» del modelo al incluirlos los dos? Es de destacar que muchos componentes del modelo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FGe, índice de masa corporal, troponina T cardiaca de alta sensibilidad) presentan cierto grado de correlación directa o inversa con el NT-proBNP, pero no con la NEP. Cuando un modelo está intensamente poblado de variables correlacionadas, los caprichos del azar pueden eliminar fácilmente la significación estadística de una u otra variable sin que ello sea necesariamente una observación fiable (es decir, uniforme) ni refleje trascendencia biológica. Los resultados deberán confirmarse en otras series de datos independientes.

En resumen, la asociación descrita de las concentraciones plasmáticas de NEP con los resultados en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica es interesante. Las observaciones realizadas requieren una confirmación sólida. Será necesario establecer la respuesta dinámica de la NEP plasmática a los

estímulos fisiológicos y fisiopatológicos en salud y enfermedad y explorar en más profundidad la relación de la NEP plasmática con los indicadores neurohormonales demostrados. Será preciso esclarecer la relación entre las concentraciones y la actividad de la NEP y su posible alteración en estados patológicos y como consecuencia del tratamiento farmacológico. Tampoco se conoce si son o no relevantes las concentraciones basales y la actividad de NEP en relación con la respuesta clínica a los fármacos inhibidores de la NEP. Con la llegada de una nueva opción terapéutica en la insuficiencia cardiaca, que incorpora la inhibición de este catalizador clave, podemos estar seguros de que en los próximos años aparecerá gran cantidad de estudios originales informativos respecto a la NEP.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Skidgel RA, Erdos EG. Angiotensin converting enzyme (ACE) and neprilysin hydrolyse neuropeptides: a brief history, the beginning and follow-ups to early studies. *Peptides*. 2004;25:521-5.
2. Turner AJ, Isaac RE, Coates D. The neprilysin (NEP) family of zinc metalloendopeptidases: genomics and function. *Bio Essays*. 2001;23:261-9.
3. McClean DR, Ikram H, Garlick AH, Richards AM, Nicholls MG, Crozier IG. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of Omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:479-86.
4. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al; for the OVERTURE Study group. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106:920.
5. McMurray JJ, Packer M, Ashkay SD, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
6. Yandle TG, Richards AM, Smith MW, Charles C, Livesey JH, Espiner EA. Assay of endopeptidase-24.11 (EC3.4.24.11) activity in human plasma. Application to in vivo studies of endopeptidase inhibitors. *Clin Chem*. 1992;38:1785-91.
7. Bayes-Genis A, Barallat J, Galán A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, et al. Souble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:657-65.
8. Bayes-Genis A, Barallat J, Galán A, de Antonio M, Domingo Mar, Zamora E, et al. Estrategia multimarcador para estratificar el pronóstico en insuficiencia cardiaca. Valor de los marcadores neurohumorales: neprilisin frente a NT-proBNP. *Rev Esp Cardiol*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.002>
9. Vodovar N, Seronde MF, Laribi S, Gayat E, Lassus J, Jnauzzi JL, et al; GREAT network. Elevated plasma B-type natriuretic peptide concentrations directly inhibit circulating neprilysin activity in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3:629-36.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:147-239.
11. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Frampton CM, Nicholls MG, Richards AM. Combined inhibition of angiotensin II and endothelin suppresses the brain natriuretic peptide response to developing heart failure. *Clin Sci*. 2004;106:569-76.