

Archivos de Cardiología de México

Volumen **73** Suplemento **1** Abril-Junio **2003**
Volume *73* Supplement *1* April-June *2003*

Artículo:

De la investigación básica a los resultados clínicos. Estudios OVERTURE, ENABLE y RENEWAL

Derechos reservados, Copyright © 2003
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

De la investigación básica a los resultados clínicos. Estudios OVERTURE, ENABLE y RENEWAL

Gustavo Pastelín Hernández,* Leonardo del Valle Mondragón,* Fermín Alejandro Tenorio López*

Resumen

Se analizan desde el punto de vista farmacológico, los resultados de tres estudios clínicos en pacientes de insuficiencia cardiaca: los estudios OVERTURE, ENABLE y RENEWAL. En el primero de ellos se estudia la acción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que al mismo tiempo inhibe a la endopeptidasa neutra. En el segundo, se estudia un bloqueante de receptores celulares para endotelina y en el tercero un aceptor sintético del factor de necrosis tumoral alfa. En el estudio OVERTURE se confirma la acción benéfica de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina en los pacientes con insuficiencia cardiaca, sin que la inhibición simultánea de la endopeptidasa neutra agregue un mayor efecto. Los dos estudios restantes hubieron de suspenderse por su mayor incidencia de efectos adversos en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Los fármacos utilizados en los estudios OVERTURE, ENABLE Y RENEWAL, constituyen relevantes esfuerzos de diseño molecular, que sin duda se proyectarán al futuro del abordaje terapéutico de la insuficiencia cardiaca. Igualmente, es conveniente señalar que en el diseño de estudios clínicos en los que se abordan los sistemas de señalización celular, existen múltiples avenidas que garantizan la operatividad de funciones naturales o patológicas.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. Angiotensina-II. Endotelina. Factor de necrosis tumoral.
Key words: Cardiac failure. Angiotensin-II. Endothelin. Tumoral necrosis factor.

Introducción

La interrupción de tres estudios de terapia farmacológica de la insuficiencia cardíaca, que llevan el título acrónico de

Summary

FROM BASIC RESEARCH TO CLINICAL RESULTS.
OVERTURE, ENABLE, AND RENEWAL STUDIES

The results of three clinical studies (OVERTURE, ENABLE and RENEWAL), in patients with cardiac failure, are analyzed from a pharmacological point of view. In the first one of these, the action of an Angiotensin Converting Enzyme inhibitor, that at the same time inhibits the neutral endopeptidase, is studied. In the second, a blockade for endothelin cellular receptors is studied and, in the third, a synthetic acceptor of the α -Tumoral Necrosis Factor is taken into account. In the OVERTURE study, the benefic action of the inhibition of the Angiotensin Converting Enzyme in patients suffering from cardiac failure is confirmed, without a major effect from the neutral endopeptidase derived from its simultaneous inhibition. The other two studies were suspended because of the major side effects. The drugs used in OVERTURE, ENABLE and RENEWAL studies are relevant efforts of molecular design that, without any question, will project into the future of the therapeutic approach of cardiac failure. It is convenient to point out that in the task of designing clinical studies considering cellular signaling systems, there are other venues warranting their use in pathological or natural functions.

OVERTURE, ENABLE y RENEWAL, ha dado un nuevo impulso a la idea de que la investigación en ciencias básicas es incongruente con la investigación clínica. Ha generado también, un

* Departamento de Farmacología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia:

Gustavo Pastelín. Departamento de Formacología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.). Correo electrónico: Gpastelin@aol.com

cierto escepticismo hacia la programación de estudios sustentados en los avances recientes de la biología molecular.

A lo largo de este artículo se abordarán los siguientes puntos: la definición de los respectivos acrónimos con las razones de la interrupción de los mismos, las hipótesis de trabajo correspondientes, los sistemas de señalización celular en que intervienen los fármacos estudiados y la enseñanza tanto experimental como clínica que se ha obtenido de esta experiencia. Este ejercicio tiene como propósito hacer énfasis en la armonía con que se enlazan las ciencias básicas y clínicas y plantear algunas explicaciones que pueden alejar la impresión de falta de congruencia entre estas disciplinas médicas.

Los acrónimos

Un acrónimo es una palabra formada por las letras o las sílabas iniciales de las sucesivas palabras que integran una proposición o enunciado, que expresa una idea. De esta manera:

OVERTURE, es el acrónimo de **Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events**.

ENABLE, es el acrónimo de **Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering cardiac Events**.

RENEWAL, es el acrónimo de **Randomized EtaNErcept Worldwide evALuation**.

OVERTURE

Este programa de investigación clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca,¹ ha sido diseñado bajo la hipótesis de que la inhibición combinada de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la de la endopeptidasa neutra (EPN), pudiese ser más eficaz en la reducción de la mortalidad y la frecuencia de hospitalización de este tipo de pacientes, que la sola inhibición de la ECA.^{2,3} Dicha hipótesis fue desarrollada con base en resultados experimentales, en donde se demostró que la sustancia llamada omapatrilat, que bloquea simultáneamente a la ECA y a la EPN, produjo en animales con insuficiencia cardiaca experimental, efectos superiores a los correspondientes a la sola inhibición de la ECA.

La EPN es una enzima inactivadora de péptidos que favorecen la función cardiaca. Estos péptidos son, principalmente, el péptido natriurético auricular y el péptido B, cuya síntesis es estimulada por la distensión auricular y el aumento del volumen ventricular, respectivamente. También se sintetiza un péptido endotelial llamado pépti-

do C que es estimulado por fuerzas endovasculares como el rozamiento. La inhibición de la enzima EPN por omapatrilat, produce en consecuencia un aumento en las concentraciones plasmáticas de los péptidos mencionados. Dichos péptidos, a su vez, estimulan receptores celulares específicos (tipos A y B) que da lugar a útiles efectos hemodinámicos resultantes de la vasodilatación.

Estudios clínicos preliminares en pacientes con hipertensión arterial demostraron un efecto benéfico de omapatrilat superior al de la sola inhibición de la ECA y fundamentaron la suposición de que también sería superior en la insuficiencia cardiaca. Por esta razón, se llevó a cabo un ensayo clínico internacional (704 instituciones, 42 países) en el que compararon las cualidades de omapatrilat con las de enalapril, en 5,770 pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca. De 2,886 pacientes tratados con omapatrilat, 914, fallecieron o fueron hospitalizados en estado que requirió tratamiento intravenoso; de 2,884 pacientes tratados con enalapril, 973 fallecieron o requirieron ser hospitalizados. Estos resultados demuestran que omapatrilat es eficaz en este tipo de pacientes, pero no demostró mayor eficacia que enalapril. Al no detectarse una diferencia significativa entre ambos compuestos, este interesante estudio ha sido dado por terminado, confirmando una parte de la hipótesis de no-inferioridad de omapatrilat con respecto a enalapril. Los autores relatan que permanecen todavía, una serie de datos por analizar, que pueden arrojar resultados adicionales acerca de omapatrilat y su muy interesante doble acción inhibitoria de enzimas.

ENABLE

Este programa de investigación clínica se refiere al ensayo de un fármaco llamado Bosentan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Bosentan es producto de la moderna química de síntesis, diseñado para bloquear los receptores tipo A y B (ETA y ETB), para endotelina-1, (ET-1). Estos receptores se encuentran en el corazón y en los vasos, así como en muy diversos tejidos del organismo. ET-1 produce contracción vascular, mediante la estimulación de los receptores ETA. A través de dichos receptores, estimula igualmente, la proliferación celular en el músculo liso vascular y en el miocardio, con remodelación orgánica; induce estimulación neuronal simpática con liberación de noradrenalina y ele-

va las concentraciones plasmáticas de angiotensina-II(A-II). Mediante la estimulación de los receptores ETB, la endotelina induce la liberación de óxido nítrico (ON) y de eicosanoides, lo que da lugar a vasodilatación.

En los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, se encuentran elevados los niveles plasmáticos de ET-1 y la densidad membranal de receptores ET-B se encuentra reducida. La elevada concentración de ET-1 y la menor expresión de receptores ET-B, dan lugar a acciones sobre el miocardio y sobre los tejidos renales que se han considerado adversos para la evolución de la insuficiencia cardiaca. En investigaciones llevadas a cabo en animales de laboratorio, el bloqueo con bosentan, de los receptores para endotelina, ha modificado en forma favorable la evolución de la insuficiencia cardiaca. Con esta evidencia, se formuló la hipótesis de la posible utilidad de bosentan y de otros bloqueantes de ET-1, en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca.⁴ En el estudio ENABLE, se incluyeron 1,613 pacientes con insuficiencia cardiaca grave, con una fracción de ejecución cardiaca menor al 35%, en clases IIIb o IV de acuerdo con la estratificación de la New York Heart Association. En distribución al azar, una parte de este grupo de pacientes recibió tratamiento con bosentan (500 mg dos veces al día) y la otra parte recibió placebo agregado al tratamiento convencional. El estudio se desarrolló con una duración de 18 meses y se estableció un objetivo primario del análisis de la mortalidad por insuficiencia cardiaca y la frecuencia de internamientos hospitalarios. Los resultados mostraron una tendencia al deterioro de la función cardiaca y de retención de líquidos, durante las primeras etapas de tratamiento con bosentan, aunque después de un cierto tiempo mostraron mejoría. Corrigieron la dosificación de bosentan en el curso del estudio, reduciendo la dosis a 125 mg dos veces al día. La observación de deterioro de la función cardiaca y de retención líquida se observó nuevamente. Estos efectos adversos, orillaron a la suspensión del estudio en el año 2000. Dieron también lugar a la interrogante de la posible utilidad de bosentan administrado a dosis todavía menores.

RENEWAL

El estudio RENEWAL es acrónimo de Randomized EtaNEcept Worldwide evALuation, al mismo tiempo que comprende a dos subestudios realizados con el fármaco Etanercept, que son

los estudios RENAISSANCE y RECOVER. La substancia etanercept, objeto de estos estudios, es un producto de la elevada tecnología de producción de fármacos por recombinación, es decir, la fusión de dos moléculas de ligandos.⁵ Así, se ha logrado la síntesis de una forma de receptor para el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Al formarse el complejo agonista-receptor (TNF- α -etanercept), el primero queda inactivado e imposibilitado de actuar sobre su receptor natural.

El factor de necrosis tumoral-alfa, es una citotoxina, del grupo de las citocinas, como las interleucinas, los interferones, los factores de estimulación de colonias celulares (CSF) y las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1). Las citocinas, se producen por las células endoteliales, los linfocitos T, los monocitos y los macrófagos, y participan en procesos inflamatorios e inmunológicos. También se producen ante estímulos como los incrementos de precarga, por presión y/o por volumen en el miocardio. El TNF- α , ejerce un efecto inotrópico negativo sobre el miocardio, aumenta el catabolismo proteico y el estrés oxidativo; produce disfunción endotelial, activación neurohormonal y apoptosis en diversas células. En el corazón induce hipertrofia y dilatación, por lo que reduce la función de bomba del corazón.^{6,7} En pacientes con insuficiencia cardiaca y con caquexia, los niveles plasmáticos de TNF- α se encuentran elevados, así como la densidad de los receptores celulares específicos (TNF-R1 y TNF-R2).

Estudios clínicos preliminares, la administración de etanercept mejoró la sintomatología de los pacientes con insuficiencia cardíaca, así como su tolerancia al ejercicio. Estos resultados, alentaron el desarrollo del amplio programa de estudio que conformó los proyectos RENAISSANCE y RECOVER. Desafortunadamente, dichos resultados no se corroboraron con la administración crónica de etanercept, lo que dio lugar a la suspensión del programa.

A la luz de la biología molecular, todos los sistemas abordados farmacológicamente en los estudios clínicos señalados, cuentan con múltiples vías de regulación, de asociación con otros sistemas y de seguridad de función, que hacen muy difícil reprimir por completo su papel fisiológico o fisiopatológico. Particularmente complicados son los sistemas de señalización intracelular. Una elevación de cargas hemodinámicas al miocardio pone de inmediato en operación un

conjunto de señales celulares que comienzan por el estímulo de canales iónicos sarcolemales sensibles al estiramiento. La respuesta inmediata, en cuestión de milisegundos, además de un flujo de corrientes iónicas de entrada a la célula, es la activación de señales codificadoras que dan lugar a la síntesis de angiotensina y de endotelina, por señalar dos de los sistemas abordados en los estudios OVERTURE y ENABLE. Y así, en el curso del tiempo, en minutos, aparecen procesos de señalización, por ejemplo, la señalización de los mensajes enviados por la acción de la angiotensina-II (A-II) y de la endotelina (E) a través de la activación de receptores específicos como los AT-1 y los ETA, respectivamente. En este paso de señalización tienen lugar otros procesos muy variados como la liberación intracelular de creatin fosfocinasa (PKC), liberación de fosfato orgánico (P) y presencia de hidrogeniones. Unos minutos después, sobreviene un proceso de decodificación, que entre otras consecuencias fisiológicas da lugar a un efecto inotrópico positivo. En el curso de las horas siguientes, se presenta una reacción celular adaptativa con liberación de factores como el atrial natriurético, el de crecimiento, y varios factores de transcripción. En el curso de semanas, ocurren cambios de expresión génica, con expresión de fenómenos de hipertrofia miocárdica y apoptosis. Aquí aparece la función de bombeo cardíaco alterado, que acompaña a la insuficiencia cardiaca.

Si solamente existiera la respuesta al estiramiento mediada por A-II y por E, tal vez sería posible actuar mediante el bloqueo de los correspondientes receptores celulares. Sin embargo, la sobrecarga del corazón despierta otros caminos de señalización como el de las catecolaminas que convergen sobre los factores de transcripción y los de expresión génica que operan también sobre el miocardio y conducen a la insuficiencia cardiaca.

En relación con el estudio RENEWAL, en el que se pretendía anular la participación del factor de necrosis tumoral y la inducción de apoptosis en el miocardio, es conveniente recordar que este factor, es solamente uno de los 6 diversos factores conocidos como "Factores de Muerte" que se liberan ante la sobrecarga hemodinámica del corazón y que a través de diversos receptores y avenidas de señalización conducen a la aceleración del proceso apoptótico.

En conclusión, se debe resaltar el hecho de que los fármacos utilizados en los estudios OVERTURE, ENABLE y RENEWAL constituyen relevantes esfuerzos de diseño molecular, que sin duda se proyectarán al futuro del abordaje terapéutico de la insuficiencia cardíaca. Igualmente, es conveniente señalar que en el diseño de estudios clínicos en los que se abordan los sistemas de señalización celular, existen múltiples avenidas que garantizan la operatividad de funciones naturales o patológicas,

Referencias

1. PACKER M, CALIFF RM, KONSTAM MA, KRUM H, McMURRAY JJ, ROULEAU J-L, WEDBERG K: *Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events*. Circulation 2002; 106: 920-926.
2. CORTI R, BURNETT J, ROULEAU J: *Vasopeptidase inhibitors. A new therapeutic concept in cardiovascular disease?* Circulation 2001; 104: 1856-1862.
3. ROULEAU J, PFEFFER M, STEWARD D: *Comparison of the vasopeptidase inhibitor omapatrilat and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure. IMPRESS randomized trial*. Lancet 2000; 4: 85-92.
4. HURLIMANN D, ENSELEIT F, RODRIGUEZ H: *Endothelin antagonists and heart failure*. Curr Hypertens Rep 2002; 4: 85-92.
5. TAMARGO J, DELPON E: *Futuro del tratamiento farmacológico de las enfermedades cardiovasculares*. En: Bayés de Luna A, López-Sendón J, Attie F, Alegría Esquerre E: *Cardiología clínica*. Barcelona. Masson 2003, pp 861-882.
6. FELDMAN A, COMBES A, WAGNER D: *The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure*. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 537-544.
7. HERRERA E, HERRERA J, RODRÍGUEZ H: *Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardíaca*. Rev Esp Cardiol 2002; 55: 61-66.