



3. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON EL FÁRMACO LCZ696 EN RATAS ZSF-1, UN NUEVO MODELO ANIMAL DE INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA

Sandra Moraña Fernández¹, Sandra Feijóo Bandín², Laura Anido Varela², Xocas Vázquez Abuín⁶, Alana Aragón Herrera², Manuel Campos Toimil³, Estefanía Tarazón⁴, Manuel Portolés⁴, Esther Roselló Lletí⁴, Alexandre Rodrigues⁵, Alexandre Gonçalves⁵, Juliana Morais⁵, Inês N. Alves⁵, José Ramón González Juanatey², Inês Falção Pires⁵ y Francisca Lago²

¹Unidad de Investigación en Cardiología Celular y Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas y Xerencia de Xestión Integrada de Santiago XXIS/SERGAS; Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas CiMUS, USC., Santiago de Compostela (A Coruña), España, ²Unidad de Investigación en Cardiología Celular y Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas y Xerencia de Xestión Integrada de Santiago XXIS/SERGAS; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares CIBERCV, ISCIII, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ³Grupo de Farmacología de las Enfermedades Crónicas CD Pharma, Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, ⁴Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Valencia, España, ⁵UnIC@RISE, Department of Surgery and Physiology, Faculty of Medicine, Cardiovascular Research and Development Centre, University of Porto, Oporto, Portugal y ⁶Departamento de Cardiología Traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Resumen

Introducción y objetivos: El ensayo clínico PARADIGM-HF (Comparación prospectiva del inhibidor del receptor de angiotensina [RA] y de neprilisina con un iECA [inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina] para determinar el impacto en la mortalidad y morbilidad global en el ensayo de insuficiencia cardiaca [IC]) demostró que el inhibidor dual de la neprilisina y del RA tipo 1, disminuye de manera significativa la mortalidad cardiovascular y la hospitalización de en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFER) en comparación con el tratamiento con iECA. El LCZ696 se ha incorporado a las guías de práctica clínica como fármaco de primera elección para el tratamiento de la ICFER; sin embargo, su impacto en el tratamiento de la IC con fracción de eyección conservada (ICFEc) todavía presenta muchas incógnitas. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los efectos del tratamiento con LCZ696 de un modelo animal de ICFEp.

Métodos: Se trataron ratas macho adultas ZSF-1 obesas con 68 mg/kg/día de LCZ696 vía oral durante 8 semanas. Durante el tratamiento, se evaluó la evolución de la tolerancia a la glucosa (TG), la resistencia a la insulina (RI) y la tolerancia al ejercicio (TE) de los animales, y se analizaron así mismo otros parámetros metabólicos. Tras su sacrificio, se evaluaron parámetros morfométricos y bioquímicos en suero.

Resultados: Durante el tratamiento se observó una mejor TG y menor RI de los animales tratados con LCZ696 en comparación con el grupo control, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El tratamiento con LCZ696 no modificó la TE, la ingesta de comida y bebida, ni la cantidad de orina y heces producidas por día. Por otra parte, los estudios *ex vivo* mostraron una disminución significativa del peso del corazón, hígado, bazo y de la grasa visceral en el grupo tratado con LCZ696 vs control. Además, el tratamiento con LCZ696 disminuyó de manera significativa los niveles de colesterol total y sodio en suero en comparación con el grupo no tratado.

Conclusiones: En conclusión, el tratamiento con LCZ696 de ratas ZSF-1, las cuales presentan ICfEc, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y síndrome metabólico, reduce significativamente el acúmulo de grasa visceral y los niveles circulantes de colesterol. Nuestros resultados apuntan así mismo a una reducción de la hipertrofia cardíaca y la esteatosis hepática inducida por el tratamiento de LCZ696 en estos animales.