

Farmacología cardiovascular

De la molécula al paciente



Bases biológicas y targets en la terapéutica cardiovascular



Director Ernesto Miguel Ylarri

Ernesto Miguel Ylarri

Farmacología Cardiovascular

De la molécula al paciente

Bases biológicas y *targets*
en la terapéutica cardiovascular



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

Farmacología cardiovascular: de la molécula al paciente. Bases biológicas y targets en la terapéutica cardiovascular / Ernesto Miguel Ylarri... [et al.]; dirigido por Ernesto Miguel Ylarri.- 1a ed .-

Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sciens, 2015.

144 p.; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-3973-09-3

1. Medicina. 2. Cardiología. 3. Farmacología. I. Ylarri, Ernesto Miguel II. Ylarri, Ernesto Miguel, dir.

CDD 615.1

PRIMERA EDICIÓN
DICIEMBRE DE 2015

IMPRESO EN ARGENTINA

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

ISBN 978-987-3973-09-3

© 2015, Editorial Sciens S.R.L. ®
Franklin Roosevelt 3917, 1° "K", CABA
Tel/Fax: (5411) 45439365
www.sciens.com.ar
info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

A mi esposa Silvia, a quien nunca podré pagar
su acompañamiento, estímulo, paciencia y cariño.

A mis hijos, Pablo, Pedro, Juan, Patricio, María,
Julián, Mariano, Fernando y Álvaro
a quien pido disculpas por todo el tiempo que les he robado.
A Bautista, Mateo e Isabella, nuestra debilidad de abuelos.

Agradezco al Laboratorio Roemmers
por ayudar a difundir este material

Índice

Autores	11
Prólogo.....	12
Presentación de la obra	14
 Capítulo 1 - Ernesto Miguel Ylarri	
Aspectos básicos del mecanismo de acción de fármacos	17
Concepto de receptor	17
Tipos y localización de receptores	19
Receptores tipo 1	19
Receptores tipo 2	19
Receptores tipo 3	21
Receptores tipo 4	22
Receptores que actúan sobre moléculas de transporte	22
Interacción droga-receptor	23
Determinantes de la acción droga-receptor (o de sus efectos)	25
Algunas definiciones cuantitativas	26
 Capítulo 2 - Ernesto Miguel Ylarri	
Señalización intracelular e interrelación de sistemas homeostáticos en patología cardiovascular	31
Sistema renina angiotensina aldosterona	32
Anatomía del SRAA	32
Receptores de angiotensina	34
Características de los receptores y transducción de señales	36
SRAA e inflamación	37
Mecanismos locales del SRAA	37
Endotelina	38
Receptores de endotelina	38
Características de los receptores y transducción de señales	39
Sistema nervioso simpático	40
Anatomía del SNS	40
Receptores simpáticos y transducción de señales	42
Espectro del desbalance autonómico	43
La fibrosis como ejemplo de participación de múltiples sistemas alterados	44
Conclusiones	46
 Capítulo 3 - Carol Kotliar	
Hipertensión arterial: perspectivas fisiopatológicas para el manejo terapéutico	49
¿Puede ser útil individualizar los mecanismos fisiopatológicos para el manejo de la hipertensión arterial?	49
¿Presión arterial periférica o presión arterial central?	50
Mecanismos de hipertensión arterial y tratamiento	51

Patrones hemodinámicos predominantes en la práctica clínica	51
Hipertensos hiperdinámicos	52
Hipertensos hipodinámicos	52
El hipertenso es un individuo "inflamado"	53
¿Cuál es la relación entre SRAA y activación inmunoinflamatoria?	53
Relación entre linfocitos T, SRAA y aspectos mecanicistas de la aterosclerosis renal	54
¿Existe una fisiopatología común a la aterosclerosis y la hipertensión?	54
Características inflamatorias de la aterosclerosis en el hipertenso	55
Mecanismos hemodinámicos como respuesta autorreguladora	55
Conclusiones	55

Capítulo 4 - Ernesto Miguel Ylarri

Fisiopatología y modulación farmacológica de la célula miocárdica isquémica y reperfundida	57
Isquemia miocárdica	58
Circulación coronaria y oferta de oxígeno	58
Demanda de oxígeno y umbral isquémico	59
Oclusión coronaria y reperfusión	60
Estrategias en la reducción de la isquemia	62
Fármacos que controlan síntomas	62
Fármacos que controlan el proceso de enfermedad	64
Estrategias para reperfusión	65
Estrategias en la reducción del daño por reperfusión	67
Conclusión	68

Capítulo 5 - Ezequiel Zaidel

Fisiología de antiagregación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis y su modulación farmacológica	69
Introducción	69
Fisiología de la trombosis	69
Agregación plaquetaria	69
Coagulación	70
Fibrinólisis	71
Riesgo isquémico versus riesgo de sangrado	71
<i>Targets</i> para modulación de la agregación plaquetaria	72
Antagonistas de la ciclooxygenasa 1	72
Receptor de ADP PDY-12	73
Glicoproteína IIb-IIIa	73
Receptor de trombina	74
Inhibidores de fosfodiesterasas	75
Otros receptores plaquetarios	75
<i>Targets</i> para modulación de la coagulación	75
Inhibidores de la vitamina K	75
Heparinas	76
Inhibidores directos de trombina	76
Inhibidores del factor X orales	76
Otras moléculas	77

Fármacos procoagulantes	77
Mecanismos moleculares de los trombolíticos	77
Antifibrinolíticos	78
Conclusión	78

Capítulo 6 - Ernesto Miguel Ylarri

Mecanismos celulares y acciones de fármacos en la disfunción diastólica	81
Fisiopatología de la disfunción diastólica	81
Mecanismos celulares de la disfunción diastólica	83
Farmacología de la disfunción diastólica	87
Isquemia y ATP	88
Digital	89
Diuréticos	89
Activación del eje de péptidos natriuréticos	89
Bloqueantes cálcicos	90
Sistema renina angiotensina	90
Bloqueo de los canales I_f	91
Estatinas	91
Mecanismos inflamatorios y vías que involucran el óxido nítrico	91
Ejercicio físico	92
Conclusiones	92

Capítulo 7 - Ezequiel Zaidel

Mecanismos biológicos y adaptativos del miocardio	
en la insuficiencia cardiaca con disfunción ventricular y su modulación farmacológica	95
Etiología	96
Clasificación y objetivos terapéuticos	96
Mecanismos adaptativos del miocardio insuficiente	96
Sistema adrenérgico	98
Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)	99
Péptidos natriuréticos-acuaréticos	100
Homeostasis del calcio	101
Blancos farmacológicos	101
Receptor beta 1 adrenérgico	101
Inotrópicos	103
Aumento de la concentración de AMP cíclico	103
Na ⁺ K ⁺ ATPasa	103
Sensibilizadores al calcio	104
Estimulantes directos de miosina	105
Dadores de nitroxilos	105
Conclusiones	105

Capítulo 8 - Ezequiel Zaidel

Mecanismos biológicos y adaptativos de la circulación

en la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica y su modulación farmacológica	107
Inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona “extendido”	107
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA)	108
Antagonistas del receptor AT1 de angiotensina	108
Antagonistas de renina	108
Antagonistas de endotelinas	109
Inhibidores de neprilisina	109
Antagonistas del receptor de aldosterona	110
Fármacos vasodilatadores – natriuréticos	110
BNP (nesiritide)	110
Ularitide – Urodilatina	111
Cenderitide	111
Relaxina	111
Estimulantes de la guanilatociclasa soluble orales	112
Nitritos	112
Antagonistas de la vasopresina	113
Diuréticos	113
Antagonistas de receptor A1 de adenosina	113
Fármacos que modulan la homeostasis del calcio	113
Istaroxime	114
Moduladores metabólicos	114
Trimetazidina	114
Perhexilina	114
Etomoxir	114
L-Carnitina	114
Triheptanoína	114
Ácido sulfhídrico (H ₂ S)	114
Ranolazina	115
Taquicardia como diana terapéutica, rol de la ivabradina	115
Inmunomoduladores en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca	115
Glucocorticoides	115
Metotrexato	116
Anti TNF-alfa	116
Anti interleuquina 1	117
Ácidos grasos poliinsaturados	117
Inmunomodulación inespecífica	117
Conclusiones	117

Capítulo 9 - Ezequiel Zaidel

Bases biológicas de las arritmias cardiacas y su modulación farmacológica	121
Electrofisiología cardiaca	121
Propiedades electrofisiológicas de las fibras cardiacas	123
Cronotropismo o automatismo	123

Dromotropismo, propagación o conductibilidad (fase 0)	123
Batmotropismo o excitabilidad	123
Efectos neurovegetativos	124
Condiciones fisiopatológicas generadoras de arritmias	124
Drogas antiarrítmicas	126
Clasificación de Vaughan Williams	127
Grupo I: Bloqueantes de canales de Na ⁺	127
Clasificación terapéutica	129
Descripción de los antiarrítmicos	129
Grupo Ia	129
Quinidina	129
Grupo Ib	130
Lidocaína	130
Fenitoína	130
Grupo Ic	130
Flecainida	130
Propafenona	131
Grupo II	131
Grupo III	131
Amiodarona	131
Sotalol	132
Dofetilide	132
Dronedarona	132
Vernakalant	133
Grupo IV	133
Otros antiarrítmicos	133
Adenosina	133
Digoxina	133
Ivabradina	133
Conclusiones	133

Capítulo 10 - Ivan Recabarren, María Galarza

Síndrome cardio renal

Clasificación y revisión fisiopatológica	135
Definición y clasificación	135
Síndrome cardio renal tipo 1	137
Síndrome cardio renal tipo 2	138
Síndrome cardio renal tipo 3	139
Síndrome cardio renal tipo 4	141
Síndrome cardio renal tipo 5	142
Conclusiones	142

Autor

Ernesto Miguel Ylarri

Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Héctor Cura – Olavarría.

Profesor Adjunto. Departamento de Ciencias Biomédicas Escuela Superior de Ciencias de la Salud. UNICEN.

Jefe de Trabajos Prácticos, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Sección de Hipertensión Arterial, Servicio de Cardiología, Hospital Héctor Cura, Olavarría.

emylarri@gmail.com

Coautores

María Galarza

Médica Especialista en Clínica Médica y Nefrología.

Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Héctor Cura, Olavarría.

Coordinadora de Hemodiálisis. CETRO. Olavarría.

Carol Kotliar

Doctora en Medicina.

Magister en Hipertensión Arterial, Especialista en Hipertensión Arterial.

Profesora Adjunta de Medicina, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral.

Directora del Centro de Hipertensión Arterial y de Envejecimiento Vascular, Hospital Universitario Austral, Pilar, Bs. As.

Directora Asociada del Departamento de Desarrollo Académico, Hospital Universitario Austral, Pilar, Bs. As.

Directora del Centro Médico Santa María de la Salud, San Isidro, Bs. As.

Ivan Recabarren

Médico Especialista en Terapia Intensiva.

Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Héctor Cura, Olavarría.

Ezequiel Zaidel

Médico Cardiólogo.

Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes.

Jefe de Trabajos Prácticos, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Prólogo

La literatura médica está inundada de información de fármacos y terapéutica cardiovascular. Además, la farmacología ha cambiado muchísimo en los últimos años y, por supuesto, también la farmacología cardiovascular. Sin embargo, no ha cambiado tanto el número o tipos de fármacos, como la comprensión de los conceptos básicos de los procesos de enfermedades y de nuevos mecanismos de drogas sobre diversos sistemas.

Desde las descripciones clásicas de los mecanismos de acción de fármacos apoyadas en sus efectos básicamente hemodinámicos, hemos pasado a incorporar en casi todas las áreas de la cardiología aspectos de inflamación, inmunidad, mecanismos neurohumorales, endócrinos, etc. que han revolucionado la especialidad. Un ejemplo patente es la insuficiencia cardíaca. Desde una hipótesis inicial “cardiorenal”, donde el tratamiento pasaba por incrementar el inotropismo (digital) y eliminación de sal y agua (diuréticos), pasando por una hipótesis “hemodinámica”, donde se incorpora el manejo de la pre y poscarga con vasodilatadores, hasta llegar a una concepción más reciente “neurohumoral”. Hoy no se puede hablar de insuficiencia cardíaca sin conocer en profundidad los diversos sistemas homeostáticos (sistema renina angiotensina aldosterona, sistema nervioso simpático, endotelinas, hormonas natriuréticas, etc.), los diversos sistemas de citokinas, los mediadores y la señalización causantes de fibrosis miocárdica y vascular o los conceptos actuales de inflamación y enfermedad cardiovascular que son importantes en la patogenia, desde la hipertensión arterial hasta la aterosclerosis. Lo mismo ocurre con cualquier otro tópico de la especialidad. Para interpretar adecuadamente hoy los resultados, positivos o negativos, de los diversos ensayos clínicos en farmacología hace falta el conocimiento profundo de todos estos aspectos que se entrelazan profundamente con la fisiología y la patología cardiovascular.

Después de muchos años de docencia en la Primera Cátedra de Farmacología de la UBA, pasé a formar parte de la Comisión de Diseño Curricular que sentara las bases para la organización de la Escuela Superior de Ciencias de la Salud de la UNICEN. Desde el inicio comprendimos el concepto de una enseñanza integrada, no solo desde el punto de vista de las disciplinas, sino también la integración de los conocimientos biológicos, de salud pública, de metodología de la investigación y bioéticos. El resultado, después de un esfuerzo enorme, ha sido sumamente gratificante. Los graduados que tenemos desde hace 2 años son un ejemplo (con enorme satisfacción) de la utilidad de la incorporación de esta estrategia. Desde el punto de vista que nos toca en esta publicación que tiene en sus manos, siempre concebimos la enseñanza de la farmacología acoplada a los conocimientos fisiolo-

lógicos. Es así como una disciplina (la fisiología) ayuda a comprender los targets farmacológicos y los mecanismos de acción y la otra, la farmacología, o mejor, la investigación farmacológica, a incrementar el espectro y la profundidad de entendimiento de la primera. Es así como nos gusta tanto el concepto de *fisiofarmacología* o de *fisiopatofarmacología*.

Así hemos encarado este primer tomo. Desde una descripción, necesariamente sintética, de la fisiología encaramos los aspectos fisiopatológicos más trascendentes, para después, con un poco de paciencia, identificar los blancos –*targets*– farmacológicos, no solo actualmente utilizados, sino también los que se encuentran en la fase clínica o preclínica de la investigación. Muchos de esos fármacos o mecanismos podrán demostrarse poco útiles para una patología dada en el futuro, pero su conocimiento podrá ayudar a su entendimiento.

Los dos primeros capítulos tratan de mecanismos básicos de acción de fármacos y señalización intracelular, haciendo énfasis en la interrelación de diferentes sistemas. Luego la Dra. Carol Kotliar con su habitual claridad, nos habla de la importancia de definir los patrones hemodinámicos y mecanismos subyacentes de la hipertensión arterial. Los siguientes capítulos tratan, con el esquema mencionado más arriba, sobre la cardiopatía isquémica, los procesos hemostáticos, la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica y los fármacos antiarrítmicos, con la colaboración inestimable del Dr. Ezequiel Zaidel. Finalizamos con el capítulo de los Dres. Ivan Recabarren y María Galarza, destinado a clarificar las complejas interrelaciones entre la enfermedad renal y la cardíaca. Hemos optado por hacer una selección bibliográfica no exhaustiva aunque sí conceptual de los trabajos más trascendentes que ayuden a comprender o ampliar el conocimiento en diversas áreas.

Esperamos que este libro sea de agrado y utilidad. Y, sobre todo, que estimule a abrirse más al conocimiento de la farmacología cardiovascular, al tratamiento y prevención de estas entidades, a la enseñanza y formación de nuestros colegas y, lo que es más importante (tal vez lo único importante) el objetivo final de nuestros desvelos, el cuidado de nuestros pacientes.

Dr. Ernesto Miguel Ylarri

Presentación de la obra

Capítulo 1

Aspectos básicos del mecanismo de acción de fármacos

Este primer capítulo se refiere a algunos conceptos esenciales de los receptores, sin explayarse en complejas consideraciones cuantitativas. Se describen sus tipos y se definen los conceptos más significativos de la farmacodinamia. También se refiere a la señalización intracelular que sigue a la activación del receptor en algunos de los sistemas más importantes afectados por los fármacos cardiovasculares, y algunas de las complejas interacciones entre ellos.

Capítulo 2

Señalización intracelular e interrelación de sistemas homeostáticos en patología cardiovascular

Existe una armonía molecular, celular, parácrina, endócrina y neuronal entre los diversos sistemas homeostáticos. La alteración o falla de alguno o varios de ellos conduce a la enfermedad, donde no hay un órgano aislado enfermo sino compromisos multiorgánicos. Los complejos mecanismos de regulación y sus vías específicas que modulan estas relaciones se ven alteradas y constituyen potenciales targets de la acción fisiológica homeostática y farmacológica que intentan normalizarlas. Estos sistemas involucran entre otros al simpático, sistema renina angiotensina aldosterona, endotelina, función endotelial y canales, con todas sus interrelaciones con receptores, señalización intracelular y regulación de función de las estructuras intracelulares, vasculares, miocárdicas, etc.

Capítulo 3

Hipertensión arterial: perspectivas fisiopatológicas para el manejo terapéutico

Un manejo terapéutico basado en la fisiopatología individual del hipertenso aporta al conocimiento del riesgo y evolución de la enfermedad. El advenimiento de métodos no invasivos para estimar los mecanismos de la hipertensión permite identificar patrones de interrelación entre el índice cardíaco, el índice de resistencia vascular sistémica y el volumen intravascular. El concepto de riesgo residual podría explicar la incidencia de eventos en personas que logran valores normales de PA, pero en quienes persisten desequilibrios hemodinámicos. También es importante desde la perspectiva fisiopatológica tener en consideración el sustrato inmunoinflamatorio de la enfermedad vascular hipertensiva lo que es compartido por el proceso aterosclerótico y constituye targets de tratamiento comunes en las mayorías de las líneas de investigación.

Capítulo 4

Fisiopatología y modulación farmacológica de la célula miocárdica isquémica y reperfundida

Si bien se ha realizado un enorme avance en los métodos invasivos de reperfusión, el tratamiento farmacológico de la isquemia miocárdica ya sea favoreciendo el aporte o bien reduciendo la demanda de oxígeno no ha dejado de tener lugar, como coadyuvante del tra-

tamiento invasivo o como única estrategia cuando este no es posible. La modulación de la frecuencia cardíaca y de la contractibilidad, cuando son bien toleradas, son los principales enfoques junto con la dilatación coronaria y la venodilatación con disminución de la precarga y, por ende, del estrés parietal y aumento del gradiente coronario. La regulación metabólica es otro avance por incorporar. Las estrategias de reperfusión se han asociado últimamente a otras para reducir la paradójica isquemia por reperfusión.

Capítulo 5

Fisiología de antiagregación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis y su modulación farmacológica

La trombosis es un mecanismo fisiológico esencial como respuesta a los daños vasculares. Cuenta con diversos procesos con el fin de reducir la pérdida sanguínea, y paralelamente existen mediadores que se contraponen para limitar el efecto. La formación de coágulos es parte fundamental de la fisiopatología de diversas enfermedades vasculares, cerebrales y cardíacas graves como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, fibrilación auricular y eventos tromboembólicos venosos. Diversos fármacos o sustancias exógenas pueden modular estos procesos. Se describe la fisiología normal de la trombosis, y cada uno de los blancos terapéuticos posibles de modulación farmacológica en agregación, coagulación y fibrinólisis.

Capítulo 6

Mecanismos celulares y acciones de fármacos en la disfunción diastólica

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica sigue siendo en gran medida empírico. Para el manejo de los síntomas, la dieta hiposódica y los diuréticos son fundamentales. El tratamiento de la hipertensión arterial y de la isquemia miocárdica son importantes para evitar el mantenimiento y desencadenamiento de los síntomas. La reducción de la frecuencia cardíaca permite incrementar el intervalo diastólico y así el llenado ventricular, así como las medidas tendientes al mantenimiento del ritmo sinusal. Se deberá evitar la hipotensión frecuente en estos pacientes por reducción de la precarga, que puede provocar síncope o exacerbar isquemia. No obstante, se deben considerar múltiples intervenciones que pueden modificar el mismo proceso fisiopatológico y celular de la disfunción diastólica, de por sí multifacético y de gran variabilidad individual.

Capítulo 7

Mecanismos biológicos y adaptativos del miocardio en la insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular y su modulación farmacológica

Se describen los mecanismos biológicos de la disfunción ventricular, los mecanismos adaptativos del miocardio insuficiente, y se analizan los *targets* de fármacos haciendo foco en el miocardio. Las causas más frecuentes de disfunción sistólica son la miocardiopatía isquémico-necrótica, la hipertensiva, la provocada por valvulopatías y otras como idiopática, chagásica, alcohólica, etc. Los principales mecanismos homeostáticos que a su vez pueden causar efectos deletéreos son el sistema adrenérgico, esteroides y mediadores de inflamación, sistema renina angiotensina, endotelinas, vasopresina y péptidos natriuréticos.

cos. Los beta bloqueantes, antagonistas de los autoanticuerpos, agonistas beta, así como de los fármacos inotrópicos que actúan a nivel intracelular que se encuentran actualmente disponibles o en fase de investigación clínica.

Capítulo 8

Mecanismos biológicos y adaptativos de la circulación en la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica y su modulación farmacológica

Así como en el capítulo anterior se mencionaron los aspectos fisiopatológicos y mecanismos de acción de fármacos en la IC haciendo foco en el miocardio, en este se analizan los mecanismos periféricos. Se analiza la modulación farmacológica del sistema renina angiotensina aldosterona, endotelinas, diuréticos y vasodilatadores-natriuréticos, así como los fármacos moduladores metabólicos, los que afectan la homeostasis del calcio, del sistema esteroide e inflamación, y la modificación de la frecuencia cardiaca como diana terapéutica para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica deteriorada. El paradigma clásico del tratamiento “mecánico” de la IC se transformó en un sinnúmero de moléculas, citoquinas, segundos mensajeros, enzimas y receptores.

Capítulo 9

Bases biológicas de las arritmias cardiacas y su modulación farmacológica

En este capítulo se realiza una síntesis de la electrofisiología cardiaca, así como de los aspectos biológicos y fisiopatológicos más importantes de la génesis de las arritmias cardiacas y su modulación por diferentes grupos de fármacos. Se destacan las continuas dificultades en la clasificación de los fármacos antiarrítmicos, desde la más conocida de Vaughan y Williams a la más compleja del “gambito siciliano” así como los mecanismos de acción de estos fármacos desde sus efectos sobre canales iónicos hasta sus acciones sobre la electrofisiología cardiaca. También se analizan algunos de los dilemas como el potencial efecto proarrítmico.

Capítulo 10

Síndrome cardio renal: Clasificación y revisión fisiopatológica

El corazón y el riñón se encuentran estrechamente interconectados. La función de bomba cardiaca, determina el flujo renal y filtrado glomerular junto a los factores intrarenales. A su vez, la natriuresis y eliminación de volumen acuoso determinan el llenado intravascular, el retorno venoso y, finalmente, el volumen sistólico y el gasto cardiaco. Este esquema hemodinámico se acompaña de respuestas reguladoras e integradoras locales y sistémicas. Para la comunicación entre estos dos órganos concurren múltiples vías incluyendo al sistema nervioso simpático, el sistema renina angiotensina aldosterona, hormonas natriuréticas, endotelinas y péptidos natriuréticos, entre otros factores humorales. La falla en alguno de estos mecanismos y la activación de citoquinas proinflamatorias, contribuyen a la fisiopatología del síndrome cardio renal.

Aspectos básicos del mecanismo de acción de fármacos

Ernesto Miguel Ylari

Los dos primeros capítulos de este tomo tratan algunos aspectos básicos de la acción de fármacos. Este primer capítulo se refiere a algunos conceptos esenciales de los receptores, sin explayarse en complejas consideraciones cuantitativas. Se describen sus tipos y se definen los conceptos más significativos de la farmacodinamia. En el segundo capítulo se trata la señalización intracelular que sigue a la activación del receptor en algunos de los sistemas más importantes afectados por los fármacos cardiovasculares, y algunas de las complejas interacciones entre ellos.

El conocimiento de los diferentes tipos de receptores y de las vías de señalización asociadas a ellos ayuda a comprender en la mayoría de los casos (y esto es particularmente cierto en fisiología y patología cardiovascular) la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares, y los mecanismos de acción, los usos clínicos y el desarrollo de fármacos cardiovasculares.

Concepto de receptor

Los receptores son macromoléculas o conjuntos de macromoléculas en general proteicas que están situadas en la superficie o en el interior de las células, y relacionadas directa y específicamente con seña-

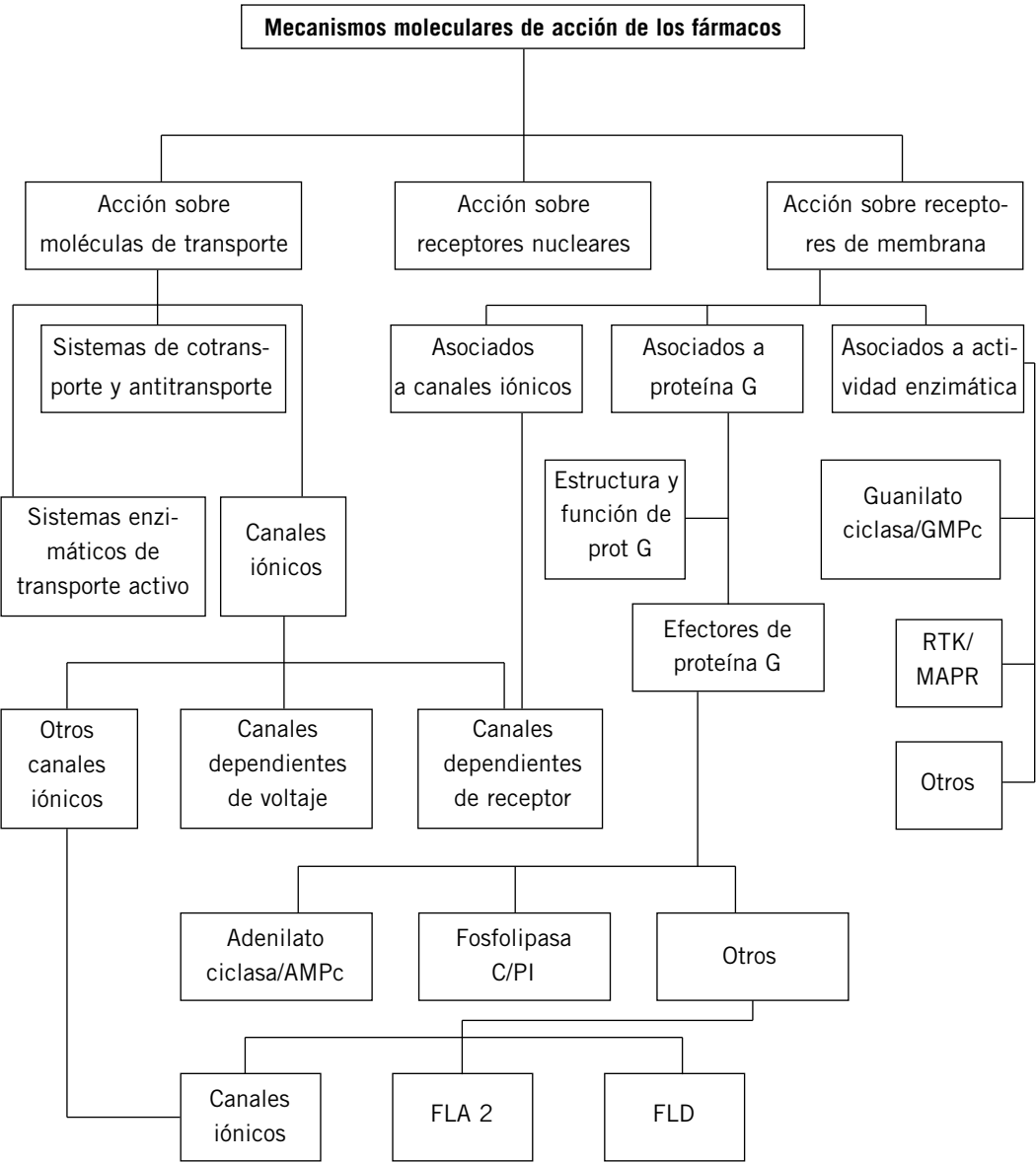
lizaciones químicas dentro y entre células. En muchas ocasiones los receptores son enzimas (por ejemplo, la enzima convertidora de angiotensina –ECA–), otras veces moléculas gluco o lipoproteicas estructurales o transportadores de membrana (como la bomba Na^+/K^+ inhibida por la digital). En otros casos son ácidos nucleicos o polisacáridos complejos.

Los receptores son afectados por ligandos endógenos (neurotransmisores, hormonas o mensajeros celulares) y exógenos, los fármacos. La unión de estos ligandos pueden desencadenar respuestas funcionales o regulatorias, aunque en otras ocasiones, como en el caso de fármacos antagonistas o bloqueantes, no desarrollan respuesta específica, pero evitan la acción del ligando fisiológico endógeno. Esta explica los mecanismos de acción de un gran espectro de fármacos, esenciales o no, de todo el arsenal farmacológico cardiovascular. De todas maneras algunos receptores, como los activados por benzodiazepinas o sulfonilureas son huérfanos, es decir, no se ha identificado aún un ligando endógeno que sea capaz de unirse al mismo.

Los receptores se pueden agrupar según su estructura, que condiciona la función que desempeñarán. A pesar de la gran cantidad

Figura 1

Clasificación de receptores y su señalización intracelular



Abreviaturas y descripción en el texto

de receptores, existen relativamente pocos mecanismos moleculares que traducen o median sus efectos (Figura 1). Los receptores determinan las relaciones cuantitativas entre dosis (concentración) y efecto, son responsables de la selectividad del efecto de una droga y median las acciones entre agonistas y antagonistas.

Tipos y localización de receptores

Si bien existen algunos fármacos que no actúan a través de receptores (colestiramina, diuréticos osmóticos, algunos anestésicos, etc.) la mayoría de ellos lo hace por esta vía.

Los receptores se pueden localizar en:

1. En membrana celular, donde pueden ser estimulados por moléculas hidrofílicas o lipofílicas (aminas, péptidos, aminoácidos, eicosanoides). Estos pueden clasificarse en:

- a. Asociados a canales iónicos (Llamados de tipo 1).

- b. Acoplados a proteína G (PG) (Receptores tipo 2).

- c. Receptores con actividad enzimática intrínseca o asociados a ella (Tipo 3).

2. En el medio intracelular, donde pueden ser activados por moléculas liposolubles pequeñas, como esteroides, hormonas tiroideas, vitamina A (Tipo 4).

Además de actuar sobre estos receptores, los fármacos pueden actuar sobre:

3. Canales iónicos directamente.

4. Moléculas transportadoras y bombas de transporte activo.

5. Otros mecanismos.

Receptores tipo 1

Los receptores del primer tipo son canales iónicos en las membranas, sobre los que hay receptores para ligandos en el dominio extracelular, responsables de la apertura o cierre de los canales. Esto implica que los

efectos de los ligandos son directos, sin intermediarios.

El acople de ligando y receptor es directo y produce hiperpolarización o despolarización, con efectos celulares. Los efectos ocurren en milisegundos y decaen en el mismo tiempo; son, por ejemplo, los eventos sinápticos más rápidos del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de este tipo se denominan ionotropos. Son estructuras heteroméricas formadas por 5 subunidades.

Tal característica diferencia estos canales iónicos de otros canales relacionados con el receptor, pero en los que este está en un sitio diferente, y utilizan intermediarios como proteínas fijadoras de guanidil tri fosfato (GTP) y segundos mensajeros citoplasmáticos. Estos pertenecen al grupo de metabotropos, que son los que se activan en forma asociada a fosfolipasa C y por mecanismos asociados a PG (ver más abajo).

Los canales pueden ser excitatorios (si dejan pasar cationes) o inhibitorios (si dejan pasar aniones). Típicamente, los excitatorios aumentan la conductancia al Na^+ , K^+ o Ca^{2+} y producen despolarización y, eventualmente, un potencial de acción.

Son ejemplos los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) y los colinérgicos nicotínicos.

Receptores tipo 2

El segundo tipo de receptores son los asociados a PG. Son los receptores de muchas hormonas y transmisores lentos, como los muscarínicos de la acetilcolina, los adrenérgicos, los dopaminérgicos, los de serotonina, los de péptidos como la angiotensina, etc. Hay muchos subtipos de ellos (se han identificado más de un centenar), según las

propiedades de los dominios. Todos, sin embargo, tienen una semejanza estructural, por lo que se habla de una familia de receptores.

Este tipo de receptores se acoplan a sistemas efectores intracelulares por medio de PG, a través de la cual actúan fosforilando proteínas, liberando calcio o por otros mecanismos. Son receptores metabotrópicos y tienen siete dominios transmembranosos. El primer receptor identificado por clonación fue el β -adrenérgico, aunque ahora se conoce la estructura de casi todos.

Estos receptores son monoméricos (aunque algunos pueden ser diméricos) y están formados por una única cadena polipeptídica de hasta 1100 residuos con 7 hélices α -hidrofóbicas transmembranosas de 22-24 residuos, similares a los de los canales iónicos con residuo N terminal extracelular y C terminal intracelular (con sitios para la fosforilación inhibitoria). El tercer bucle citoplasmático es el responsable de la unión a la PG. Los sitios de unión a moléculas pequeñas (como noradrenalina) están enterrados entre los segmentos helicoidales; en cambio, los ligandos peptídicos más grandes se unen más superficialmente.

Los efectos de estos receptores son más lentos que los del tipo 1, ya que ocurren segundos luego de su estimulación.

Los receptores tipo 2 actúan en muchas funciones intracelulares, pero siempre el primer paso es la activación de PG. Los diferentes subtipos son entonces específicos para un ligando y para un determinado tipo de PG.

Se han identificado polimorfismos de la estructura molecular de estos receptores. Estas mutaciones pueden llevar a alteraciones en la afinidad con el ligando y modificaciones en la respuesta cuantitativa de los fármacos. También la mayoría de estos receptores sufren desensibilización, ya sea

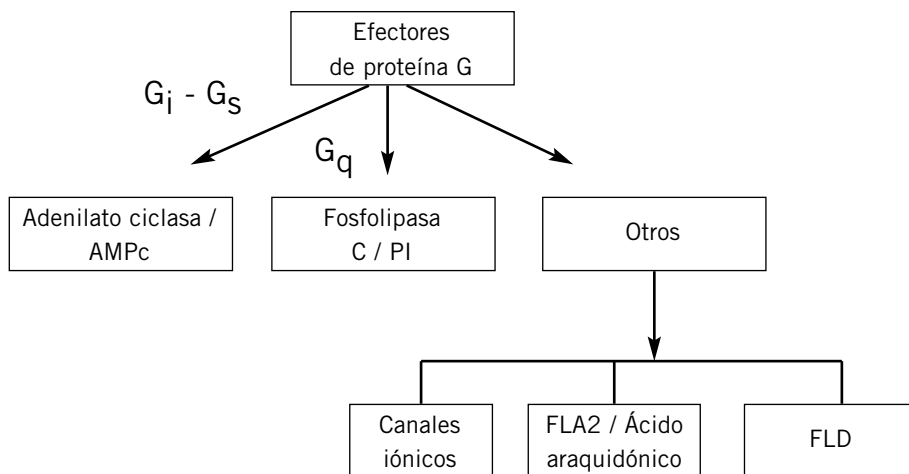
por fosforilación del receptor o por su interiorización (endocitosis). La fosforilación ocurre en la cola citoplasmática C terminal y está dada por diversas cinasas. La producida por las fosfocinasas A y C impide el acoplamiento entre receptor activado y PG, lo que disminuye el efecto del agonista.

Las PG se denominan así por su interacción con nucleótidos de guanina (GTP y GDP) y poseen actividad intrínseca de GTPasa. Las PG están “ancladas” a la membrana por una reacción llamada prenilación, que depende de ácidos grasos. A través de esta unión, difunden por toda la membrana y se ponen en contacto con distintos tipos de receptores y efectores. A pesar de que estos procesos son comunes, la acción de cada ligando es muy específica, lo que se debe a la generación de distintas variantes selectivas de PG para receptores y efectores, fundamentalmente Gs, Gi, Gq y G12. Se clasifican de esa forma en función del tipo de subunidad α presente (de la que se han identificado al menos veinte tipos). Del tipo de subunidad α depende que la proteína sea inhibidora o estimuladora. También hay no menos de 6 subunidades β diferentes y 10 subunidades γ . De esta forma, este sistema receptor-proteína G-efector es flexible y versátil.

Diversos receptores pueden estar acoplados a la misma PG, y un receptor puede usar varias PG. Además, una PG puede activar varios efectores y diversas PG pueden hacerlo con el mismo efector. Algunos ejemplos de ello son:

- Gs y Gi: activan e inhiben, respectivamente, la adenilciclasa.
- Gi: modifica otros efectores como canales iónicos.
- Golf: es un tipo de Gs presente en el epitelio olfatorio.
- Gq: estimula la fosfolipasa C.

Figura 2



Diferentes receptores de tipo 2 actúan sobre diversos tipos de proteína G lo que induce cambios intracelulares en sistemas de transducción (ver capítulo 2).

- G_t: es un tipo de G_i que activa la fosfodiesterasa de conos y bastones de la retina.

Finalmente, los efectores de la PG también son diversos, determinan el efecto final de un fármaco y son denominados segundos mensajeros (Figura 2). Son, por ejemplo:

- Adenilciclaza (formación de AMPc).
- Fosfolipasa C (hidrólisis del fosfatidilinositol).
- Fosfolipasa A₂ (hidrólisis que libera ácido araquidónico).
- Fosfolipasa D.
- Canales iónicos.

Receptores tipo 3

Existen receptores muy distintos de los acoplados por PG, cuya naturaleza es en sí misma enzimática, y se denominan receptores acoplados a actividad enzimática. La unión con el ligando induce una acción sobre sustratos específicos. Pertenecen a este grupo receptores ligados a guanilato ciclasa, que median los efectos de péptidos

como el natriurético atrial (ANP), y los receptores de tirosincinasas, que regulan la acción de proteínas mediadoras –como factores de crecimiento y citocinas– y hormonas –como insulina o leptina–. También lo son los receptores de angiotensina IV, los AT₄ (Figura 4).

Existen varias formas de guanilato ciclasa, algunas asociadas a membrana y otras al citosol. Producen GMPc, segundo mensajero que se comporta como señal intracelular capaz de actuar sobre proteinquinasas, fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos, canales iónicos y otras proteínas. Están en células endoteliales y epiteliales (vasos, bronquios, intestinos) y en todas las células que fijan péptidos natriuréticos. El GMPc es inactivado por una familia de isoformas muy variables de fosfodiesterasas, por lo que es posible encontrar fármacos inhibidores inespecíficos como el sildenafil del subtipo 5A.

Por su parte, los receptores de tirosincinasa y los de la vía de la MAPcinasa son

activados por muchos ligandos endógenos – como factores de crecimiento y hormonas (insulina), a su vez y activan vías de señalización como la MAPK (proteincinasa activada por mitógeno), que regulan la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y el metabolismo de las células. Para ello, deben fosforilar diversas proteínas citoplasmáticas y nucleares.

Receptores tipo 4

Muchas hormonas actúan por el mismo mecanismo básico, que es la transcripción de determinados genes, con la síntesis de determinadas proteínas que tienen efectos celulares. Así actúan, por ejemplo, las hormonas tiroideas y las esteroides. Los receptores para estas hormonas pueden estar en la membrana o ser intracitoplasmáticos. Componen una familia muy grande, y muchos de ellos son “huérfanos” (es decir, no se les conoce hasta el momento ningún ligando endógeno fisiológico).

La unión con un esteroide favorece la dimerización de los receptores. Estos dímeros se unen a secuencias del ADN específicas, sensibles a hormonas, 200 pares por encima de genes reguladores. La acción se desarrolla en dos fases: la primera es la inducción de genes de acción inmediata o temprana (IEG, sigla en inglés), que provocan en minutos aumento de la síntesis de ARN polimerasa, de ARNm específico y de proteínas denominadas factores de transcripción. En la segunda fase, los factores de transcripción vuelven a penetrar en el núcleo para activar genes de acción tardía, de inicio más lento y duración mayor, de modo que la respuesta fisiológica puede tardar horas o días.

De esta forma, la respuesta final es la inhibición o la estimulación de genes concretos, lo que se plasma en efectos muy

diferentes. Ejemplos son la inhibición del gen de la COX-2 por glucocorticoides y la estimulación de proteínas de túbulos renales por los mineralocorticoides.

Otros fármacos o moléculas tóxicas actúan sobre moléculas denominadas PXR o SXR, que alteran la respuesta a los fármacos al modificar su metabolismo o transporte. La especificidad de acción del ligando (hormona) depende más del dominio en el que se une al receptor que del tipo de hormona en sí mismo.

Pertenecen también a este grupo los PPAR (receptores activados por la proliferación de peroxisomas), de gran importancia en el metabolismo y la función cardiovasculares. Estos últimos receptores responden a lípidos endógenos, especialmente prostaglandinas y leucotrienos, que poseen acciones mediadas por receptores acoplados a PG.

Receptores que actúan sobre moléculas de transporte

Normalmente se intercambian a través de las membranas sustancias como iones u otras de importancia metabólica como glucosa, aminoácidos, nucleótidos, etc. que necesitan proteínas transportadoras específicas para hacerlo. A continuación se mencionan algunos tipos de estos canales:

1. Canales iónicos

Permiten el flujo masivo de iones a través de un gradiente electroquímico, y se clasifican en función del ion que transportan. Los canales se mantienen, por las influencias reguladoras, en tres posibles estados:

- a. Reposo: cerrados y capaces de ser activados.
- b. Activos: abiertos.
- c. Inactivos o refractarios: cerrados, sin posibilidad de ser activados. En los canales dependientes de receptor, este estado se da

por desensibilización, por propiedades intrínsecas o fosforilación de sus moléculas. En los dependientes de voltaje, está relacionado con cambios conformacionales o con cambios provocados por el paso del ion.

Los canales, en general, están cerrados y se abren ante determinadas circunstancias, las que pueden usarse para clasificarlos:

- Canales dependientes de voltaje: logran su apertura por cambios en el potencial transmembrana. Pueden ser para el Na^+ (como los canales del túbulo colector, bloqueados en forma indirecta por la aldosterona), K^+ (presentes en las células β de los islotes pancreáticos e inhibidos por sulfonilureas) o Ca^{2+} (bloqueados por los antagonistas cálcicos).

- Canales dependientes del receptor: se abren por acción de ligandos extracelulares sobre dominios específicos de la molécula (véase más arriba).

- Canales dependientes de segundos mensajeros o mediadores intracelulares: se abren por acción del ligando sobre receptores específicos (véase más arriba).

- Canales que dependen de fuerzas mecánicas: estas fuerzas distienden la molécula que conforma el canal, de manera que queda abierto ante su acción.

2. Sistemas de cotransporte y antitransporte

Estos sistemas aprovechan gradientes de Na^+ o H^+ para mover sustancias. Son ejemplos los dependientes de Na^+/Cl^- en el transporte de aminos en la captación preunional de terminales adrenérgicas – que pueden ser inhibidos por algunos antidepresivos – y los cotransportes de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ del asa ascendente de Henle – donde actúan los diuréticos de asa–.

3. Sistemas de transporte activo

Son fundamentalmente las ATPasas (bombas con hidrólisis de ATP), que actúan con consumo de energía y generan un gradiente iónico. La ATPasa de Na^+/K^+ es la más estudiada y es el receptor de la digital.

Interacción droga-receptor

En general los receptores poseen un sitio de unión a fármacos y un sitio biológicamente activo. Estos sitios determinan algunas características de la unión droga receptor como la afinidad, eficacia, sensibilidad, especificidad y selectividad. Donde (selectividad) y cuanto (afinidad) se unen los fármacos depende de estructura química, tamaño molecular, forma y carga eléctrica.

La unión y activación de receptores por ligandos endógenos o por fármacos implican:

- Un reconocimiento del receptor y la capacidad para unirse a él (afinidad) por parte del ligando. Este sitio de unión se llama sitio de reconocimiento, y puede ser primario (en el caso de sustancias endógenas) o alostérico (en caso de fármacos que se unen en sitios diferentes de los primarios). La afinidad determina la dosis (potencia).

- La producción subsecuente de cambios conformacionales en el receptor, que inducen modificaciones en el interior de la célula de diversos tipos: por ejemplo, se pueden producir desde alteraciones en la conductividad iónica hasta complejos cambios en moléculas de transducción con el resultado final de una modificación en una o varias funciones celulares (**eficacia o actividad intrínseca**). El número de receptores marca la magnitud del efecto.

Los mecanismos y el grado de respuesta consecuencia de la unión de un fármaco al receptor pueden deberse a que:

1. La respuesta sea proporcional a la fracción de receptores ocupados y que sea

máxima cuando TODOS los receptores están ocupados.

2. La respuesta sea proporcional a la fracción de receptores ocupados y a la actividad intrínseca.

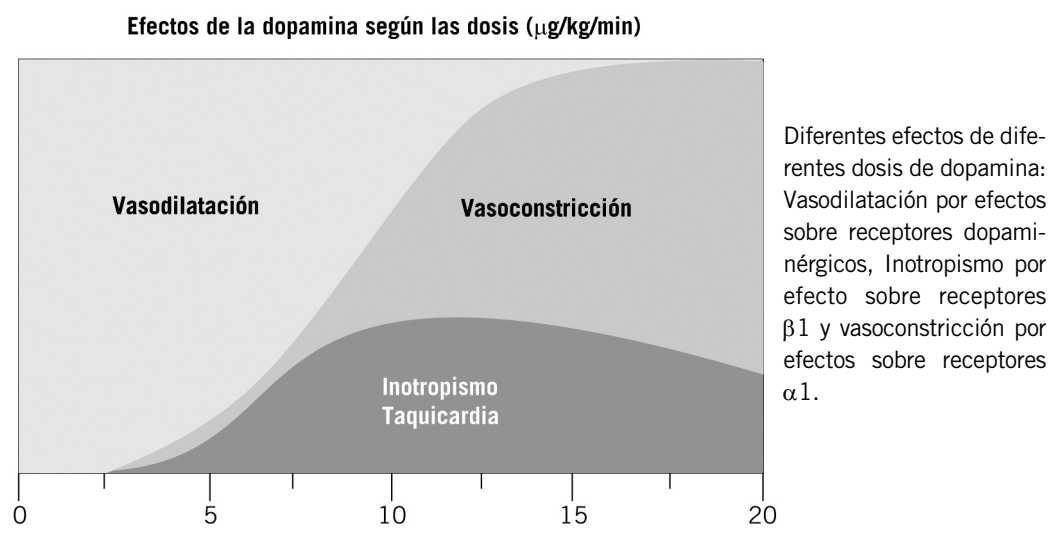
3. La respuesta sea función de la ocupación, pero que pueda haber una respuesta máxima SIN que todos los receptores estén ocupados. Esto permite el concepto de receptores de reserva, no ocupados o *spare receptors* que pueden explicar una relación ocupación/respuesta no lineal.

Es deseable que un fármaco sea **específico** para un receptor, lo que significa que sea incapaz de unirse a otros. Sin embargo, existen pocos ejemplos de una especificidad absoluta. En algunos casos, esta especificidad puede verse en un rango de concentraciones más o menos amplio. Además los agonistas que regulan la función del receptor (hormonas o neurotransmisores pueden hacerlo sobre uno o más receptores

con diferente grado de afinidad.

Un ejemplo puede verse con la administración de una infusión dopamina (Figura 3). La misma es una catecolamina y un precursor de la síntesis de noradrenalina y de adrenalina. No es **específica** pues puede actuar sobre receptores D1 de dopamina, y β_1 y α_1 de catecolaminas. La **afinidad** sobre estos receptores es variable: muy alta para los receptores dopaminérgicos, intermedia para los β_1 y baja para los α_1 . Esto hace que a dosis bajas la respuesta sea de vasodilatación esplácnica, renal y coronaria (incluso puede lograrse una disminución de resistencias periféricas), a dosis medias puede provocar efectos inotrópicos positivos y taquicardia (estímulo β_1) y a dosis elevadas vasoconstricción y aumento de la resistencia periférica por efectos α_1 . Sin embargo, este último efecto vasoconstrictor supera los efectos sobre los receptores D2 (que obviamente también existen en dosis elevadas) por preponderancia del receptor α_1 y, por ende, preponderancia de los efectos vasoconstrictores de su estimulación.

Figura 3



Determinantes de la acción droga-receptor (o de sus efectos)

Aún antes de administrar la primera dosis de un fármaco se deben considerar aquellos factores que pueden ayudar a predecir el sentido y la extensión de posibles variaciones en la respuesta. Se deben considerar en forma importante los mecanismos homeostáticos que se desencadenan por la modificación de un mecanismo primario (por ejemplo, estimulación simpática o del sistema renina angiotensina aldosterona – SRAA– en respuesta a diuréticos). También se debe tener en cuenta la posibilidad de que una droga produzca tolerancia o taquifilaxia (por ejemplo, nitratos), se deben hacer consideraciones de edad, sexo, superficie corporal, enfermedades concomitantes, factores genéticos y la administración simultánea de otros fármacos, entre otros factores.

En general, se han descrito 4 mecanismos que contribuyen a la respuesta a una

droga en diferentes pacientes, o en un mismo paciente en diferentes momentos y estos son:

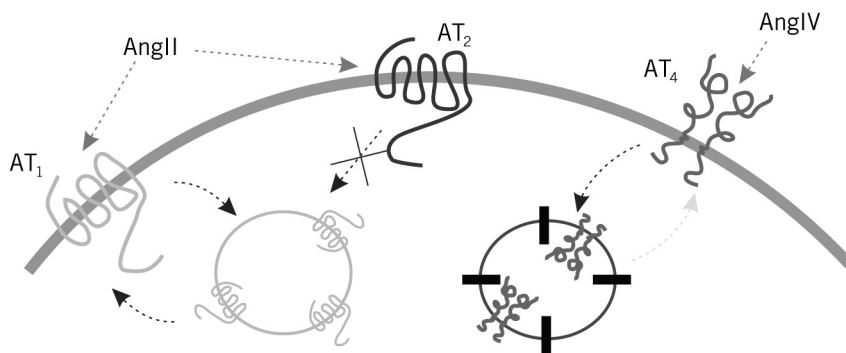
1. Alteraciones en la concentración del fármaco que llega al receptor. Esto es en general debido a factores farmacocinéticos, como el efecto de primer paso, unión con proteínas plasmáticas o alteración de los mecanismos de eliminación o metabolismo.

2. Variaciones en la concentración del ligando endógeno. Por ejemplo, los efectos de los β bloqueantes dependen de la concentración basal de catecolaminas que determinarán las consecuencias del bloqueo del receptor β .

3. Alteraciones en el número y función de receptores. Como es el caso de la conocida *up o down regulation* de receptores β o AT1 (Figura 4).

4. Cambios en los componentes de la respuesta distal al receptor en los segundos mensajeros y procesos de transducción de señales.

Figura 4



Los receptores de angiotensina II y IV, AT1 y AT4 respectivamente son capaces de internalizarse y externalizarse desde la superficie celular hacia vesículas intracelulares y viceversa lo que produce modificaciones en los efectos de su activación. Esta desensibilización es frecuentemente reversible. Ocurre minutos después de la exposición y se restablece también en minutos. El receptor activado por el agonista es fosforilado y fijado por otra proteína, la beta arrestina (no mostrada), internalizándose el receptor con “bolsillos” en la membrana. Al separarse del agonista se separan de la beta arrestina y vuelven a la membrana. Si el estímulo es permanente los receptores son degradados por lisosomas. Estos fenómenos son frecuentes e importantes en los receptores β , pero no ocurre con el receptor AT2.

La afinidad (unión del fármaco al receptor) es cuantificada por la constante de disociación (K_d) del complejo droga/receptor; la fracción de receptores ocupados está determinada por la concentración de la droga y por la K_d . El estímulo es el cambio inicial producido por la droga en el receptor y la eficacia define la capacidad de la droga para generar una respuesta (Figura 5). Esta respuesta es mediada por intermediarios fisiológicos –segundos mensajeros, transducción de señales– que amplifican la señal en las células.

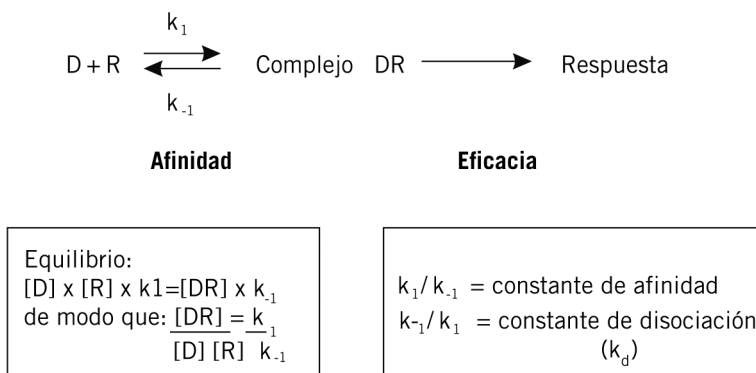
La respuesta máxima puede en ocasiones ocurrir con una ocupación solo parcial de los receptores, para agonistas muy eficaces, lo que implica que diferentes agonistas que ejercen un efecto máximo semejante pueden tener eficacia diferente. De esta forma, la definición de un agonista como completo o parcial puede ser dependiente del sistema en estudio y de la cantidad de receptores que se expresen.

Algunas definiciones cuantitativas

La evaluación de la respuesta de un fármaco se realiza habitualmente con las curvas que relacionan el logaritmo de la dosis con la respuesta provocada. Estas permiten explicar con facilidad varios de los parámetros cuantitativos con los que se analizan los efectos de los fármacos o los resultados de sus combinaciones.

Una vez que un fármaco se une a un receptor puede alterar el estado de este y así causar una respuesta biológica. A este se denomina **fármaco agonista**. Por otro lado, algunos fármacos pueden disminuir la actividad del receptor y generar una respuesta inversa a la esperada; estos son los llamados **agonistas inversos** (Figura 6 A). Esto debe diferenciarse de una disminución de una respuesta fisiológica provocada por un antagonista que bloquea el receptor (ver más abajo). Cuando la estimulación del receptor por un agonista alcanza su máxima capacidad de respuesta y produce la respuesta máxima posible, se dice que ese **agonista es total o completo** para ese siste-

Figura 5



La afinidad se cuantifica por una relación recíproca, la constante de disociación: si esta es baja, la afinidad es alta y viceversa. La KD es la constante de disociación en el equilibrio que indica la concentración del fármaco libre en la cual se observa la mitad de la capacidad máxima de unión. Esta constante caracteriza la afinidad del receptor por el fármaco.

ma. Cuando un agonista no alcanza la respuesta máxima a pesar de una concentración lo suficientemente elevada para ocupar todos los receptores se dice que es un **agonista parcial** (Figura 6 B).

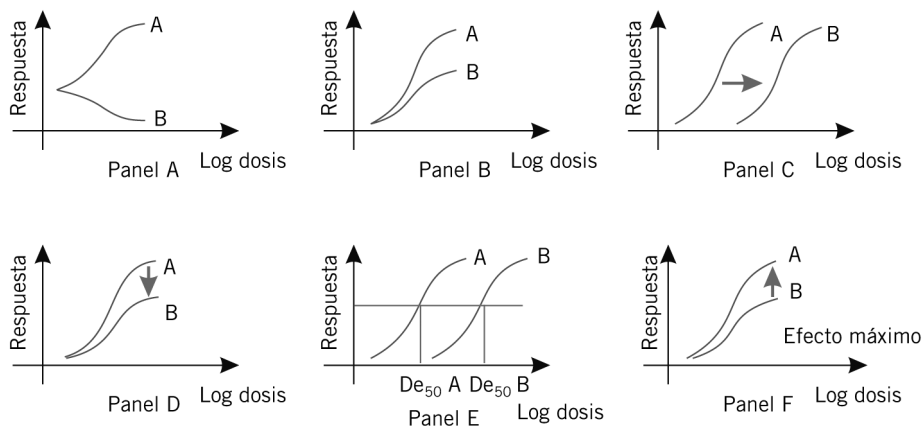
Otra posibilidad es que un fármaco se una al receptor sin provocar efectos; así, puede interferir con la fijación de agonistas a ese receptor y, por lo tanto, impedir que este produzca una acción. Estos fármacos son los denominados **antagonistas**.

La interacción fármaco-receptor puede realizarse a través de fuerzas de van der Waals, iónicas, de hidrógeno o covalentes. Estas últimas llevan a una inhibición irreversible del receptor, raramente deseada. Por otro lado, las uniones más débiles son reversibles y son las más frecuentes, con un grado variable de afinidad. Estas son las

bases del antagonismo **no competitivo (irreversible)** y **competitivo (reversible)**. Además de este antagonismo farmacológico, existen los antagonismos **químicos** (por combinación entre las dos sustancias) y el antagonismo **funcional**. En este último caso, la situación más frecuente es la estimulación que dos agonistas ejercen sobre receptores diferentes, que producen efectos fisiológicos contrarios, un ejemplo es la estimulación colinérgica muscarínica que inhibe los efectos cardíacos de los agonistas β -adrenérgicos.

En el antagonismo competitivo, la unión del agonista y la del antagonista son mutuamente excluyentes, ya que ambos compiten por el mismo sitio de unión al receptor. Cuando las uniones entre el ligando y el receptor son débiles, se establece un equilibrio en

Figura 6



Curvas dosis respuesta (CDR) y sus modificaciones:

Panel A: Curva A es la curva típica de un fármaco agonista; la B la de un agonista inverso. Panel B: CDR de un agonista total o completo (A) y de un agonista parcial (B). Panel C: CDR de un agonista (A) y del agonista en presencia de un antagonista competitivo (B). La curva se corre a la derecha en forma paralela sin afectar el efecto máximo. Panel D: CDR de un agonista (A) y del agonista en presencia de un antagonista no competitivo (B). El efecto máximo disminuye, más cuanto mayor sea la dosis del antagonista. Panel E: CDR de dos fármacos con igual eficacia y diferente potencia, medidas por la DE_{50} . Panel F: CDR de un fármaco agonista total (A), capaz de llegar al efecto máximo del sistema, y de mayor eficacia que el fármaco B.

un rango amplio de concentraciones, de modo que el antagonismo siempre puede ser superado. En cambio, si las uniones son más fuertes, covalentes, el antagonismo no puede ser superado; no hay posibilidad de desplazamiento del antagonista por el agonista, aun a concentraciones muy elevadas.

Para que un antagonismo sea clasificado como reversible y competitivo, la curva de log dosis (o concentración)/efecto debe ser desplazada hacia la derecha en forma paralela. Por su parte, el antagonista irreversible y no competitivo disminuye el efecto máximo del agonista a pesar del incremento de las dosis de este último (Figura 6 C y D).

Una distinción importante es la que hay entre potencia y eficacia. **Potencia** se refiere a la dosis necesaria para producir un efecto determinado. Un fármaco más potente será aquel que provoque el efecto con menor dosis. Los factores que determinan la potencia dependen tanto del receptor (afinidad y eficacia) como del tejido (cantidad de receptores y accesibilidad del fármaco). Es un término ambiguo y de menor importancia que el término eficacia. La potencia se puede definir como la concentración efectiva 50 (EC50), que es la dosis o concentración del fármaco que produce el 50% del efecto máximo posible para ese mismo agonista. Es solamente un término descriptivo, pues como la relación entre la ocupación de receptores y la respuesta no es lineal, no mide directamente la constante de disociación del agonista (Figura 6 E).

Eficacia se refiere a la respuesta máxima

que se puede obtener con un fármaco y se suele expresar como la fracción del efecto producido por un agonista total para la misma acción por el mismo receptor. De esta forma, se pueden comparar los efectos de diferentes agonistas cuando ocupan la misma proporción de receptores.

Históricamente, se la llama “actividad intrínseca”, aunque se prefiere efecto agonista máximo, debido a que los efectos máximos son dependientes de las condiciones experimentales –como el tejido utilizado, el nivel de expresión de receptores, el tipo de medida usada (por ej., niveles de IP3 o de Ca²⁺ contra secreción o contracción) – y de cambios en la eficiencia de traducción de señales. Por lo tanto, la eficacia no es constante, no se debe usar como característica farmacológica primaria; se prefiere el término efecto máximo en un experimento definido (Figura 6 F).

Algunos fármacos pueden sufrir cambios en la eficacia con el tiempo, los cuales habitualmente se caracterizan por una disminución de la respuesta ante el uso continuo. Este fenómeno se llama tolerancia –si la disminución es gradual– o taquifilaxia –si la disminución es rápida–. Los mecanismos posibles de tolerancia son cambios en la cantidad de receptores (por internalización de estos, lo que se denomina *down regulation*, o por otros mecanismos), aumento de la degradación metabólica del propio fármaco (en el caso de inducción enzimática) o adaptación fisiológica (si se desencadena una respuesta homeostática que contrarresta el efecto original del fármaco).

Lecturas sugeridas

- Berridge MJ. Unlocking the secrets of cell signaling *Annu. Rev Physiol* 2005. 67:1–21.
 - Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL: Calcium signalling: Dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:517.
 - Cabrera-Vera TM et al. Insights into G protein structure, function, and regulation. *Endocr Rev* 2003;24:765.
 - Cookman CJ and Belcher SM. Classical nuclear hormone receptor activity as a mediator of complex concentration response relationships for endocrine active compounds. *Current Opinion in Pharmacology* 2014, 19:112–119.
 - Florez J. Acciones de los fármacos II. Mecanismos moleculares En Florez J *Farmacología Humana* 5ª Ed. 2007. Masson.
 - Gajjala PR, Sanati M and Jankowski J. Cellular and molecular mechanisms of chronic kidney disease with diabetes mellitus and cardiovascular diseases as its comorbidities. *Front Immunol* 6:340 doi: 10.3389/fimmu.2015.00340.
 - Guide to Receptors and Channels. *British Journal of Pharmacology* 2004;141:S1 - S126.
 - Goodman & Gilman's. *The Pharmacological basis of therapeutics* 11th Ed. 2006. Mc Graw Hill.
 - Gouaux E, MacKinnon R. Principles of selective ion transport in channels and pumps. *Science* 2005;310:1461.
 - Hering, S, Berjukow, S, Aczél and EN. Timin, Ca²⁺ channel block and inactivation: common molecular determinants, *Trends Pharmacol Sci* 19;1998: 439–443.
 - Kenakin T. Efficacy at G-protein-coupled receptors. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:103.
 - Kenakin T Drug efficacy at G-Protein-coupled receptors *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2002. 42:349–79.
 - Levine WG and Frishman WH. *Basic Principles of Clinical Pharmacology Relevant to Cardiology*. En Frishmann WH, Sonnenblick EH and Sica DA. *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. 2nd Ed. 2003. Mc Graw Hill.
 - Neubig RR, Spedding M, Kenakin T et al. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. *Pharmacol Rev* 47:255-266, 2003.
 - Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:639.
 - Roden DM, George AL Jr. The genetic basis of variability in drug responses. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:37.
 - Yoshihara HA, Scanlan TS. Selective thyroid hormone receptor modulators. *Curr Top Med Chem* 2003;3:1601.
 - Zhuo J1, Moeller I, Jenkins T et al. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors. *J Hypertens.* 1998;16:2027-37.
 - Zieher, Luis María. *Farmacología general y de la neurotransmisión*. 3ª Ed. 2004 Editorial Ursino.
-

Señalización intracelular e interrelación de sistemas homeostáticos en patología cardiovascular

Ernesto Miguel Ylarri

Desde el descubrimiento en la década del ochenta de que la relajación que provoca la acetilcolina sobre el músculo liso vascular depende de la liberación de un factor relajante del endotelio (luego identificado como el óxido nítrico –ON–), ha cambiado sustancialmente la visión fisiológica del aparato cardiovascular y sus connotaciones farmacológicas.

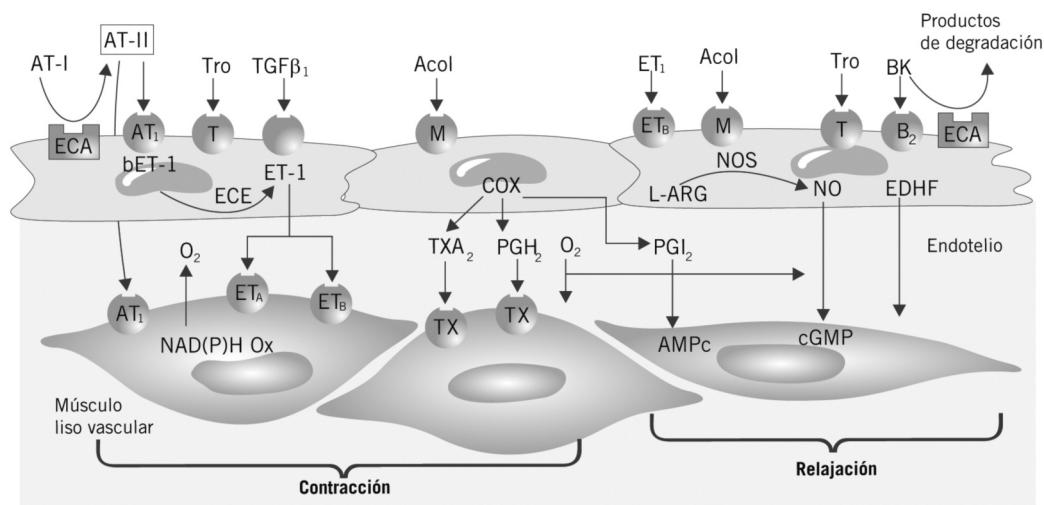
Desde entonces se han descrito muy diversos mediadores plasmáticos, tisulares y plaquetarios que pueden activar receptores específicos en la membrana endotelial y liberar de la misma, sustancias que regulan la función y estructura del músculo liso vascular, de otras estructuras del tejido u órgano y de factores y células sanguíneas circulantes. Entre ellos se encuentran factores relajantes, como el mencionado ON, prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio y factores constrictores como la endotelina-1 (ET-1), angiotensina (AT), tromboxano A2 (TXA2) o radicales libres y anión superóxido. Incluso hay interrelaciones entre estos sistemas ya que por ejemplo la ET-1 puede liberar ON y la AT-II puede liberar en determinadas condiciones radicales libres (Figura 1). De esta

forma se establece una relación entre función vascular, miocárdica y sanguínea, entre elementos que inhiben el crecimiento celular, la migración, la agregación plaquetaria y provocan vasodilatación, con otros elementos vasoconstrictores, protrombóticos y promotores del crecimiento y de lesiones ateroscleróticas, hipertrofia vascular y miocárdica, etc.

Así, una persona sana puede definirse como “un hombre con complejas redes biológicas muy estrechamente reguladas y coordinadas”. Existe una armonía molecular, celular, parácrina, endócrina y neuronal entre los sistemas. Una alteración o falla en la regulación de estos sistemas conducen a la enfermedad, donde no hay un órgano aislado enfermo sino compromisos multiorgánicos. Los complejos mecanismos de regulación y sus vías específicas que modulan estas relaciones se ven alteradas y constituyen potenciales *targets* de la acción fisiológica homeostática que intentan normalizarla y de la acción farmacológica.

Un ejemplo típico de estas interacciones son las complejas relaciones entre hipertensión, dislipemia y aterosclerosis o bien entre diabetes, enfermedad renal y riesgo

Figura 1



Diversas sustancias que interactúan a nivel endotelial y descritas en el texto. En algunos casos los efectos directos sobre músculo liso y sobre endotelio llevan a efectos claramente diferentes.

Modificado de Ruschitzka et al.

cardiovascular. Estos involucran diversos mecanismos, simpático, sistema renina angiotensina aldosterona, endotelina, función endotelial, canales, etc., con todas sus interrelaciones con receptores, señalización intracelular y regulación de función de las estructuras intracelulares, vasculares, miocárdicas, etc. (Figura 2).

Se describirán a continuación los mecanismos implicados en los principales sistemas con el objetivo de ayudar en la comprensión de sus complejas y heterogéneas relaciones.

Sistema renina angiotensina aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tiene un rol fundamental en la regulación homeostática del sistema cardiovascular y su modulación farmacológica constituye uno de los grandes avances en el manejo de enfermedades cardiovasculares. Típicamente el SRAA es un sistema endócrino complejo, con la angiotensina II como

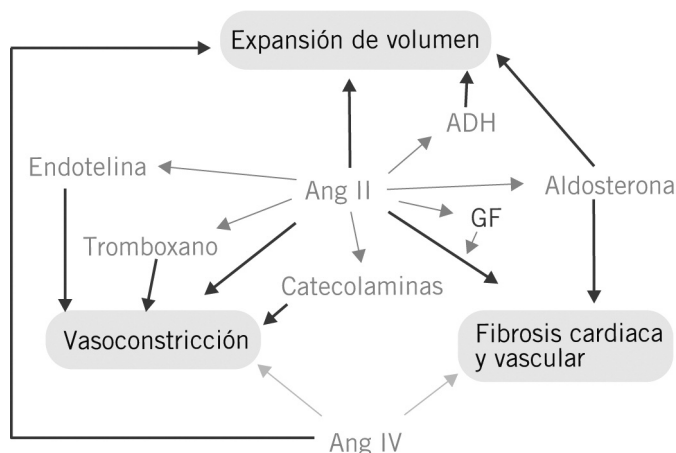
su principal efector. Sin embargo, la presencia de muchos de los componentes del sistema a nivel local en diversos órganos y tejidos implica una función autócrina y parácrina adicional e importante.

Anatomía del SRAA

Hoy corresponde hablar del concepto de “las angiotensinas” al tenerse nuevos datos de la diversidad y complejidad del sistema (Figura 3). Son péptidos de 6 a 10 aminoácidos y se denominan con un número romano o con el número de aminoácidos que la constituyen. Algunas de las más importantes son:

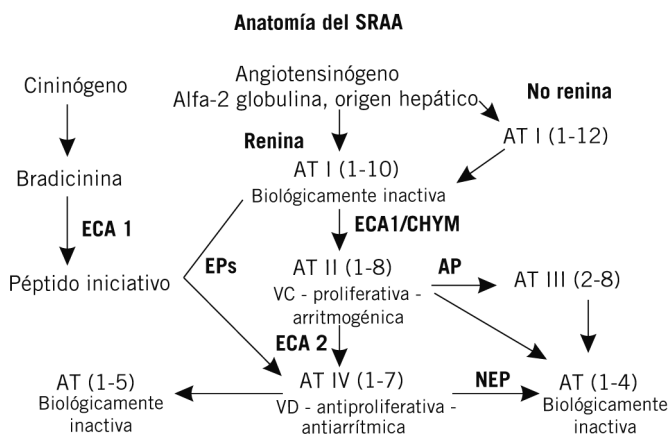
1. La angiotensina I (AT-I) es precursora de otras angiotensinas. Tiene 10 aminoácidos y ningún valor biológico conocido. Es formada a partir del angiotensinógeno (liberado a la circulación por el hígado) por acción de la renina (sintetizada en el riñón, especialmente en respuesta a la hipoperfu-

Figura 2



Relación entre diferentes sistemas de regulación cardiovascular (flechas grises) y sus efectos principales (flechas negras).

Figura 3



Algunos componentes del SRAA. EPs: Endopeptidasas; AP: Aminopeptidasa; CHYM: quimasas; NEP: endopeptidasa neutral.

sión). Existen a nivel tisular también vías “no renina” de formación de la AT-I.

2. La angiotensina II es una de las más activas biológicamente que actúa sobre receptores AT1 y AT2. Es un octapéptido formada a partir de la AT-I por clivaje de 2 aminoácidos. Si bien la vía más importante

es la enzima convertidora de angiotensina (ECA) existen vías alternativas no relacionadas con la ECA, como las quimasas, especialmente a nivel tisular.

3. La ECA es una metalo-enzima que utiliza cinc y es en realidad una kininasa más que una “convertidora”. No es específica

de la AT-I pues su afinidad por la bradicinina (BK) es muy alta y permite su destrucción, siendo de trascendencia ante el aumento de esta cinina. Si bien la concentración de la ECA es más alta a nivel de la circulación pulmonar, la mayoría de la enzima está fijada al endotelio de muchos tejidos, y por lo tanto, la AT-II puede producirse en muchos sitios como riñón, vasos sanguíneos, corazón, suprarrenales, o cerebro. Sufre polimorfismos, algunos de los cuales implican diferente sensibilidad a los inhibidores de la ECA (iECA) y determinan algunas entidades como mayor remodelado del ventrículo izquierdo luego del infarto de miocardio, mayor hipertrofia en hipertensión, mayor sensibilidad al alcohol para la miocardiopatía alcohólica y otros.

4. Las angiotensina III y IV tienen gran importancia en fisiología y patología. La primera es formada fundamentalmente en cerebro y es formada desde la AT-II por acción de aminopeptidasas. La segunda (Angiotensina 1-7), de efectos vasodilatadores, antiproliferativos y antiarrítmicos y que actúa estimulando receptores AT4 (Ver capítulo 1) es formada también desde la angiotensina II, pero por acción de la ECA2. También actúa sobre los receptores AT1 y AT2 y otro receptor denominado MAS (que parece ser receptor "huerfano"), relacionado con PG. Libera ON y eicosanoicos. Otro actor es la angiotensina 1-9 formada directamente desde la angiotensina I por la ECA 2 (no mostrada en la figura).

5. La ECA2 es altamente específica para la AT-I y AT-II constituye un importante paso regulatorio. Se expresa predominantemente en endotelio coronario y de vasos intrarenales y en el epitelio de túbulos renales. Está ligada al cromosoma X y, como la ECA, presenta polimorfismos que determinan HTA o nefropatía diabética. No es inhibida

por los iECA y no metaboliza a la bradicinina.

6. También existen vías que pueden transformar directamente la angiotensina IV a partir de la angiotensina I sin que intervenga la ECA. Son diversas endopeptidasas como la prolil endopeptidasa, la neprilisina o endopeptidasa neutral (NEP), enzima convertidora de endotelina, etc. La neprilisina constituye un *target* farmacológico reciente para el manejo de la insuficiencia cardíaca (ver capítulo 8).

Receptores de angiotensina

La AT-II actúa sobre diversos receptores. El denominado AT1 es el más importante y hay 2 subtipos: AT1A y AT1B.

Los receptores AT2 tienen menos expresión excepto en tejidos fetales, pero se inducen ante patologías como en corazón en el infarto de miocardio, en el cerebro ante accidentes cerebrovasculares o en piel ante lesiones cutáneas. El gen está relacionado al cromosoma X. Son más afines a la AT-III que a la 2. En general, se describen para ellos acciones contrarias a los AT1 y su estimulación aparentemente mejoran mecanismos antihipertróficos y antifibróticos. Sin embargo, su rol no está totalmente aclarado pues el antagonismo de los mismos ha mostrado reducción de la hipertrofia en modelos experimentales de hipertensión.

Los efectos provocados por la estimulación del SRAA son muy amplios y van más allá de la modificación de funciones por sus acciones específicas. El sistema puede modificar la interrelación de otros mecanismos de control como el sistema nervioso simpático, endotelinas, sistemas de coagulación, inflamación, aterogénesis, etc. Los efectos provocados por la estimulación de los receptores AT1 y AT2 son sintetizados en la Tabla 1.

TABLA 1

Efectos de la angiotensina II sobre el receptor AT1	
<p>Corazón:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipertrofia y remodelado miocárdico. 2. Fibrosis intersticial. 3. Aumento del inotropismo. 4. Arritmias. <p>Vasos sanguíneos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vasoconstricción de vasos de resistencia. 2. Hipertrofia, migración, fibrosis e hiperplasia vascular (remodelamiento arterial). 3. Disfunción endotelial. 4. Estimula la angiogénesis. 5. Síntesis de matriz extracelular. <p>Riñones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vasoconstricción de la arteriola eferente (y menos de la aferente). 2. Aumento de la presión intraglomerular. 3. Proteinuria. 4. Crecimiento y fibrosis glomerular. 5. Mayor reabsorción proximal de sodio (independiente de aldosterona). 6. Inhibición de la liberación de renina. <p>Arterias coronarias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunción endotelial con disminución de la liberación de ON. 2. Vasoconstricción coronaria. 	<ol style="list-style-type: none"> 3. Formación de radicales libres. 4. Aumento de la captación de colesterol, reacción inflamatoria e inestabilidad de la placa aterosclerótica. <p>Por estrés oxidativo (disfunción endotelial/< ON):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trombosis (PAI-1, activación de factor tisular, agregación plaquetaria). 2. Inflamación (MPC-1, VCAM, ICAM, citokinas). 3. Vasoconstricción (endotelina, prostanoides, ON). 4. Proliferación y remodelación (factores de crecimiento). 5. Migración y activación de monocitos. <p>Oxidación de LDLc.</p> <p>Diabetogénesis:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interferencia con la señalización de la insulina. 2. Adipogénesis. 3. Sistema nervioso simpático, estrés oxidativo, flujo sanguíneo. <p>Sistema nervioso central:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estimula la sed. 2. Liberación de vasopresina – ADH. 3. Estimulación simpática central.
Efectos de la angiotensina II sobre el receptor AT2	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vasodilatación. 2. Disminución hipertrofia y crecimiento celular. 3. Efecto proapoptótico y antiproliferativo. 4. Aumenta BK, ON y prostaglandinas renales. 5. Dilatación de la arteriola aferente. 6. Inhibición liberación de renina y aumento de la excreción de sodio. 7. Probable liberación de bradicinina con efecto vasodilatador. 8. Apertura de canales de K. 9. Diferenciación celular – angiogénesis. 10. Papel en la fase tardía del crecimiento fetal y en daño vascular. 11. Falta de antagonismo con los ARA. 	
Efectos de la angiotensina II sobre el receptor AT4	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Papel como antifibrinolítico. 2. Aumenta el PAI-1 y fibrinógeno. 3. Falta de antagonismo por los ARA. 	

Características de los receptores y transducción de señales

Los receptores AT1 están relacionados con la proteína Gq que estimula la fosfolipasa C (FLC) (Figura 4). Esta forma desde el fosfatidilinositol (FIP2) inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). El primero libera Ca^{2+} de reservorios con los efectos inmediatos de inotropismo, vasoconstricción, etc. y el segundo activa la Protein cinasa C (PKC) con acciones funcionales y tróficas. También activan la fosfolipasa D (FLD) que cliva la fosfatidilcolina hacia DAG, vía importante para el mantenimiento de la acción cuando se agote el FIP2, pues la fosfatidilcolina es muy abundante. También puede activar en algunas células el AMPc y el GMPc, no mostrado en el gráfico.

La transcripción y síntesis de proteínas son elementos muy importantes e involucran una cascada de fosforilación de proteínas por kinasas como Src o Jak2. Al final de la cascada hay otras proteínas como STAT (*Signal Transduction and Activation of Transcription*), MEK y ERK (*Extracellular signal-Regulated protein Kinase*) que regulan la transcripción genética. Estas acciones pueden ser dependientes o independientes de la proteína G.

Como se ve en la Figura 4 hay relacionados al receptor AT1 factores de crecimiento (EGF – *Endothelial GF*-, y VEGF – *Vascular Endothelial GF*), cinasas de tirosina o integritinas que son liberados, sintetizados o aumentan la expresión de sus receptores por la AT1. Estos estimulan a su vez cascadas de fosforilación renal, vascular y cardíaca de modo que directa o indirectamente la activación de AT1 puede activar casi todas las proteínas de fosforilación

Se ha relacionado también al receptor AT1 con una regulación por insulina o LDLc. Esto puede indicar vías alternativas

de desarrollo de enfermedad cardiovascular en hipercolesterolémicos o diabéticos.

La internalización de los receptores es un paso importante en la terminación de la acción lo que puede estar regulada por los receptores AT2. Los receptores AT1 Y AT4 son capaces de ciclar desde la superficie celular hacia vesículas intracelulares durante el proceso activación/desactivación de los mismos (Figura 4 del Capítulo 1). Además de la propia angiotensina II, otros factores pueden disminuir la expresión de los receptores AT1 como estrógenos, óxido nítrico, hormona tiroidea y en forma interesante las estatinas, mientras que ARA, citoquinas, factores de crecimiento, progesterona, eritropoyetina, y como se ha mencionado, insulina y LDLc aumentan la expresión.

Por su parte los receptores AT2 tienen como mediadores de transducción fosfatasa (con desfosforilación), GMPc – ON – bradicinina, estímulo de la fosfolipasa 2 y aumento del ácido araquidónico.

La AT-IV tiene un receptor específico, el AT4 que es una “aminopeptidasa regulada por insulina”. Es un receptor enzimático (proteolítico) no relacionado a PG, relacionado con los efectos cerebrales de la AngIV y con sustratos como las encefalinas y ocitocina.

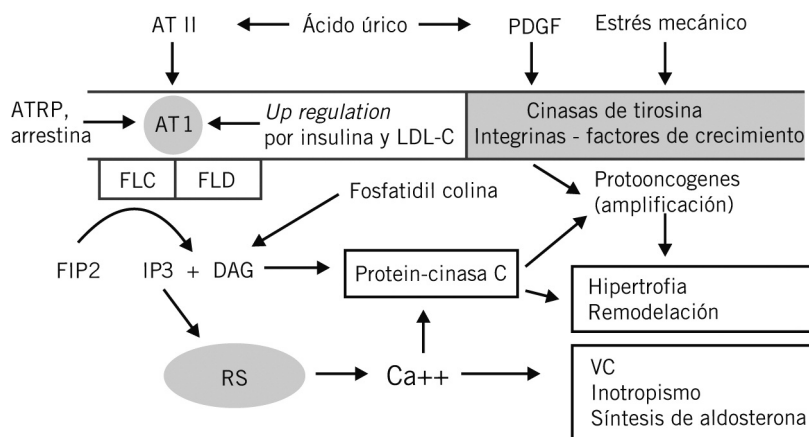
Hay tres formas de terminar con la acción de angiotensina:

1) Fisiológicamente desde el punto de vista hemodinámico por mecanismos compensadores.

2) Por endopeptidasas que la degradan.

3) Por endocitosis del receptor. La ATRP (*Angiotensine receptor related protein*) y arrestina internalizan el receptor disminuyendo la respuesta, lo que no ocurre cuando se une a ARA.

Figura 4



Transducción de señales del receptor AT1

Explicación y abreviaturas en el texto.

SRAA e inflamación

La AT-II es actualmente reconocida como un factor de crecimiento que regula el crecimiento celular y fibrosis, además de sus acciones conocidas. Está involucrada en todas las etapas del proceso inflamatorio (Figura 5) La AT-II aumenta la permeabilidad vascular que inicia el proceso inflamatorio, por liberación de prostaglandinas y factores de crecimiento endotelial.

También contribuye al reclutamiento y activación de células inflamatorias celular por la regulación de moléculas de adhesión y quimiokinas. Otros mecanismos que regulan estos efectos proinflamatorios son el factor nuclear kappa-B (NF-κB), la activación de AP-1 y segundos mensajeros como endotelina 1, la proteína G Rho y otras. También participa en la reparación tisular y remodelado por la regulación del crecimiento celular y síntesis de matriz.

Mecanismos locales del SRAA

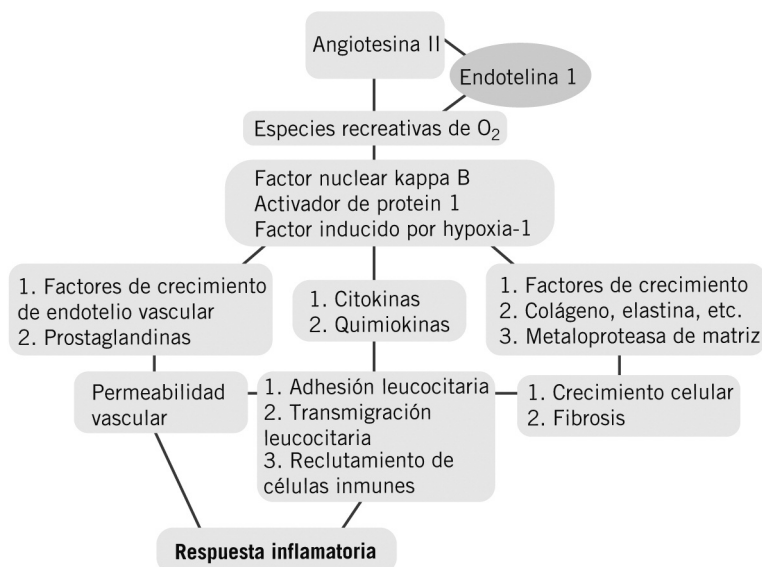
Es clara la presencia de un SRAA completo en diversos tejidos, incluido corazón,

vasos sanguíneos, riñón y cerebro. Allí se expresan tanto receptores de AT-II y mineralocorticoides, y sugieren una acción autócrina y parácrina del sistema. De hecho el estiramiento cardiaco es un estímulo para la liberación por los miocitos de AT-II y provoca un aumento en ellos de la expresión de la ECA. También se ha descrito liberación de renina de los mastocitos cardíacos y producción local de aldosterona. La estimulación de receptores de aldosterona en corazón, vasos y aorta por la aldosterona sintetizada localmente o por la plasmática puede ser causa de insuficiencia cardiaca e hipertrofia o fibrosis vascular, como se describe en los capítulos 6 y 7.

Pueden hacerse algunas consideraciones sobre la presencia de ambos sistemas, locales y sistémicos:

En primer lugar ambos sistemas pueden tener funciones diferentes. Aparentemente el SRAA en circulación tendría importancia en la regulación de líquidos y electrolitos en el corto plazo, mientras que los sistemas locales podrán tener más importancia en la

Figura 5

Mecanismos de acción inflamatorio de AT-II y endotelina

Adaptado de Androulakis et al.

modulación crónica de la función y estructura cardíaca.

En segundo lugar está la presencia de vías alternativas de síntesis de angiotensina II que no incluyan a la ECA. Las quimasas cardíacas son importantes especialmente en ventrículos.

Estos hechos tienen algunas correlaciones farmacológicas, como que los iECA más lipofílicos podrían tener mayor acción sobre los mecanismos tisulares (lo que no está confirmado), y explican uno de los posibles beneficios de los ARA respecto a los iECA a nivel tisular, y que es que los primeros inhiben a la angiotensina formada por cualquier vía (Figura 6). También explican los beneficios de antagonistas de la aldosterona en insuficiencia cardíaca, hipertensión, rigidez arterial o incluso prevención de *stroke*.

Endotelina

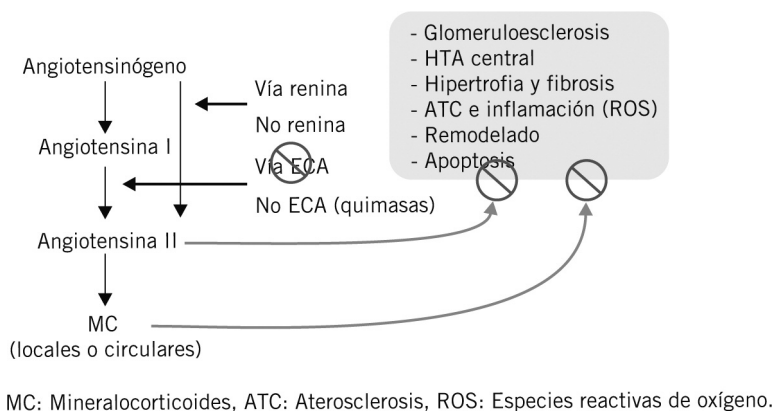
La endotelina es un péptido de 21 amino-

ácidos sintetizado en el endotelio, y también en miocitos y fibroblastos, como una gran pre-prohormona, que es clivada a una prehormona y luego a una de tres variantes, las endotelinas 1, 2 y 3. La ET-1 es la principal isoforma sintetizada en los vasos sanguíneos, la segunda se encuentra en riñón e intestino y la tercera parece tener importancia en el desarrollo del SNC. Potente vasoconstrictor, tiene también efectos sobre la proliferación celular.

Receptores de endotelina

Existen dos mayores receptores de endotelina, el ET-A y el ET-B. Ambos son expresados en células endoteliales, músculo liso vascular, cardiomiocitos y fibroblastos. Existen polimorfismos de los genes que codifican estos receptores, lo que pueden aumentar el riesgo de cardiomiopatía.

Figura 6



Mecanismos tisulares del SRAA (cerebro, corazón, riñón, vasos sanguíneos, etc.) y su modulación por iECA, ARA, y antagonistas de aldosterona.

Características de los receptores y transducción de señales

Los receptores ET-A están localizados en las células musculares lisas y median tanto la vasoconstricción como proliferación celular. Mientras tanto los receptores ET-B se encuentran especialmente en células endoteliales vasculares donde provocan vasodilatación en forma indirecta al liberar óxido nítrico y derivados. Es interesante el hecho que en arterias de conductancia normales las plaquetas y monocitos no alteran su función y se previene la oxidación del LDLc por un predominio de la formación de óxido nítrico. Este mismo, liberado por la estimulación del receptor AT-B reduce el tono vascular. Así la ET-1 no induce normalmente vasoconstricción por estimulación de receptores AT-A de células musculares lisas, sino que puede provocar vasodilatación por estimulación de receptores AT-B endoteliales.

Estos receptores tienen gran importancia en varias entidades como la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, hipertensión pulmonar y procesos inflamatorios. La vasoconstricción sistémica y pulmonar puede ser bloqueada por antagonistas selectivos del ET-A, respuesta mediada por los ET-B pues se abole con los antagonistas selectivos de este receptor e inhibiendo la síntesis de óxido nítrico.

La ET-1 tiene también un rol importante en inflamación (Figura 5), efecto sinérgico con la angiotensina. La ET-1 produce aumento de la permeabilidad vascular, liberación de citokinas y estímulo de la producción de moléculas de adhesión.

En miocardio, donde se expresa fundamentalmente la ET-1, tiene efectos inotrópicos positivos al aumentar la sensibilidad de miofibrillas al calcio y también hipertrofia miocárdica y proliferación de fibroblastos.

Algunos estudios demuestran que en el contexto de insuficiencia cardíaca pueden ser proarrítmica y provocar efectos inotrópicos negativos. Los receptores ET-A predominan en miocitos mientras que los ET-B lo hacen en fibroblastos y predominan en aurícula sobre el ventrículo. Por analogía con lo mencionado con el SRAA la ET-1 “local” puede ser responsable de la alteración estructural y funcional del corazón.

Existe una gran relación entre este sistema de endotelina y otros sistemas neurohumorales al punto que su secreción es estimulada por hipoxia, isquemia, neurohormonas (norepinefrina, angiotensina II y arginina vasopresina) y citokinas inflamatorias como IL-1b). En conjunto muchos de estos estímulos confluyen hacia el remodelado ventricular.

Además de estos efectos vasculares y miocárdicos, la ET-1 circulante modula la función renal, y como se dijo, la actividad del SRAA y del sistema nervioso simpático estimulando la secreción de noradrenalina, angiotensina y vasopresina. Ayuda a la homeostasis de volumen y puede causar retención de Na⁺ y vasoconstricción renal en la insuficiencia cardíaca.

Sistema nervioso simpático

El sistema nervioso simpático (SNS) tiene un rol en todos los fenómenos del “continuo” cardiovascular, desde la génesis de hipertensión arterial, el mantenimiento y empeoramiento de la misma, en la producción de daño de órgano blanco, el desarrollo de insuficiencia cardíaca, en la producción de alteraciones hemodinámicas y metabólicas, en la producción de arritmias, y de otros eventos cardiovasculares.

El sistema simpático es muy complejo y abarca desde complicados mecanismos centrales, con vías aferentes desde los

baroreceptores, y diversas efectoras, humorales y nerviosas que regulan infinidad de funciones como la presión arterial, la excreción de Na⁺ y agua, la secreción de renina, de insulina, diversas propiedades cardíacas, el tono vascular, etc.

Anatomía del SNS

Diversas regiones cerebrales tienen importancia en la regulación del SNS, aunque probablemente no haya una diferenciación pura. Además muchos reflejos autonómicos como el sudor o la regulación de la presión arterial pueden producirse involucrando solo el nivel de médula espinal.

Las señales aferentes de mecano y quimiorreceptores entre otras llegan al núcleo del tracto solitario que tiene un rol central en la canalización de estas señales aferentes. Este, junto al hipotálamo son los principales sitios de integración del SNA, lo que incluye la regulación de temperatura, balance hídrico, metabólico, de la presión arterial, emociones, sueño, respiración y reproducción.

Las señales son recibidas por el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario (NTS) a través de vías ascendentes espino-bulbares y también de áreas como el sistema límbico, neocórtex la corteza y otros en menor medida. Una de las características del sistema es que algunos núcleos relacionados como el órgano subfornical (SFO) y el *organum vasculosum* de la lámina terminal (OVLT) carecen de barrera hematoencefálica por lo que pueden sensar algunas hormonas circulantes como la angiotensina II o la aldosterona (Figura 7). Este es un vínculo importante entre ambos sistemas homeostáticos. Además estos núcleos están relacionados con la sed y el apetito, lo que puede afectar la regulación del volumen en algunas entidades como la insuficiencia

cardíaca.

La estimulación de receptores adrenérgicos en estos núcleos (ver abajo) activan las eferencias nerviosas y hormonales que generan las respuestas simpáticas, del manejo del volumen de líquido extracelular, etc. Lo hacen a través del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, que integra y responde a la variedad de señales y del núcleo ventrolateral del bulbo (RVLM) que determina la intensidad del estímulo simpático. Estos núcleos tienen neuronas con axones descendentes largos destinados al asta intermediolateral de la médula espinal (IML). Las neuronas que parten de allí regulan finalmente la frecuencia cardíaca, inotropismo, la función vascular (vasoconstricción – vasorelajación), el balance de sodio y agua y la secreción de renina. Otra función importante del núcleo paraventricular del hipotálamo es la liberación de la hormona adrenocorticotrofina (ACTH) y la arginina vasopresina (AVP) por la hipófisis,

lo que contribuye a la acumulación de sodio y vasoconstricción en la insuficiencia cardíaca.

Diversas intervenciones farmacológicas son capaces de modular el SNS a nivel central, ya sea en forma directa, como los fármacos antihipertensivos de acción central o los beta bloqueantes, por los efectos moduladores de los antagonistas del SRAA o por los efectos sobre la presión arterial o volemia como los diuréticos o vasodilatadores (Tabla 2).

La presencia de receptores alfa 2 adrenérgicos e imidazolínicos en el NTS y en el hipotálamo tiene importancia en la regulación de la presión arterial y constituyen *targets* para la acción de fármacos como la clonidina y rilmenidina. Otras intervenciones que modifican aferencias del SNS en el manejo de la hipertensión arterial y remarcan la importancia del mismo son la estimulación de los barorreceptores carotídeos o la denervación de la arteria renal.

Figura 7

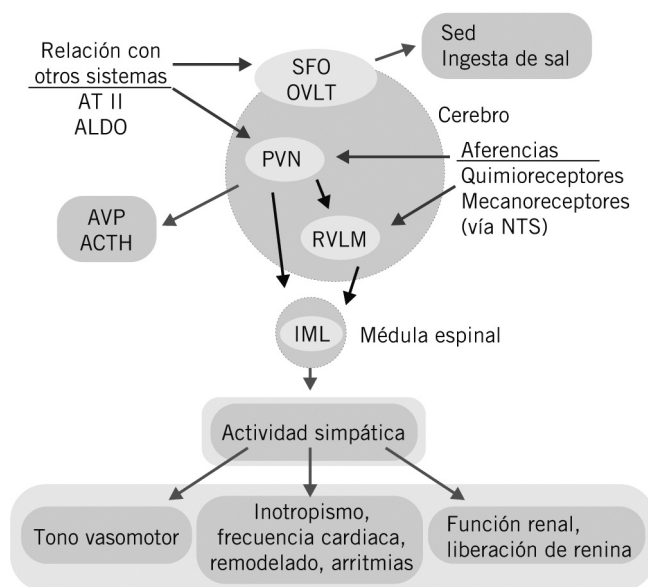


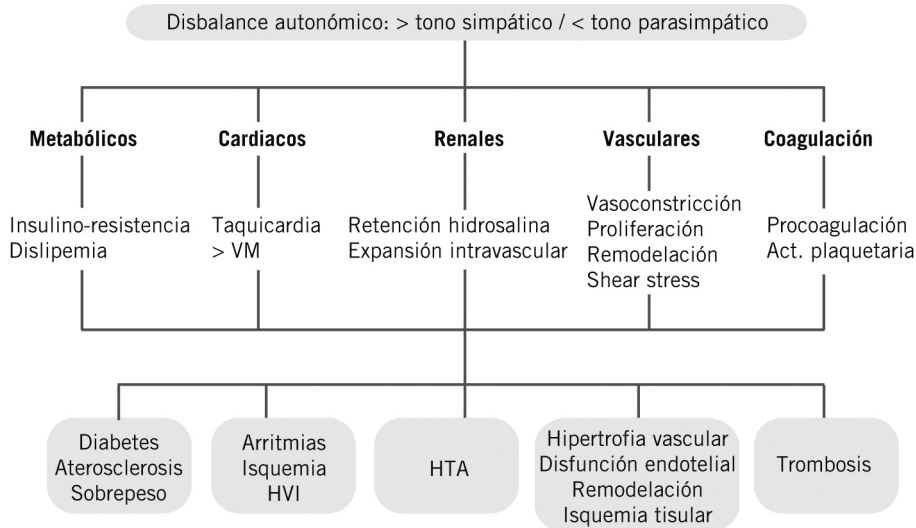
Tabla 2

Efecto de diversos fármacos cardiovasculares sobre el sistema nervioso simpático y periférico

Clase de droga	Efectos sobre el SNS central	Efectos sobre el SNS periférico	Efectos sobre el SNS cardiaco
Drogas de acción central	↓↓	↓↓	↓
α-bloqueantes	=, ↑	↓↓	=
Diuréticos tiazídicos	↑		=
Antialdosterónicos	↓	↓	=
β-bloqueantes	↓↓	↓	↓↓
BCC de acción corta	↑↑	↑	↑↑
BCC de acción larga	↓, =	↓, =	↑
iECA	↓	=	=
ARA	↓	↓	=

BCC: bloqueantes de canales de calcio, ARA: antagonistas del receptor de angiotensina, SNS: sistema nervioso simpático.

Figura 8



Receptores simpáticos y transducción de señales

Los diversos tipos de receptores, sus diferentes efectos sobre la señalización intracelular en sus diferentes localizaciones y los distintos efectos de los ligandos endógenos (fundamentalmente noradrenalina y adrenalina) hacen que la comprensión del sistema simpático sea en ocasiones difícil y con-

tradictoria. Clásicamente se han descrito 2 clases de receptores α (1 y 2) y 3 de los receptores β (1, 2 y 3), algunos de ellos presentado diferentes subtipos. Es conocida la distribución peculiar de cada uno de ellos.

El receptor β fue el primer receptor identificado por clonación. Los receptores α y β adrenérgicos son receptores tipo 2 (ver

capítulo 1) y están acoplados a diversos tipos de proteína G.

Existen diversos tipos de **receptores $\alpha 1$** , siendo los más importantes los de tipo 1A, 1B y 1D. Los 3 tipos de receptores modifican a las proteínas Gq y provocan en las células efectoras activación de las fosfolipasas C y A2, apertura de los canales de Ca^{2+} y activación del intercambiador Na^+/H^+ , modulación de los canales de K^+ y activación de la señalización de las vías de MAPK. El mecanismo es semejante a la activación del receptor AT1.

Los receptores $\alpha 1A$ se distribuyen fundamentalmente en músculo liso, vascular y de otras localizaciones, además de corazón, hígado y diversas localizaciones del SNC. Su estimulación provoca fundamentalmente vasoconstricción en arteriolas además de estímulos proliferativos en las mismas y en corazón.

Los receptores $\alpha 1B$ predominan en corazón, además de riñones y vasos y su estimulación causa especialmente estímulos de crecimiento celular cardiaco.

Por su parte los receptores $\alpha 1D$ se expresan en aorta, arterias coronarias y plaquetas y provocan vasoconstricción aórtica y coronaria.

Los **receptores $\alpha 2$** , por su parte, tienen mecanismos de señalización diferentes a los $\alpha 1$. Ellos modifican la proteína Gi y Go y la consecuencia es la inhibición de la adenilciclase con disminución del AMPc y disminución de la actividad de las fosfokinases asociadas.

Los receptores $\alpha 2A$ están ampliamente distribuidos en el SNC y en algunos vasos sanguíneos. Su estimulación provoca respuestas inhibitorias sobre el tono simpático general desde el SNC y vasoconstricción en pequeños vasos precapilares musculares.

Los $\alpha 2B$ se localizan en fundamental-

mente en vasos sanguíneos, especialmente coronarios y del SNC, y su estimulación provoca vasoconstricción.

Los receptores $\alpha 2C$ predominan en el SNC y su estimulación provoca modulación de la neurotransmisión dopaminérgica y disminución de la liberación de catecolaminas de la glándula suprarrenal.

Los receptores β adrenérgicos modifican la proteína Gs estimuladora y estimulan la adenilciclase, activan las fosfoquinasas (mecanismo común responsable de catalizar la fosforilación de residuos de serina o treonina de estratos proteicos muy variables, utilizando ATP como fuente de fosfatos) y activan los canales de Ca^{2+} .

Los **receptores $\beta 1$** tienen una conocida distribución en corazón, riñón, adipocitos y músculo esquelético. Producen estimulación del inotropismo, frecuencia cardiaca, etc. Las relaciones del receptor con los mecanismos que provocan aumento de la contractibilidad y relajación miocárdica se describen en los capítulos 6 y 7.

Los **$\beta 2$** se encuentran en músculo liso vascular, bronquial, y otros, además de estar presentes en corazón y riñón. Provocan vasodilatación y dilatación del músculo liso en general.

Los **$\beta 3$** , menos conocidos, están distribuidos en tejido adiposo, tracto gastrointestinal y corazón. Su función está relacionada fundamentalmente con regulación metabólica.

Espectro del disbalance autonómico

El disbalance autonómico (aumento de la actividad simpática, y disminución de la parasimpática) provoca una serie de alteraciones fisiológicas que son responsables del daño cardiovascular. Algunos posibles motivos de la hiperactividad simpática son:

- Alteraciones en baroreceptores periféricos.
- Alteraciones de la respuesta central a la

activación de baroreceptores.

- Amplificación de la respuesta simpática por AT II.

- Endotelina y radicales libres de O₂ incrementan eferencias simpáticas.

- Respuesta simpática a la estimulación de quimiorreceptores (apnea de sueño).

Sea cual sea los mecanismos que provocan una hiperactividad simpática o una disminución del parasimpático, el desbalance autonómico produce una serie de efectos en múltiples sistemas:

1. Son conocidos los efectos cardíacos. El aumento del inotropismo, de la frecuencia cardíaca, de la excitabilidad es un mecanismo compensador en determinadas etapas de diversas patologías, pero causante de isquemia, hipertrofia ventricular, arritmias, etc.

2. La estimulación simpática, como el estímulo de renina angiotensina, causan vasoconstricción de arterias renales junto con el desarrollo de hipertensión arterial que suele ser sal-resistente. La continuidad del estímulo simpático en el tiempo provoca injuria renal, disminución de la secreción de sodio y mayor aumento de la presión arterial. Se produce isquemia tubular, inflamación intersticial (con infiltración de células mononucleares y estrés oxidativo) y reducción de la expresión local de vasodiladores, especialmente ON. Como resultado aumenta la reabsorción tubular de sodio, retención hidrosalina y mayor hipertensión.

Así la mayor presión puede compensar aumentando el flujo, mejorar la isquemia y la inflamación y restablecer la reabsorción de sodio pero a expensas de un incremento de la curva presión-natriuresis y del posible desarrollo de arteriopatía glomerular lo que perpetúa el incremento de resistencias y provoca mayor isquemia tubular y disminución de la filtración glomerular, iniciando (o perpetuando) el círculo vicioso.

3. Un tercer aspecto lo constituyen las alteraciones metabólicas. El aumento de la actividad simpática está presente y es uno de los mecanismos más importantes de hipertensión en la obesidad y síndrome metabólico. La insulina puede causar vasodilatación; sin embargo, provoca también un incremento del eflujo simpático por el SNC. En condiciones normales el efecto neto es un mantenimiento de la presión arterial o una leve disminución de la misma. Sin embargo en obesidad, hiperinsulinismo e hipertensión, el balance se inclina hacia el desarrollo de vasoconstricción e hipertensión.

El estímulo simpático también puede ser responsable de dislipemia y alteraciones de la tolerancia a la glucosa. Todos estos elementos favorecen el desarrollo de sobrepeso, diabetes y aterosclerosis.

4. El estímulo simpático provoca alteraciones vasculares funcionales y estructurales, no solo vasoconstricción. Además de ella, la proliferación y remodelado vascular e incremento del *shear stress* son los causantes de hipertrofia vascular, disfunción endotelial e isquemia tisular, además de favorecer el desarrollo de hipertensión arterial y aterosclerosis.

También los fenómenos trombóticos con sus conocidas consecuencias pueden ser activados en los desbalances autonómicos por incremento de la coagulabilidad y activación plaquetaria.

La fibrosis como ejemplo de participación de múltiples sistemas alterados

El desarrollo de fibrosis es un proceso sumamente dinámico y con variable plasticidad en diferentes órganos. Muchas de las cascadas que regulan los diversos sistemas en múltiples órganos finalizan en fibrosis. Estos mecanismos y respuestas fibróticas

Tabla 3

Células intervinientes en el proceso de fibrosis

Células que intervienen en la fibrosis	Ejemplos
Células inflamatorias	Macrófagos, células T, etc.
Células epiteliales	
Células fibrogénicas efectoras	Fibroblastos, miofibroblastos, células de médula ósea, fibrocitos, etc.
Células endoteliales	

Tabla 4

Producen vasoconstricción, hipertrofia o fibrosis	Producen vasodilatación y reducen la hipertrofia o fibrosis
Noradrenalina	Adrenalina ¹
Adrenalina ¹	Dopamina ¹
Acetilcolina ²	Acetilcolina ²
Angiotensina II	Histamina
Aldosterona	Adenosina
Vasopresina	Bradicinina
Ocitocina	ANP-BNP
Serotonina	Hipoxia – Hipercapnia
Leucotrieno C4	Acidosis e hipertermia
Urotensina	Aumento del K ⁺ o Disminución del Ca ²⁺
Endotelina	Oxido nítrico ³
Factores de crecimiento ³	Prostaglandinas ³
Tromboxanos ³	

Existen mecanismos vasoactivos, proliferativos o profibróticos y otros que producen vasodilatación y evitan en daño estructural. 1: Dependiendo del receptor sobre el que actúen y dosis (ver Capítulo 1 Figura 3). 2: Sus efectos dependen de la liberación de ON del endotelio o bien de efectos directos sobre músculo liso. 3: Son liberados por el endotelio.

pueden ser adaptativas en el corto plazo, pero que lleva a disfunción y daño orgánico en el mediano y largo plazo.

Independientemente de las diversas noxas o mecanismos involucrados en la fibrosis, intervienen diferentes células (Tabla 3) y vías moleculares específicas como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que ha sido reconocido recientemente como uno de los mayores mediadores en todos los tipos de fibrosis.

Este, sintetizado y secretado por células inflamatorias y efectoras, es un potente estimulador de la síntesis de las proteínas de la matriz extracelular, provocadoras de fibrosis en forma autócrina y parácrina. En realidad el TGF- β es una superfamilia que implica múltiples cascadas de señalización.

La complejidad del sistema de TGF- β se comprueba, a su vez, por sus interacciones con otros mediadores como integrinas y otros que actúan sobre las MAP y Rho kinasas

como factores de crecimiento, citokinas y péptidos vasoactivos especialmente angiotensina y endotelina como se verá inmediatamente.

Cuando las lesiones y las respuestas inflamatorias disminuyen, se produce la reabsorción de las proteínas de la matriz extracelular y se promueve la reparación. Sin embargo, con la cronificación de los mecanismos proinflamatorios la activación de las células efectoras es incesante y como resultado se produce un depósito continuo de la matriz extracelular, la cicatrización progresiva y daño orgánico. Por lo tanto, la fibrogénesis implica la interacción entre factores que promueven la biosíntesis, la deposición, y la degradación de las proteínas de la matriz extracelular. En este sentido cobran importancia reguladora las metaloproteasas de matriz, y mecanismos que eliminan células efectoras como la senilidad, la apoptosis, o la autofagia.

En el capítulo 6 se describen con más detalle los mecanismos profibróticos en el miocardio responsables de la disfunción diastólica frecuentes en pacientes con hipertensión y diabetes. Aunque se ha entendido recientemente muchos de los procesos celulares y los moleculares subyacentes a la fibrosis, existen pocas terapias efectivas dirigidas específicamente a fibrogénesis. Estos hechos destacan la necesidad de una más profunda comprensión de la patogenia de la misma y la translación de este conocimiento para nuevos tratamientos.

También la hipertensión puede provocar un proceso inflamatorio de bajo grado y, como se mencionó más arriba, la angiotensina II y la endotelina pueden ser en gran medida los responsables de desencadenar inflamación vascular por la inducción de estrés oxidativo. Los hipertensos presentan

una *up regulation* de los receptores de AT1 en células musculares lisas, lo que lleva a una activación de la NADPH oxidasa. El resultado es la estimulación de factores de transcripción inflamatorios como el factor nuclear kappa B (NF- κ B), el activador de proteína 1 (AP-1) y el factor inducible por hipoxia (HIF – 1) tanto en endotelio como en células musculares lisas, fibroblastos y monocitos/macrófagos. Estos a su vez, regulan la generación de mediadores inflamatorios que conducen a la disfunción endotelial e hipertrofia y fibrosis vascular (Figura 5).

Conclusiones

Muy diversos mecanismos interactúan en procesos patológicos cardiovasculares como la hipertensión arterial, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, isquemia o arritmias entre otros. Se han descrito en el capítulo algunas formas de interacción de sistemas como el simpático, SRAA y endotelinas. Otros mecanismos también están presentes (Tabla 4), varios de ellos dependiendo del endotelio vascular, otros son plasmáticos y finalmente otros son tisulares. Además de los mecanismos homeostáticos relacionados, también están presentes otros tipos de interrelaciones como la diferente acción de algunas hormonas o neurotransmisores en presencia o ausencia de endotelio (como en la aterosclerosis) o la convergencia en la transducción de señales de diferentes sistemas, por ejemplo, en la recíproca fosforilación de factores que influyen en la transcripción.

La comprensión de la fisiopatología y la farmacología de estos procesos depende de un acabado conocimiento e interpretación de los roles de cada uno de los mecanismos en juego.

Lecturas sugeridas

- Androulakis ES1, Tousoulis D, Papageorgiou N et al. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms? *Cardiol Rev* 2009;17:216-21.
 - Berridge MJ Unlocking the secrets of cell signaling. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:1-21.
 - Catena C, Colussi G, Marzano L et al. Aldosterone and the Heart: From Basic Research to Clinical Evidence. *Horm Metab Res* 2012;44:181-187.
 - Diz DI, Arnold AC, Nautiyal M, et al. Angiotensin peptides and central autonomic regulation. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11:131-7.
 - Felder RB, Yu Y; Zhang ZH et al. Pharmacological Treatment for Heart Failure: A View From the Brain. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:216-220.
 - Ferrario CM, Strawn WB. Targeting the RAAS for the treatment of atherosclerosis. *Drug Discov Today* 2005;2:221-9.
 - Gajjala PR, Sanati M and Jankowski J. Cellular and molecular mechanisms of chronic kidney disease with diabetes mellitus and cardiovascular diseases as its comorbidities. *Front Immunol.* 2015;6:Art 340.
 - Hopps E and Caimi G. Matrix metalloproteases as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:2583-2589.
 - Liehn EA, Postea O, Curaj A et al. Repair After Myocardial Infarction, Between Fantasy and Reality. The Role of Chemokines *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2357-62.
 - Rockey DC, Bell D and Hill JA. Fibrosis - A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med* 2015;372:1138-49.
 - Ruschitzka F, Corti R, Noll G et al. A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 1999 Feb;17(1):S25-35.
 - Savoia C and Schiffrin E. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clinical Science* 2007;112:375-384.
 - Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:881-900.
 - Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1747-62.
 - Vaneckova I, Maletinska L, Behuliak M et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *Journal of Endocrinology* 2014;223, R63-R78.
 - Yoshimoto T, Naruse M, Tanabe A et al. Potentiation of Natriuretic Peptide Action by the b-Adrenergic Blocker Carvedilol in Hypertensive Rats:A New Antihypertensive Mechanism. *Endocrinology* 1998;139:81-881998.
 - Zhang W and Mifflin S. Plasticity of GABAergic Mechanisms Within the Nucleus of the Solitary Tract in Hypertension *Hypertension* 2010;55:201-206.
-

Hipertensión arterial: perspectivas fisiopatológicas para el manejo terapéutico

Carol Kotliar

¿Puede ser útil individualizar los mecanismos fisiopatológicos para el manejo de la hipertensión arterial?

En la práctica clínica cotidiana, el objetivo del manejo de la hipertensión arterial es el de prevenir las complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares, renales y metabólicas. Los mediadores principales del progreso de la enfermedad son la inflamación, la activación inmune y el proceso aterosclerótico. En este contexto, la definición terapéutica suele basarse más en las grandes guías de sociedades científicas internacionales y nacionales, y menos en la individualización de la fisiopatología. Las guías ofrecen recomendaciones que se fundamentan en el análisis de los resultados de estudios clínicos categorizados según el peso de la evidencia proveniente de cada uno de ellos. La aplicación de las guías ha modificado la práctica médica promoviendo un manejo basado en ellas que simplifica la decisión del profesional. Sin embargo, las bases fisiopatológicas que sustentan y explican los resultados obtenidos en cada estudio que edifica una guía, suelen ser diferentes de la fisiopatología individual del paciente que se presenta en el consultorio, cuyo caso específico puede no hallarse representado por el promedio analizado en

un estudio clínico y situarse en los extremos de la distribución de resultados o desvíos de la media. Por esto, sin dudas la medicina poblacional es una herramienta de inmenso impacto epidemiológico, aunque no desplaza al análisis individualizado cuando existen las posibilidades y condiciones para poder efectuarlo. No se oponen, se complementan.

En el origen del estudio de la hipertensión arterial, su estudio semiológico se focalizaba en el análisis del pulso periférico y sus características, otorgándosele un rol pivotal al estudio de la onda de pulso y sus variaciones. En la actualidad el énfasis de las líneas de investigación y el conocimiento parece cambiar el rumbo para retornar a las fuentes y recategorizar el manejo individualizado basado en la identificación del mecanismo de hipertensión en el sujeto enfermo.

Desde el abordaje terapéutico, dicha identidad fisiopatológica explicaría, además, los cambios en la respuesta a un tratamiento dado que se suceden en el mismo individuo y que podrían representar a las modificaciones del mecanismo fisiopatológico en la misma persona a lo largo de su historia evolutiva. El manejo de la hipertensión arterial no puede basarse exclusivamente

en lograr normalizar el valor de la presión arterial, sino que aparece racionalmente más lógico a la luz de la situación actual del conocimiento, el poder controlar el / los mecanismos subyacentes que en definitiva tienen el efecto mediador de los eventos y complicaciones de la enfermedad. El controlar la presión arterial solamente sin el control del mecanismo podría ser una de las explicaciones a la persistencia del riesgo residual manifestado por la aparición de eventos en algunos individuos con su presión "normalizada" con el tratamiento.

¿Presión arterial periférica o presión arterial central?

La presión arterial central se ha convertido en los últimos años en un factor esencial que puede constituir la brecha o el puente entre la fisiopatología y el tratamiento. En los años recientes, el advenimiento de métodos de diagnóstico no invasivos ha revolucionado la metodología tradicional de medición de la presión arterial al introducir el acceso a los valores de presión central en la práctica clínica. La determinación de los valores de presión arterial en un mismo sujeto se influencia según el lugar del árbol arterial. Al alejarnos de la aorta se espera que no se modificara el valor de la presión arterial diastólica aunque la presión arterial sistólica sufriría un incremento progresivo hacia la periferia denominado fenómeno de amplificación de la onda de presión de pulso especialmente por el impacto de las características de la composición de la pared arterial y la relación entre la onda propagada anterógrada y la onda reflejada.

De manera simplificada, el concepto de presión arterial central describe aquella medida en el nivel de una arteria próxima al corazón como la aorta (presión aórtica central o PAC) o sus ramas principales (presión

carotídea central). La relación entre presión sistólica central y periférica no es uniforme dependiendo en gran medida del envejecimiento biológico de la pared arterial, su rigidez y la morfología de la onda del pulso. En los últimos años el advenimiento de equipos que permiten determinar no invasivamente por diferentes metodologías las características de la onda de pulso, de la onda reflejada, y de la presión central entre otras, ha generado creciente entusiasmo en la interpretación y estudio de sus resultados. La determinación de la PAC puede realizarse a través de la evaluación de la presión arterial braquial y su análisis con tonometría de aplanamiento y con función de transferencia.

Actualmente las recomendaciones de las guías no son homogéneas en cuanto a incluir en todas ellas la determinación de la PAC. Una respuesta neutral a esta pregunta ha sido que si se dispone del recurso para su determinación, su utilidad reside en la mejor interpretación de la situación del paciente asociada a su rigidez vascular.

Su indicación más aceptada es para el diagnóstico de la llamada hipertensión espúria. Se tratan de aquellos casos en general de individuos jóvenes o niños, en quienes se detecta HTA braquial por métodos convencionales, pero cuando se evalúa la presión arterial central se observa que se halla normal, es decir, que no son en realidad sujetos con hipertensión arterial sino que la misma se halla aumentada a nivel periférico probablemente debido a incremento del fenómeno de la amplificación central. En pacientes añosos, la presión central podría ser útil para guiar el tratamiento cuando tienen hipertensión periférica asociada a rigidez vascular muy incrementada, pero con presión central menor. El riesgo de sobretratamiento en estos pacientes ha sido siempre complejo, espe-

cialmente si son ancianos frágiles o vulnerables a hipotensión ortostática, por ejemplo.

Por el momento el interés sobre la presión arterial central es para la interpretación fisiopatológica, el seguimiento de respuesta al tratamiento y titulación de fármacos aunque se requieren de más estudios y resultados de investigación para trasladar su impacto a la práctica clínica.

Finalmente, sabemos que la HTA afecta a más de 1 billón de personas en el mundo y la rigidez vascular es un factor frecuente compartido por la mayoría de ellas. Modelos virtuales y biomecánicos sugieren que la rigidez vascular podría ser responsable del patrón de HTA y su regresión contribuiría a mejorar su manejo.

Los estudios de mecánica vascular así como los de hemodinamia no invasiva que aportan el patrón hemodinámico pueden informar acerca de la resistencia vascular sistémica como aproximación al tono vascular y su contribución al aumento de la PA. En los próximos años las evidencias demostrarán si el target real del tratamiento es la presión periférica o la presión central.

Mecanismos de hipertensión arterial y tratamiento

El origen multifactorial de la hipertensión arterial no excluye que se pueda asignar predominancia a un mecanismo sobre otros en un individuo dado. Aunque el valor de PA sea el resultado de la interacción de un complejo *network* de factores, en la mayoría de los casos, uno de ellos será el que predomine sobre los demás; pudiéndose considerarlo como a su mecanismo índice o líder del proceso hipertensivo.

En la práctica clínica la aproximación posible a una evaluación fisiopatológica incluye la anamnesis y examen físico en primer lugar, seguida por el estudio de la

rigidez vascular y de los mecanismos hemodinámicos de la presión arterial. Si se dispone de recursos adecuados, el estudio con cardiografía por impedancia u otros métodos no invasivos podría proveer de data acerca del patrón hemodinámico que caracteriza a ese paciente. Si se evalúan los roles del índice cardíaco, de las resistencias vasculares sistémicas y del volumen intravascular se podrán obtener datos aproximatorios desde una exhaustiva semiología que en profesionales entrenados proveerá de interesantes datos para proponer el patrón índice del paciente. La interrelación entre estos mecanismos tiende al equilibrio cuyo objetivo es el del sistema cardiovascular en sí mismo, mantener el flujo sanguíneo, la conducción y el *delivery* de oxígeno. En algunas situaciones, puede considerarse que el incremento de presión arterial podría ser el brazo compensador de la caída de flujo sensada por algún órgano blanco. Cuando se realizan las determinaciones del patrón hemodinámico en posición acostado y luego en bipedestación se observan situaciones en las que caídas del índice cardíaco al cambiar de decúbito se asocian a incrementos del índice de resistencias periféricas que *a priori* podrían representar la compensación hemodinámica que busca mantener el flujo sanguíneo constante. Cuando a estas determinaciones se le suma la de la presión central, la aproximación a la condición del paciente suele enriquecer el conocimiento del profesional acerca de la respuesta hemodinámica esperada ante las posibles intervenciones terapéuticas.

Patrones hemodinámicos predominantes en la práctica clínica

Interrelacionando el índice cardíaco (IC), el índice de resistencia vascular sistémica (IRVS) y el volumen intravascular en hipertensos, se

pueden identificar tres patrones hemodinámicos: 1) patrón hiperdinámico con $IC > 4 \text{ L/min/m}^2$ + IRVS normal o frecuentemente disminuido; 2) normodinámico o de HTA establecida, que presenta un IC normal (entre $2,5$ y 4 L/min/m^2), y un IRVS aumentado ($> 2390 \text{ dyn}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$); 3) hipodinámico ($IC < 2,5 \text{ L/min/m}^2$, asociado a un $IRVS > 2390 \text{ dyn}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$).

Hipertensos hiperdinámicos

El patrón hiperdinámico suele caracterizar a sujetos con prehipertensión, jóvenes, síndrome metabólico, y envejecimiento prematuro. La hiperactividad del sistema nervioso simpático promueve en muchos de estos pacientes hipertensos el desarrollo de diabetes y obesidad. Es probable que en una hemodinamia de transición estos pacientes evolucionen a un patrón hipodinámico o de aumento de IRVS a medida que envejecen y se desarrolla arterioesclerosis ante la carga sostenida de HTA y de desbalance autónomo.

El rol del sistema nervioso simpático en el estado hiperdinámico puede estimarse con otras estrategias para su valoración que incluyen estudios que determinan su estado de activación como la microneurografía hasta técnicas no invasivas que se basan en modificaciones de la variabilidad, por ejemplo. Más allá de la intervención farmacológica o invasiva se destaca, actualmente, la relevancia de la influencia de la alimentación y de la actividad física sobre el sistema nervioso autónomo y su equilibrio. Es interesante para poder abarcar en perspectiva el rol del perfil hiperdinámico, recordar su predominancia en sujetos con HTA refractaria y para eso es útil observar el foco puesto recientemente en la denervación renal aunque su indicación es aún controversial más allá de su eficacia. La misma ha sido ampliamente analizada en torno a

su utilidad y seguridad específicamente en aquellos con HTA resistente.

Hipertensos hipodinámicos

El perfil hipodinámico identifica al fenotipo más frecuente de HTA. De una manera extremadamente simplificadora podría considerarse, en la mayoría de los individuos hipertensos, que necesariamente ha fallado al menos uno de los dos principales amortiguadores de la presión arterial: el riñón o la pared arterial. El incremento de las resistencia periféricas está habitualmente, aunque no es excluyente, asociado a “fallas” atribuidas a la función de amortiguación o *damping inteligente* dependiente de la integridad del músculo liso vascular.

Clásicamente, se habla de que la aterosclerosis es una enfermedad inicial de la íntima ya la hipertensión es una enfermedad de la media. Sin embargo, existen múltiples aportes generados en los últimos años en este sentido, que además han facilitado la identificación de un ateroma en el que se distingue un origen hipertensivo.

Existen elementos fisiopatogénicos comunes a cualquier proceso aterogénico, como la disfunción endotelial, la hipertrofia e hiperplasia de las células del músculo liso vascular, su migración a la íntima, la activación inflamatoria, el estrés oxidativo y la remodelación vascular. Pero también existen características distintivas de la aterogénesis del hipertenso, que se hallan relacionadas con los estímulos que la desencadenan. Cuando el IC es bajo ($< 2,5 \text{ L/min/m}^2$) y resistencias vasculares renal y sistémicas sumamente elevadas, pueden tratarse de fenómenos asociados a trastornos en la estructura y la función miocárdicas (hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, disfunción diastólica), renales y vasculares con sensibilidad a la sal.

El hipertenso es un individuo "inflamado"

Erróneamente se puede considerar que la hipertensión se limita a señalar el valor incrementado de presión en el brazo. La tensión parietal aumentada en realidad define a la enfermedad dado que es esta deformación vascular (aumento de deformación sobre la unidad de superficie) la que se vincula a la arterioesclerosis o rigidez vascular. Aun en casos de mecanismos puramente hiperdinámicos, el aumento de la presión arterial promoverá la enfermedad arterioesclerótica en cuanto incremente la tensión y el estrés de rozamiento en la pared vascular. La lesión vascular, que puede iniciarse desde el daño-activación de endotelio y endotelio disfuncionante, se establece como proaterogénica rápidamente promoviendo la activación inflamatoria inicialmente para luego desencadenar la respuesta inmune como segundo estrato de defensa ante la agresión vascular. Este proceso inmunoinflamatorio puede permanecer fenotípicamente silente durante largos periodos. Actualmente, desde estrategias internacionales se promueve la identificación de sujetos en quienes estadios de prevención primordial o primaria pudieran ocultar el incremento de la activación proaterogénica siendo recomendable estimar la carga aterosclerótica para definir estrategias de manejo. Las lesiones que dependen más de la activación neurohormonal e inmunoinflamatoria son más típicas de arterias terminales (como las renales) o de grandes vasos de conductancia (como la aorta), que suelen ser más resistentes a la lesión mecánica y deformación que los pequeños vasos, pero son más proclives a la lesión desencadenada por inmunocomplejos circulantes y a las alteraciones hemorreológicas en las que están involucrados los estímulos neurohormonales. La evolución

del conocimiento sobre la activación inmunológica en la arterioesclerosis ha devengado en su consideración actual como enfermedad inmunoinflamatoria, aunque en la comunidad científica existen divergencias en lo que respecta a los mecanismos desencadenantes de esta activación, así como de si su rol es el de iniciación o de propagación, o ambos. En un intento de simplificación pueden reconocerse al menos tres teorías que convergen en señalar que la rigidez de la pared vascular que es frecuente en los hipertensos, presenta un componente inmune desde sus estadios precoces: la primera sugiere que la respuesta inmunoinflamatoria es secundaria al ingreso de lipoproteínas al espacio subendotelial; la segunda atribuye el gatillado de la respuesta a agentes infecciosos; finalmente, la tercera sostiene que el sistema inmune tiene un rol esencial en el inicio y en la cronicidad del proceso de arterioesclerosis, de manera similar a la de una enfermedad autoinmune. La respuesta autoinmune se desencadenaría por la activación del tejido linfoide asociado a los vasos (VALT) a partir de auto-Ag derivados de la lesión endotelial, los cuales podrían activar las CD que iniciarían el proceso.

¿Cuál es la relación entre SRAA y activación inmunoinflamatoria?

Es sabido que la interacción endotelio activado-leucocito promueve la activación del SRAA y de la respuesta inmune. Sus principales biomarcadores, la angiotensina II, citocinas IL-6 y TNF α , se han descripto incrementadas en plasma y se vinculan a un mayor tono vasoconstrictor, que a su vez favorece el continuo inflamatorio. La biología de la interacción inmunoinflamatoria-SRAA alcanza su icono en la identificación de la presencia de receptor AT1 para la Ang II en el linfocito T, y se refuerza con el

conocimiento de la capacidad quimiotáctica de la Ang II para las células inflamatorias.

Relación entre linfocitos T, SRAA y aspectos mecanicistas de la aterosclerosis renal

Las lesiones aterosclerótica y arterioesclerótica influirán en el comportamiento del líquido intravascular y en sus elementos formes, que a su vez afectan la pared vascular. El movimiento del flujo sanguíneo es heterogéneo en la luz del vaso, siendo más veloz y lineal en el centro que en la periferia. La presencia de alteraciones de la pared puede generar áreas de turbulencia, de predicción y caracterización complejas, debido a que se trata de un líquido heterogéneo compuesto por elementos con velocidad y movimiento determinados por la fuerza de contracción cardíaca y la movilización de la pared vascular, dependiente de su grado de elasticidad. Por esto aun en situaciones normales, la presencia de puntos de reflexión y zonas de aceleración - desaceleración modifican de forma crítica la vulnerabilidad a la agregación de plaquetas y de factores proinflamatorios, favoreciendo la formación de trombos con la consiguiente activación de mecanismos antitrombóticos y fibrinolíticos que previenen la trombogénesis. Sin embargo, la lesión endotelial, la aterosclerosis y la arterioesclerosis son algunas condiciones que acrecentarán esta vulnerabilidad.

¿Existe una fisiopatología común a la aterosclerosis y la hipertensión?

Por otra parte, en el hipertenso, la transcripción de proteínas que rigen la apoptosis macrofágica puede alterarse y dar origen a necrosis secundaria, que se asocia con hemorragias y complicaciones intraplaca. Este fenómeno se produciría más precozmente que en pacientes ateromatosos sin

hipertensión.

En concordancia con la idea de una patología subyacente común a la hipertensión y la aterosclerosis existen mecanismos fisiopatológicos que caracterizan a ambas. Dos de estos son el crecimiento (hipertrofia) y la proliferación (hiperplasia) de las células de músculo liso en la capa media de la pared vascular, los cuales conducen a un mayor espesor íntima-media; otros factores que contribuyen con tal aumento de espesor son la migración de las células del músculo liso, los depósitos de tejido conectivo, el desarraigo de la matriz extravascular y la remodelación, que a menudo alteran permanentemente la función vascular. Una característica común adicional es el reclutamiento de monocitos, macrófagos y células T en la pared arterial, proceso que puede activar los mecanismos proinflamatorios e inmunológicos.

Factores hemodinámicos, no hemodinámicos, mecánicos y neurohormonales también confluyen en el incremento del estrés oxidativo y en la aceleración de la peroxidación lipídica y formación de células espumosas desde los macrófagos atraídos a la pared celular. De esta manera, en el hipertenso, en quien se encuentra reducido el tono vasodilatador de la pared a expensas de disminución de la actividad del óxido nítrico se facilita la aterosclerosis por aumento relativo del tono vasomotor, respuestas inflamatorias, adhesión plaquetaria y proliferación del músculo liso.

En este caso, sería cierto que la hipertensión favorece la aterosclerosis de manera diferente que otros factores de riesgo, ya que la pérdida específica del efecto vasculoprotector del óxido nítrico predispone al vaso a complicaciones secundarias, como el incremento de la oxidación del LDL.

Características inflamatorias de la aterosclerosis en el hipertenso

En el desarrollo del proceso aterosclerótico en el individuo con enfermedad hipertensiva pueden distinguirse dos péptidos proinflamatorios que tendrían mayor relevancia que en otras condiciones asociadas a aterosclerosis: la angiotensina II y la endotelina 1. Las propiedades proinflamatorias de la angiotensina II han sido demostradas tanto en grandes vasos de conductancia como en pequeñas arterias, y en el riñón tanto como en el corazón. La angiotensina II estimula la acción del NADP y de la NADPH oxidasa en el endotelio, las células musculares lisas y la adventicia de los vasos; estas acciones generan especies reactivas del oxígeno, que causan disfunción endotelial, inflamación, sobreexpresión de endotelina 1, de moléculas de adhesión y del factor nuclear kappa B, y contribuyen a la formación de lesiones ateroscleróticas no denudantes y a la complicación de las denudantes.

Respecto a la endotelina 1, avances recientes han permitido documentar su papel como un importante mediador de la inflamación de la pared vascular y su efecto potenciador sobre los procesos mencionados de la angiotensina II. Los mecanismos inflamatorios son significativos ejecutores en la fisiopatología de la aterosclerosis en el hipertenso y son probablemente uno de los más importantes nexos entre ambas enfermedades.

Mecanismos hemodinámicos como respuesta autorreguladora

La caída del flujo sanguíneo tisular es el objetivo a preservar de la mayoría de los mecanismos hemodinámicos, nerviosos y neurohormonales de la autorregulación. Es esencial que el organismo mantenga la

presión arterial normal para asegurar la perfusión tisular suficiente considerándose que autorregulación es la capacidad de los vasos para buscar mantener un flujo sanguíneo constante. Sus principales efectores son las arteriolas, y las arterias pequeñas. Esta función reconoce un rango de valores de la presión arterial en las circulaciones renal, cerebral y coronaria predominantemente. Los principales estímulos que participan en la autorregulación son los cambios en la presión intraluminal, el *shear* estrés o tensión de cizallamiento (y las concentraciones de metabolitos en los vasos o los tejidos).

Se reconocen a su vez 3 tipos de respuestas efectoras de estos activadores; *respuesta miogénica, respuesta dependiente del cizallamiento y la respuesta metabólica.*

Desde la visión hemodinámica descrita previamente, los mecanismos que buscan restaurar el equilibrio son el índice cardíaco o volumen minuto y la resistencia periférica siendo sus principales estímulos sentidos por los barorreceptores y los quimiorreceptores y su principal biomarcador la presión arterial media.

Los receptores de estiramiento, llamados *barorreceptores* o *mecanorreceptores*, localizados en el arco aórtico y en la bifurcación carotídea pueden ser de alta presión (aortocarotídeos) y de baja presión (cardiopulmonares). Además, hay barorreceptores localizados en otros sitios, como el riñón, que tiene una función similar. Los quimiorreceptores se encuentran en los cuerpos carotídeos adyacentes a la aorta, no son tan importantes en la regulación de la presión arterial pero sí tendrían un papel en la regulación de la presión durante condiciones extremas, como la hipoxia.

Conclusiones

Un manejo terapéutico basado en la

fisiopatología individual del hipertenso, aportaría sin dudas al conocimiento del riesgo y evolución de la enfermedad. El advenimiento de métodos no invasivos para estimar los mecanismos de la hipertensión permite identificar patrones de la interrelación entre el índice cardíaco, el índice de resistencias vasculares sistémicas y el volumen intravascular. Si no se dispone de métodos complementarios, estos patrones pueden estimarse a través de una aproximación desde la semiología. El manejo del patrón hemodinámico permite identificar el mecanismo índice y definir un tratamiento basado en el mismo, desde la inclusión así mejor fundamentada de las recomendaciones de guías de manejo. El concepto de riesgo residual podría explicar la incidencia de eventos en personas que logran valores

normales de PA pero en quienes persisten desequilibrios hemodinámicos como vasoconstricción periférica, hipodinamia o hiperdinamia. Cuando a un sujeto hiperdinámico se le indica un tratamiento basado en fármacos vasodilatadores se exagerara el estado hiperdinámico, y de similar manera cuando a un sujeto hipodinámico se le indica un fármaco inotrópico negativo se promoverá el incremento de la vasoconstricción para mantener el flujo sanguíneo.

También es importante desde la perspectiva de la fisiopatología aplicada a la clínica, tener en consideración el sustrato inmunoinflamatorio de la enfermedad vascular hipertensiva. Esta activación es compartida por el proceso aterosclerótico y constituye *targets* de tratamiento comunes en las mayorías de las líneas de investigación.

Lecturas sugeridas

- Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement. *Hypertension* 1995; 26:485-490.
 - Ferrario C. "Review: The role of noninvasive hemodynamic monitoring in the evaluation and treatment of hypertension". *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1(2):113-118.
 - Hansen T, Staessen J, Torp Pedersen C et al. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. *Circulation* 2006; 113:664-670.
 - Kotliar C, Esper R, Barontini M. De la fisiopatología a la clínica de la hipertensión arterial.. *Tratado de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial*. Buenos Aires: Intermedica. 2010. p379-387. isbn 978-950-555-384-6.
 - Kotliar C, Forcada P, Ferdinand K. Noninvasive Diagnosis of Subclinical Atherosclerosis in. *Journal Cardiometabolic Syndrome: Le Jacq*. 2008 vol.3 n°1. p60-62. eissn 1559-4572.
 - Laurent, S. et al. "Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients". *Hypertension* 2001; 37:1236-1241.
 - Laurent, S. et al. "Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension". *Stroke* 2003; 34:1203-1206.
 - Roman M, Naqvi T, Gardin J et al. Clinical Application of Noninvasive VascularUltrasound in Cardiovascular Risk Stratification: A Report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 943 – 854.
 - Smith RD, Levy P, Ferrario CM. "Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects". *Hypertension* 2006; 47:769-775.
 - Taler S, Textor S, Augustine J. "Comparing hemodynamic management to specialist care". *Hypertension* 2002; 39:982.
 - Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. "Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)". *Circulation* 2009; 120(12):1084-1090.
-

Fisiopatología y modulación farmacológica de la célula miocárdica isquémica y reperfundida

Ernesto Miguel Ylarri

La enfermedad vascular aterosclerótica es, como se conoce, la primera causa de morbilidad en muchos países y la cardiopatía isquémica una manifestación principal de la misma. El infarto agudo de miocardio lleva a la disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca por la magnitud del área necrótica y posterior remodelamiento, con la consecuente gran discapacidad, pérdida de capacidad laboral y gastos de recursos en salud.

El manejo primordial de la entidad corres-

ponde a la promoción de la salud en los individuos sanos trabajando sobre la dieta, la actividad física y evitando el sobrepeso y tabaquismo. En individuos que desarrollan factores de riesgo, el manejo de hipertensión, dislipemia, síndrome metabólico, de la hiperglucemia y la oportuna protección antitrombótica son esenciales y su adecuada implementación ha sido responsable de la disminución de la incidencia infarto de miocardio en países desarrollados. En muy pocos pacientes las intervenciones

Figura 1



(angioplastia transluminal coronaria, cirugía de revascularización, células madres o angiogénesis) podrá ser de utilidad (Figura 1). Pero en muchos pacientes, el manejo farmacológico de la isquemia con sus variadas manifestaciones, desde la isquemia silente, la angina crónica, los síndromes coronarios agudos o la prevención de muerte súbita es la intervención necesaria. Es el objetivo de este capítulo la introducción fisiopatológica y modulación farmacológica de este último tópico.

Isquemia miocárdica

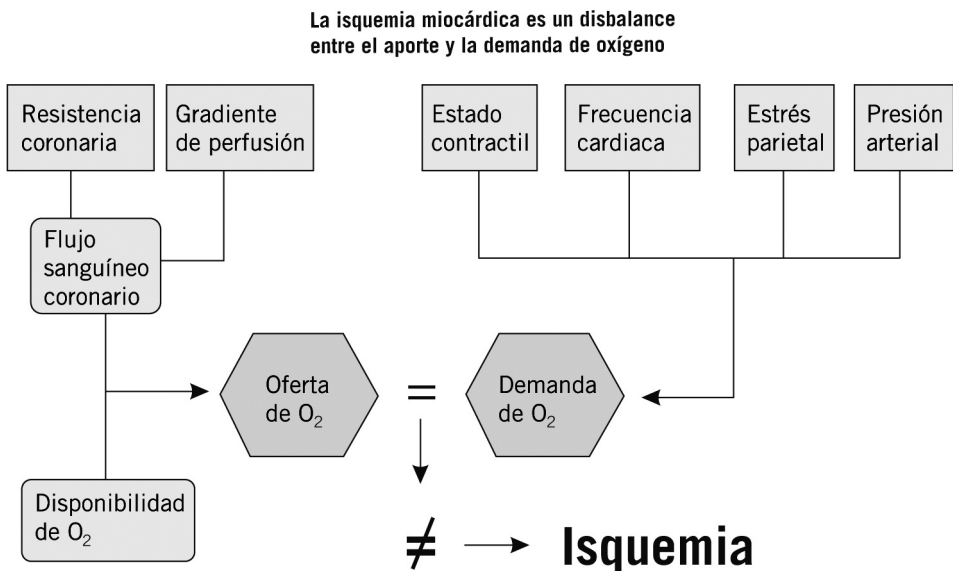
La isquemia miocárdica ocurre por un desbalance entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno (Figura 2).

Circulación coronaria y oferta de oxígeno

La circulación coronaria normal es controlada por los requerimientos cardiacos de oxígeno. La extracción miocárdica de oxígeno es elevada y relativamente constante;

de esta forma el parámetro a modificar para aportar más oxígeno a los tejidos es el flujo coronario, que depende de un balance entre la vasoconstricción y la vasodilatación. Las arterias coronarias epicárdicas más grandes son capaces de vasoconstricción y vasorelajación, pero tienen la función fundamental en individuos sanos de conducir la sangre desde aorta a las arterias más pequeñas del miocardio; son denominadas por ello vasos de conductancia. Por su parte, las arteriolas más pequeñas, intramiocárdicas, son consideradas como vasos de resistencia, debido a la importancia que adquiere en ellos las modificaciones del tono vascular en la regulación del flujo miocárdico. Ellas tienen una capacidad enorme de dilatarse ante las necesidades de oxígeno como en el ejercicio o estrés emocional, lo que se denomina regulación metabólica. También el tono de estos vasos pequeños se adapta a alteraciones fisiológicas de la presión arterial que produce perfusión y

Figura 2



compresión intramiocárdica sistólica para mantener el flujo apropiado, lo que se denomina autoregulación.

Tanto las arterias epicárdicas como intramiocárdicas son origen potencial de alteraciones en el flujo causantes de isquemia, aún en individuos “sanos” (sin enfermedad aterosclerótica). Ejemplos de estas entidades son la angina vasoespástica de Prinzmetal, por contracción de arterias epicárdicas de conductancia y la angina microvascular por vasoconstricción (o alteraciones de la relajación) de pequeñas arterias de resistencia.

Además de los vasos de conductancia y resistencia se destaca la presencia del plexo subendocárdico. El flujo de estos vasos no depende solo de su tono sino también, y en forma importante, de la compresión extrínseca que sufren fundamentalmente debido a la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo. De esta forma se puede definir al gradiente de perfusión coronario, verdadera presión de perfusión determinante del flujo como la diferencia entre la presión arterial y la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo.

Así la perfusión miocárdica efectiva está relacionada directamente al gradiente coronario e inversamente a la resistencia coronaria y a la frecuencia cardiaca, esta última importante pues es la que determina el tiempo diastólico, momento en que se realiza la perfusión efectiva.

Además del flujo coronario, otro aspecto importante parte de la ecuación que determina el aporte de oxígeno es la capacidad de la sangre de transportar O₂ y entregarlo en los tejidos periféricos, en este caso el miocardio. Obviamente son importantes la PaO₂, el nivel de hemoglobina, aspectos reológicos como la viscosidad sanguínea y la capacidad de extracción de oxígeno rela-

cionada a los niveles de 2,3 difosfoglicerato, aspectos que deberán tenerse en cuenta ante pacientes isquémicos. Sin embargo, son los factores vasculares obviamente los más importantes y que aceptan modulación farmacológica.

Demanda de oxígeno y umbral isquémico

La enfermedad aterosclerótica es la causa más frecuente de la disminución del aporte de O₂ al miocardio, con o sin otros fenómenos asociados como el cambio en el tono vasomotor (espasmo coronario) o trombosis arterial. Raramente otros fenómenos son causa de obstrucción coronaria como la embolia coronaria o aortitis luética. El árbol coronario tiene suficiente capacidad de reserva de modo de compensar con mayor aporte, la mayor demanda en situaciones de incremento del ejercicio físico o de estrés mental, lo que no puede hacer en presencia de aterosclerosis coronaria, en parte por la obstrucción, si es severa, y en parte por la presencia concomitante de disfunción endotelial en obstrucciones no tan críticas. Cuando la obstrucción ha alcanzado un nivel crítico (alrededor del 70% de la luz) existe un punto (umbral) en que mayor demanda resultará en isquemia, y donde puede haber disminución de la perfusión aún en estado basal. Este punto presenta una gran variación interindividual y también en el mismo individuo en diferentes momentos del día o situaciones.

Otras entidades pueden causar isquemia miocárdica por incremento exclusivo de la demanda, cuando hay limitaciones en el flujo como en la hipertrofia ventricular izquierda severa en presencia de estenosis aórtica. En estos casos la angina de pecho es indistinguible de la causada por aterosclerosis coronaria. También puede disminuir el umbral isquémico en condiciones

Tabla 1

Condiciones que potencialmente exacerbaban la isquemia

Aumento de las demandas de oxígeno	Disminución del aporte de oxígeno
No cardíacas Hipertermia Hipertiroidismo Estimulación simpática (cocaína) Hipertensión Ansiedad Fístula arteriovenosa	No cardíacas Anemia Hipoxemia (neumonía, asma, epoc, apnea de sueño) Estimulación simpática (cocaína) Hiperviscosidad (policitemia, leucemia)
Cardíacas Miocardiopatía hipertrófica Estenosis aórtica Miocardiopatía dilatada Taquicardia	Cardíacas Estenosis aórtica Cardiomiopatía hipertrófica

como anemia severa o severa hipoxemia. Con frecuencia estas entidades coexisten (Tabla 1).

La demanda de O₂ es dependiente de diversos factores. Si bien muchas funciones miocárdicas consumen oxígeno, como el metabolismo en reposo, la captación de ácidos grasos, la actividad eléctrica y la función diastólica, las modificaciones más importantes que determinan el consumo de O₂ incluyen el estado contráctil, la frecuencia cardíaca, la poscarga (o la presión arterial a fines prácticos) y el estrés parietal. Este último es producto del volumen de fin de diástole (o precarga) y la masa del ventrículo izquierdo. Como el estrés parietal y la contractibilidad no pueden ser cuantificados en forma sencilla, la estimación aproximada y simplificada del consumo (o demanda) de O₂, se realiza habitualmente a través del doble producto (frecuencia cardíaca x presión arterial) o en ocasiones con el triple producto, en que se agrega a la ecuación el tiempo eyectivo del ventrículo izquierdo. Ese doble producto es un método adecuado para cuantificar el umbral isqué-

mico antes mencionado.

Oclusión coronaria y reperusión

Por su parte, luego de la oclusión en la gran mayoría de los casos trombótica de una arteria coronaria se produce necrosis miocárdica o severo daño isquémico. Las estrategias de reperusión, de rutina en estos pacientes mejoran la función ventricular y el pronóstico a corto plazo aunque aumentan de modo “paradojal” la incidencia de insuficiencia cardíaca en el largo plazo. Sin embargo, la reperusión puede producir daño adicional al miocardio (daño de reperusión), de modo que el daño provocado durante un infarto de miocardio puede definirse como de “isquemia/reperusión”, donde están involucrados diversos mecanismos fisiopatológicos.

Luego de la obstrucción coronaria, el área miocárdica comprometida o en riesgo se necrosa si no existe reperusión o circulación colateral. La magnitud del área isquémica/necrótica dependerá no solo del área en riesgo por la obstrucción de una arteria coronaria en particular, sino de la duración

de la obstrucción, la magnitud de la circulación colateral, la temperatura del tejido y la situación hemodinámica, aunque esta última (específicamente la frecuencia cardíaca y la contractibilidad) son más determinantes del consumo de oxígeno que obviamente está deprimido por la falta de contractibilidad y no es el causal más importante para la determinación del área afectada, que depende de la falta de aporte. De hecho, en esta situación, la presencia de taquicardia afectará más el llenado coronario que el consumo de O₂. El *precondicionamiento isquémico* es un mecanismo que permite retrasar en el desarrollo de infarto luego de oclusión, aunque es poco aplicable clínicamente, pues exigiría intervenciones antes de un evento isquémico. Sin embargo, puede ocurrir en pacientes con angina de pecho prodrómica que podría proteger por este mecanismo.

Está normalmente establecido que la reperfusión es altamente deseable en pacientes con infarto de miocardio y oclusión de la arteria coronaria. Sin embargo, cada vez hay mayores evidencias que esta misma reperfusión es capaz de provocar daño adicional al miocardio, además del provocado por isquemia, y es parte de la magnitud del infarto de miocardio. Esta lesión por reperfusión puede ser definida como daño potencialmente prevenible del miocardio, que era viable antes de la reperfusión y que es dañado por una consecuencia de eventos disparados o aumentados por la misma reperfusión. La obstrucción coronaria en sí, provoca en las células miocárdicas bandas de contracción, cariólisis, hinchazón de mitocondrias, lesión microvascular, hemorragia intersticial e inflamación, lo que se traduce en arritmias y disfunción sistólica transitoria (*stunning*); muchos de estos hechos son agravados o

puestos de manifiesto por la reperfusión. Se ha establecido que la reperfusión a *baja presión* produce menos edema y menor área de infarto que la reperfusión abrupta. Esto ha determinado el concepto de *poscondicionamiento isquémico*, esto es la reperfusión gradual, con retraso en el restablecimiento del flujo y de la presión de perfusión. Este, obviamente no reduce el trauma isquémico, pero sí el de la reperfusión.

Otro mecanismo perjudicial asociado a la reperfusión es el fenómeno de *no-reflujo* debido a obstrucción microvascular que puede producirse hasta en un 10 - 30% de pacientes luego de la oclusión (y recanalización) de la arterial epicárdica y contribuye al tamaño del infarto. Este es provocado por daño de células endoteliales y trombosis de capilares rodeadas de edema y cardiomiocitos con daño severo. Ocurre pocos minutos luego de la reperfusión y puede durar 1 semana. Los mecanismos posibles de la misma son varios: embolización de *debris* de lesiones ateroscleróticas, agregados plaquetarios o leucocitarios, vasoconstricción, compresión extravascular por edema del miocardio adyacente o por la presión intraventricular en áreas subendocárdicas y lesión del endotelio vascular. Estos mecanismos no son excluyentes y pueden variar tanto espacial como temporalmente durante el infarto de miocardio.

Es interesante que el poscondicionamiento isquémico puede mejorar tanto el daño de reperfusión como el fenómeno de no-reflujo al mejorar algunos de los mecanismos comunes como el déficit primario energético, la formación excesiva de especies reactivas de O₂, sobrecarga de calcio e hipercontractura.

Además de la necrosis luego de una obstrucción coronaria se presentan fenómenos semejantes como la apoptosis, la autofagia

y la necroptosis, pero que están provocados por mecanismos diferentes, programados y autoregulados por receptores y cascadas de señalización específicas. Algunos actores en estos procesos son receptores de TNF- α , apertura de poros de permeabilidad mitocondrial, liberación mitocondrial de citocromo c, activación de caspasas, autofagosomas (vesículas de doble membrana), etc. Si procesos como la autofagia son más beneficiosos que perjudiciales o el grado en que contribuyen al infarto está en discusión, pero es importante el hecho que pueden ofrecer *targets* farmacológicos que pueden modularlos.

Estrategias en la reducción de la isquemia

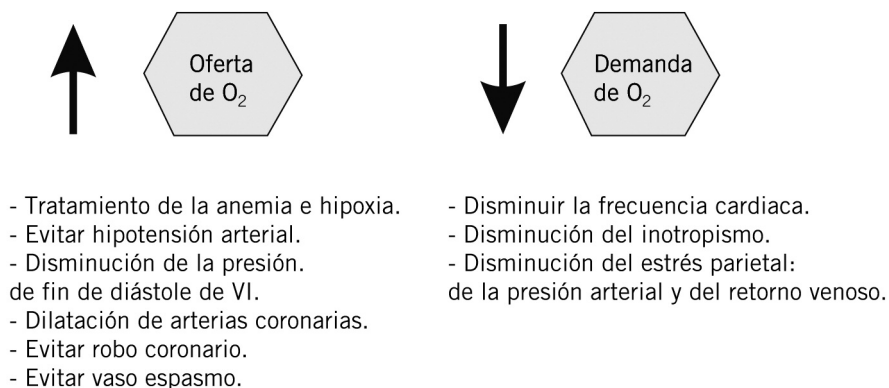
Diversos blancos farmacológicos (Figura 3) son la base del tratamiento de la isquemia miocárdica, frecuentemente complementario de alguna estrategia de revascularización. Si bien la mejoría de síntomas es muy importante en la calidad de vida, el objetivo último del tratamiento es la reducción del riesgo de eventos y la mortalidad.

Fármacos que controlan síntomas

Un primer grupo de fármacos son útiles para mejorar los síntomas, actuando sobre el balance aporte-demanda, e incluyen agentes clásicos anti-isquémicos como nitratos, beta-bloqueantes y bloqueantes cálcicos y más novedosos como el nicorandil, ivabradina, trimetazidina y ranolazina. En general, actúan sobre la demanda de O₂ aunque en algunos casos son útiles para aumentar el aporte por diversos mecanismos. Pueden reducir síntomas, mejorar la isquemia silente y mejorar algo la capacidad de ejercicio, pero no se ha demostrado mejoría en el pronóstico con ellos, con excepción probablemente de los beta bloqueantes en algunos contextos como en el posinfarto de miocardio.

Los beta bloqueantes actúan fundamentalmente por el bloqueo beta 1. Disminuyen la demanda de oxígeno al disminuir la frecuencia cardíaca, la contractibilidad, la presión arterial y el estrés parietal. Pueden aumentar el flujo coronario al incrementar el tiempo de diástole y el gradiente coronario al disminuir la presión arterial.

Figura 3



Mecanismos del efecto antiisquémico

Los nitratos son prodrogas. Actúan como donantes enzimáticos de óxido nítrico; no lo liberan directamente como el nitroprusiato. Interactúan con grupos sulfidrilos y enzimas intracelulares para producir óxido nítrico o intermediarios como el S-nitrosotiol. El mecanismo de acción fundamental es la activación de la guanilato ciclasa intracelular lo que aumenta el GMPc y activa las proteínquinasas dependientes de GMPc y canales iónicos. La asociación del ON exógeno con el endógeno favorece la homeostasis vascular y la función endotelial. La consecuencia es una profunda vasodilatación independiente del tono basal. Esta vasodilatación es más marcada en venas probablemente por su mayor capacidad de liberar óxido nítrico. Se produce disminución del retorno venoso, de la precarga y de la presión de fin de diástole. La reducción del estrés parietal conduce a la disminución del consumo de oxígeno y la menor presión intraventricular a mejoría de la perfusión por aumento del gradiente coronario. La vasodilatación coronaria epicárdica y de colaterales aumenta también el flujo favoreciendo el mismo a las áreas isquémicas. Son capaces de reducir por los mismos mecanismos la agregación plaquetaria.

La inhibición de los canales de calcio tipo L es el mecanismo de acción de los bloqueantes de los canales de calcio. La consiguiente disminución de las corrientes del ion, es el mecanismo de los profundos efectos vasodilatadores coronarios y periféricos de este grupo de fármacos, además de sus efectos inotrópicos negativos y de disminución de la frecuencia sinusal y de la conducción aurículo-ventricular, estos últimos efectos solo compartidos por los no dihidropiridínicos como el diltiazem y el verapamilo, que carecen de selectividad vascular. El

mecanismo antiisquémico depende de la reducción del consumo de O₂ por los últimos tres efectos y aumento del aporte por la vasodilatación coronaria.

El nicorandil tiene un mecanismo de acción dual: por un lado, al tener nitratos en su estructura química, tiene efectos semejantes a estos, con vasodilatación arterial y venosa. Por otro lado es agonista de los canales de ATP/K de potasio mitocondrial. El eflujo de potasio concomitante hiperpolariza las células e inactiva los canales de calcio voltaje-dependientes. Si bien se considera que los efectos fundamentales corresponden a la mejoría de los síntomas y de la capacidad funcional existen trabajos que puede mejorar el pronóstico en algunas situaciones.

La ivabradina es un inhibidor selectivo y específico de los canales If (*funny*) que generan una corriente mixta de sodio/potasio voltaje dependiente. Es esencial esta corriente en la actividad de marcapasos del nódulo sinoauricular. Los canales son también modulados, además de la hiperpolarización, por el AMPc intracelular regulado por la actividad simpática. La reducción de la frecuencia cardíaca es el mecanismo antiisquémico de este fármaco.

La trimetazidina es un modulador enzimático con diversos mecanismos de acción propuestos. Durante la isquemia, se favorece la beta-oxidación de ácidos grasos libres y disminuye la oxidación de la glucosa. Esto se asocia con mayor consumo de oxígeno y menor eficiencia para producir ATP, acumulación de lactato y acidosis. Un mecanismo bien descrito es la inhibición de la beta-oxidación de ácidos grasos específicamente de la enzima 3-cetoacil coenzima A

tiolasa (LC3-KAT) con aumento de la oxidación de glucosa lo que optimiza los procesos celulares con menor consumo de oxígeno en situaciones de isquemia. Esto evita la disminución del ATP intracelular manteniendo la función de bombas y flujo transmembranoso de iones. También la trimetazidina restablece la homeostasis entre oxidación de la glucosa y glucólisis aumentando los efectos de la piruvato deshidrogenasa. Estos efectos producen disminución del consumo de O₂ en la síntesis de ATP, la acidosis y la acumulación intracelular de sodio y calcio, disminuye la formación de especies reactivas de O₂ y la infiltración de neutrófilos. Por último, podría ser de utilidad un efecto reductor en la acumulación de colágeno.

La ranolazina, por su parte, inhibe los canales de sodio lo que disminuye la entrada de Na y calcio en el miocito con lo que puede mejorar la disfunción diastólica y probablemente el flujo coronario. A altas concentraciones inhibe las corrientes rápidas rectificadoras de K, prolongando el QT. Aún no es claro su rol en el manejo de la enfermedad isquémica.

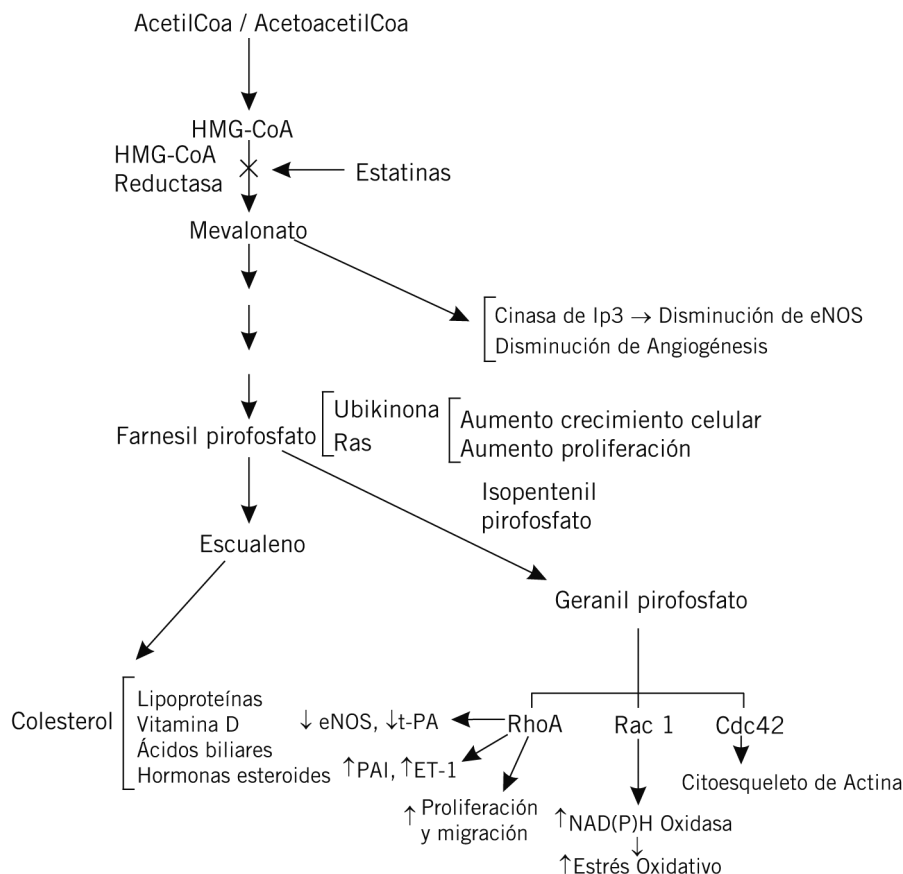
Fármacos que controlan el proceso de enfermedad

Otro grupo y fármacos que actúan sobre diversos procesos de la enfermedad son útiles para mejorar el riesgo y el pronóstico, como antiplaquetarios, estatinas y antagonistas del sistema renina angiotensina. Estos fármacos contribuyen a la reducción de la progresión de la placa, su estabilización, reducción de la inflamación, preservación de la función endotelial y prevención de trombosis especialmente en casos de disfunción endotelial o ruptura de placas.

Los mecanismos de acción de los fármacos antiagregantes serán evaluados en el capítulo 5. La aspirina además de sus efectos antiinflamatorios que pueden actuar positivamente sobre la función endotelial, inhibe en forma no competitiva la COX2 y tromboxano sintetasa, inhibiendo en el balance la agregación plaquetaria. Las tienopiridinas ticlopidina, clopidogrel y pasugrel son inhibidores irreversibles del receptor P2Y₁₂/ADP de las plaquetas. El ticagrelor actúa en forma algo diferente sobre el receptor mencionado, pero en un sitio diferente (regulación alostérica) y en forma reversible.

Es conocido el efecto de reducción de LDLc por las estatinas directamente relacionado con la inhibición de la HMGCoA reductasa hepática y que es la causa principal de la reducción de eventos y de la mortalidad en prevención primaria y secundaria. Además poseen efectos globalmente denominados “pleiotrópicos” sobre el endotelio, previniendo procesos inflamatorios y trombóticos. Algunos de estos efectos son dependientes de la reducción de la inhibición de la reductasa y otros no lo son. Esta enzima es paso limitante de la síntesis de colesterol que cataliza la conversión de HMGCoA a ácido mevalónico. Este último es precursor del farnesil pirofosfato, de isoprenoides y de geranigeranil pirofosfato que juegan un rol en la modificación de pequeñas proteínas G como Rac y Roh. Estas proteínas G producen un aumento de la biodisponibilidad de NO, aumentando la expresión de eNOS con mejoría de la función endotelial. También tienen efectos antioxidantes por inhibición de la actividad de la NAD (P)H oxidasa y una *down regulation* del receptor de angiotensina (Figura 4).

Figura 4

Mecanismos de acción hipolipemiante y pleiotrópicos de estatinas

Adaptado de *International Journal of Cardiology* 139 (2010) 2–6. Descripción en el texto.

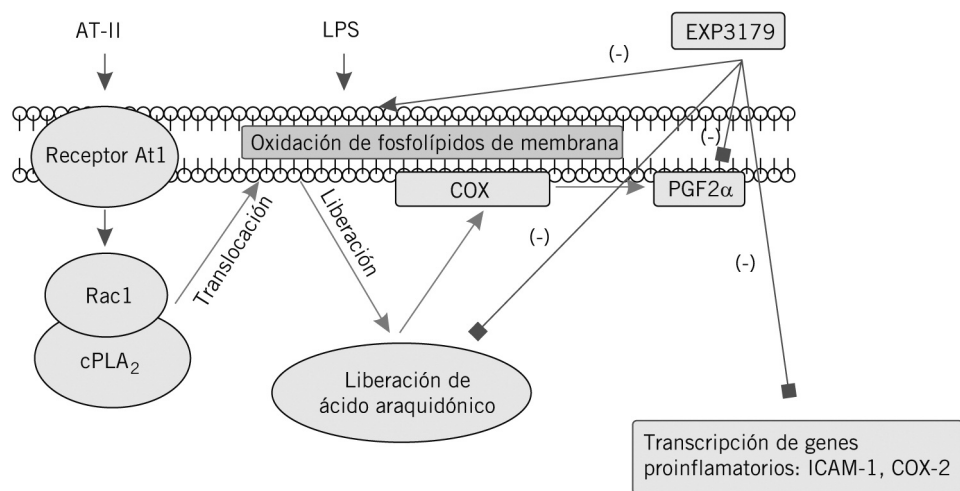
Los antagonistas del SRAA particularmente los iECA han demostrado reducción de la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica. Los efectos de reducción de angiotensina II son múltiples e incluyen no solo efectos vasodilatadores sino también antiinflamatorios con reducción de la expresión de la oxidasa de NADPH y disminución de producción de radicales libres, lo que lleva a mejoría de la función endotelial y liberación de bradicinina con liberación de ON. Pueden disminuir la captación del colesterol y reducir la reacción inflamatoria y

la inestabilidad de la placa aterosclerótica (Figura 5).

Estrategias para reperfusión

En las últimas décadas diversos estudios clínicos y experimentales definieron algunos conceptos que permitieron el desarrollo posterior de las terapéuticas de reperfusión, como la relación entre tiempo y necrosis (más necrosis cuanto más tiempo de oclusión –el tiempo es músculo–), la diferente magnitud de la isquemia según la localización (más en el centro del área y en

Figura 5



Modelo hipotético de cómo el metabolito EXP3179 del losartan tiene efectos antiinflamatorios y antiagregantes. EXP3179 inhibe la COX-2 en forma directa, independientemente del receptor AT-1, disminuyendo la *up regulation* del ARNm de ICAM-1 y COX-2 y la síntesis de PGF2α. También inhibe la agregación plaquetaria dependiente del TXA2. No está determinado si bloquea la PLA2 o la lipoxigenasas dentro de la membrana de modo que se limite la generación de ácido araquidónico.

regiones subendocárdicas y menos en la periferia y en el subepicardio), el hecho de que la reperusión puede disminuir el área de infarto, que la trombosis es la principal responsable del infarto y que la estreptokinasa puede ser útil para reperfundir en un contexto clínico.

La reperusión ha demostrado ser la mejor estrategia para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con sobre-elevación del STT. La estrategia de realizar la reperusión con angioplastia transluminal coronaria ha demostrado ser más eficaz que las diferentes estrategias farmacológicas con diversos trombolíticos, aunque dependiendo de su disponibilidad y de la posibilidad de realizarla en un tiempo reducido luego del comienzo de los síntomas. La realización de la trombolisis precozmente es casi tan importante como la reperusión en sí. La estrategia con trombolíticos se sigue

utilizando en muchos contextos, y se dispone de diversas opciones con diferentes mecanismos de acción: estreptokinasa, tPA, alteplasa (r-tPA), tenecteplasa.

Otro posible enfoque es la realización de angioplastia transluminal diferida (3 a 24 horas) a la administración inmediata de trombolíticos, con resultados semejantes a la angioplastia primaria. Esto es diferente a la estrategia de angioplastia facilitada inmediatamente a la administración de trombolíticos que no ha demostrado ventajas de significación.

Desde el comienzo del uso de trombolíticos, se vio en la necesidad de administrar fármacos antitrombóticos (antiagregantes, anticoagulantes) en forma coadyuvante. Debemos recordar que la trombolisis implica un balance entre la lisis inducida y trombosis que sucede a la misma. La aspirina y posteriormente su asociación con clopido-

grel, prasugrel o ticagrelor han demostrado efectos aditivos a la perfusión con trombolíticos.

También se ha estudiado el efecto de fármacos que reducen el consumo de oxígeno. Los beta bloqueantes no obstante no han demostrado reducción del área isquémica en el contexto de infarto de miocardio con sobre elevación del ST aunque la mayoría de los estudios fueron realizados en pacientes sin perfusión.

Estrategias en la reducción del daño por perfusión

También se han desarrollado alternativas terapéuticas para el manejo del más complejo (y menos conocido) daño de perfusión.

Si bien se ha descrito que el preconditionamiento isquémico puede reducir el daño por perfusión, está claro que es una medida clínicamente no posible, excepto tal vez en algunos procedimientos programados como cirugía de revascularización.

El poscondicionamiento, por su parte, ha demostrado ser posible en algunos trabajos, donde se realiza inflado y desinflado del balón de angioplastia durante algunos minutos posperfusión. Aún no se han resuelto todos los problemas pues hay trabajos donde los resultados son neutros y tal vez pueda deberse a una mayor frecuencia de embolización de trombos distal a la obstrucción por las maniobras de inflado y desinflado a la altura de la lesión responsable.

También se han descrito algunos fármacos que pueden modular vías que disparan el condicionamiento isquémico. Si bien muchas no han pasado la etapa preclínica, algunas han comenzado a ser estudiado en ensayos clínicos pilotos.

La ciclosporina A es un fármaco que puede considerarse un paradigma en los

efectos de poscondicionamiento, al inhibir la apertura de los arriba mencionados poros de permeabilidad mitocondrial, un efecto característico en la perfusión.

Actualmente se están desarrollando estudios que evalúan la administración de ciclosporina inmediatamente antes de la angioplastia.

Los beta bloqueantes se han evaluado mucho en pacientes post IAM pero no han demostrado reducción del área de isquemia/necrosis, probablemente porque fueron evaluados en trabajos antes de que las estrategias de perfusión fueran ampliamente utilizadas. Pero últimamente se ha retomado la evaluación de los beneficios, no ya como reducción del consumo de oxígeno, sino por disminuir el daño por perfusión al haberse demostrado reducción de la apoptosis por disminución de la expresión de caspasas e infiltración de neutrófilos, cuando se administran previamente a la perfusión con angioplastia. Los trabajos fueron realizados con metoprolol y su extrapolación a otros beta bloqueantes no es clara por diferente liposolubilidad y otras características peculiares distintas a la selectividad sobre receptores beta 1. Sin embargo, existen trabajos preliminares en este sentido con carvedilol.

Otra aproximación en estudio es la administración previa a la perfusión de solución polarizante (glucosa, insulina, potasio) que ha demostrado resultados promisorios al igual que el exenatide, un análogo del péptido semejante a glucagón (GLP1).

El abciximab ha demostrado efectos semejantes luego de su administración intracoronaria en lugar de trombectomía. De todas maneras, el uso extensivo de otros antiagregantes hace que la utilización de este último quede restringida a pacientes muy seleccionados.

Se han probado otras estrategias como la infusión de adenosina, la inhalación de óxido nítrico o la administración de nitratos, ninguno de los cuales produjo diferencias en el área isquémica posreperusión.

Conclusión

Si bien un enorme avance se ha realizado en el manejo de pacientes con métodos invasivos de reperusión, el tratamiento farmacológico de la isquemia miocárdica ya sea favoreciendo el aporte o bien reduciendo la demanda de oxígeno no ha dejado de tener lugar, como coadyuvante del tratamiento invasivo o como única estrategia cuando este no es posible. La modulación de la frecuencia cardíaca y de la contractibilidad, cuando son bien toleradas, son los principales enfoques. La venodilatación

con disminución de la precarga y, por ende, del estrés parietal de con aumento del gradiente coronario se asocia frecuentemente así como la dilatación coronaria. La regulación metabólica es otro avance por incorporar en estos pacientes

Nadie duda de la eficacia de la reperusión por el método que sea, pero probablemente con el mayor conocimiento de los mecanismos de reperusión se protocolicen metodologías o intervenciones farmacológicas que puedan reducirla.

En cualquier caso, el pronóstico final dependerá de la preservación de la función ventricular y del manejo de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de aterosclerosis.

Lecturas sugeridas

- Cokkinos DV, Pantos C, Heusch G, Taegtmeyer H. Myocardial Ischemia. From mechanisms to therapeutic potentials. 2006 Springer Science+Business Media.
 - Ibáñez B, Heusch G, Ovize M et al. Evolving Therapies for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. J Am Coll Cardiol 2015;65:1454– 71.
 - Heusch G. Postconditioning Old Wine in a New Bottle? J Am Coll Cardiol 2004;44:1111-2.
 - Kousholt BS. Natriuretic Peptides as Therapy in Cardiac Ischaemia/Reperfusion Dan Med J 2012;59:B4469.
 - Siama K, Tousoulis D, Papageorgiou N et al. Stable Angina Pectoris: Current Medical Treatment. Current Pharmaceutical Design, 2013, 19, 1569-1580.
 - Sivaraman V and Yellon. Pharmacologic Therapy That Simulates Conditioning for Cardiac Ischemic/Reperfusion Injury. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014;19:83-96.
 - Tousoulis D, Androulakis E, Kontogeorgou A et al. Insight to the Pathophysiology of Stable Angina Pectoris. Current Pharmaceutical Design, 2013, 19, 1593-1600.
 - Tousoulis D, Bakogiannis C, Briasoulis A et al. Targeting Myocardial Metabolism for the Treatment of Stable Angina. Current Pharmaceutical Design, 2013, 19, 1587-1592.
 - Zhou T, Chuang CC, Zuo L. Molecular Characterization of Reactive Oxygen Species in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. BioMed Research International 2015; ID 864946.
 - Zuchi C, Tritto I and Ambrosio G. Angina pectoris in women: Focus on microvascular disease. International Journal of Cardiology 2013;163:132–140.
-

Fisiología de antiagregación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis y su modulación farmacológica

Ezequiel Zaidel

Introducción

La trombosis es un mecanismo fisiológico esencial como respuesta a los daños vasculares. Cuenta con diversos procesos, bien diferenciados, con el fin de reducir la pérdida sanguínea, y paralelamente existen mediadores que se contraponen para limitar el efecto. La formación de coágulos es parte fundamental de la fisiopatología de diversas enfermedades cardio-cerebrovasculares graves como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, fibrilación auricular, y eventos tromboembólicos venosos. Hace ya varias décadas que se ideó la administración de sustancias exógenas que modulen estos procesos. En este capítulo describiremos la fisiología normal de la trombosis, y posteriormente revisaremos cada uno de los blancos terapéuticos pasibles de modulación farmacológica.

Fisiología de la trombosis

Para la formación de un trombo o coágulo se requieren, por un lado, la agregación plaquetaria, y por otro, la formación de la malla o red de fibrina.

Agregación plaquetaria

Ante un daño o ruptura de las células endoteliales queda expuesto hacia la circulación general el subendotelio; a él se une el factor Von Willebrand (vWF) subendotelial (polimerizado). Las plaquetas son elementos formes de la sangre, compuestos de fragmentos de citoplasma de megacariocitos. En su membrana presenta glicoproteínas como la gPIIb-V-IX.

La unión del vWF con la glicoproteína es el paso inicial de la adhesión plaquetaria. Posteriormente se produce el paso llamado activación plaquetaria, al mobilizarse el calcio intracelular, que provoca movimientos del citoesqueleto (*spreading*), degranulación de los gránulos densos y alfa con liberación hacia el espacio extracelular de adenosindifosfato (ADP) y tromboxano A2 (TXA2), y *flip-flop* de los fosfolípidos aniónicos de membrana, con mayor proporción de residuos negativos hacia el espacio extracelular, generando un cambio conformacional en la glicoproteína IIb-IIIa (gPIIbIIIa).

Luego de este proceso se inicia la agregación reversible, en la cual se forman puentes de plaqueta a plaqueta mediando la fusión el gPIIbIIIa activado de cada plaqueta

y una molécula de fibrinógeno. Ante situaciones de alto *shear* estrés como habitualmente sucede en las lesiones coronarias, el gPIIbIIIa puede unirse también al colágeno subendotelial. Este proceso se ve potenciado por el ADP y el tromboxano, son llamados *boosters* o potenciadores de la agregación. Finalmente se fusionan los citoesqueletos de las plaquetas, pasando a llamarse agregación irreversible. Algunos autores recalcan como último paso en este proceso a la “limitación” de la agregación, dada por el endotelio sano, que libera óxido nítrico (ON) y prostaglandinas.

La unión de las plaquetas entre sí se realiza mediante el gPIIbIIIa y el fibrinógeno, y este mecanismo es potenciado por ADP y tromboxano.

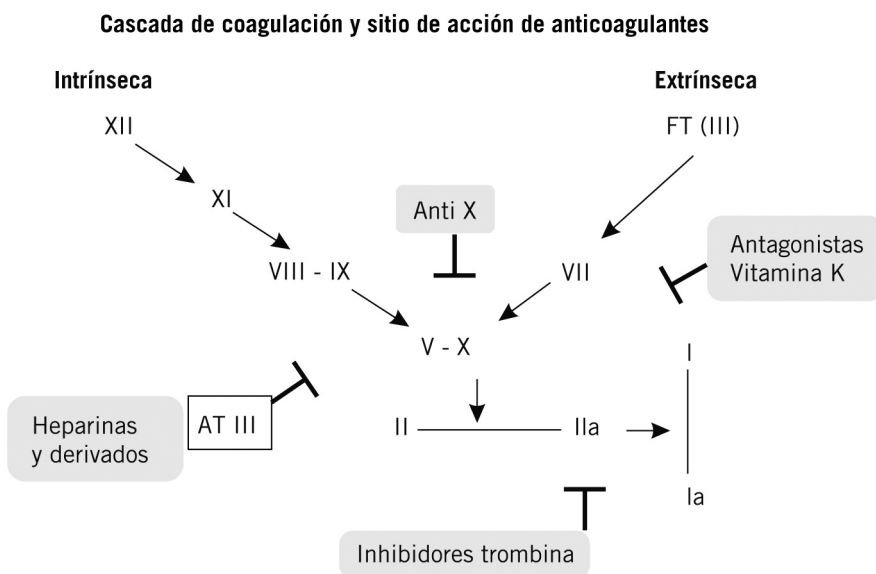
Los síndromes coronarios agudos (infarto de miocardio, angina inestable) se desen-

cadenan habitualmente cuando se produce la ruptura espontánea de una placa aterosclerótica, exponiendo el subendotelio y desencadenando el mecanismo adhesión→ activación→ agregación plaquetaria, siendo la enfermedad coronaria responsable en gran medida de la morbilidad y mortalidad cardiovascular a nivel global, es por eso que se han desarrollado fármacos para modular los diferentes pasos de la agregación.

Coagulación

En el subendotelio expuesto también se encuentra el factor tisular (Factor III), que inicia la cascada de la coagulación sanguínea fisiológicamente en humanos (vía extrínseca), activando al factor VII (Figura 1). Luego se inicia la activación de la vía final común a través del factor X, el cual transformará la protrombina en trombina (factor IIa). Finalmente se estabiliza y organiza la red de fibrina mediante el factor

Figura 1



XIII, quedando conformado el trombo, en el cual se encuentran cúmulos de plaquetas fusionadas, eritrocitos, leucocitos, y la red de fibrina. La limitación de este sistema está mediada por mediadores anticoagulantes endógenos como las proteínas C y S, el inhibidor plasmático del factor tisular, y la antitrombina III.

La cascada de coagulación, a través de la formación de trombina podría potencialmente activar la agregación plaquetaria, ya que se han encontrado receptores para trombina PAR-1/PAR-4 en la superficie plaquetaria. Sin embargo, este mecanismo no participa fisiológicamente en la formación del trombo.

Existe una manera alternativa de síntesis de los factores de coagulación. La presencia de catéteres o prótesis endovasculares activa la vía intrínseca de la coagulación, a través del sistema calicreína-precalicreína, quinínogeno de alto peso molecular y posteriormente los factores XII, XI, IX hasta llegar a la vía final común.

Por último, otro mecanismo de génesis de trombos es la estasis sanguínea en zonas de baja presión o de flujo turbulento, siendo este el mecanismo de la trombosis venosa profunda, fibrilación auricular, o aneurismas intracardíacos (aneurismas-pseudoaneurismas ventriculares, aneurisma del septum interauricular), predisponiendo estos a fenómenos embólicos pulmonares (tromboembolia pulmonar) o del lado izquierdo (accidente cerebrovascular isquémico y embolias sistémicas).

Fibrinólisis

La fibrinólisis consiste en la degradación de la malla de fibrina. El plasminógeno sintetizado en hígado es catalizado a plasmina por el activador tisular de plasminógeno (tPA), entonces la plasmina degrada a la

fibrina, generando los “productos de degradación de fibrina” o PDF como el dímero D (que puede ser dosado en plasma), o el trímero D. Existen inhibidores endógenos de estos procesos, como el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno), o la alfa-2 antiplasmina, llamados antifibrinolíticos.

Riesgo isquémico versus riesgo de sangrado

Un dilema constante en la terapéutica es evaluar en pacientes individuales el riesgo de repetir un evento trombótico vs el riesgo de desarrollar un sangrado significativo, y extrapolar los resultados de los ensayos clínicos controlados y de los registros extranjeros a los pacientes. Como concepto general, cuando un paciente está más enfermo (su enfermedad trombogénica es significativa) y tiene elevada tasa de comorbilidades (disfunción renal y otras), presenta mayor riesgo de sufrir un nuevo evento. Se han generado puntajes de riesgo de presentar nuevos eventos trombóticos para cada patología (TIMI, GRACE, DIC para eventos coronarios, CHADS para fibrilación auricular, PESI para embolia pulmonar). Sin embargo, a medida que incrementa el riesgo de eventos y el paciente es “más enfermo”, aumenta también el riesgo de sangrados al usar fármacos antitrombóticos. Se diseñaron puntajes de riesgo de sangrados para cada patología, siendo los más usados en eventos coronarios: TIMI, GUSTO, ACUITY, CRUSADE, BARC; y para fibrilación auricular HASBLED, ISTH, ATRIA, y HAEMORRAGES.

Otro dilema siempre controversial es el tiempo de duración de los esquemas antitrombóticos, sabiendo que en el corto plazo el riesgo de un nuevo evento es elevado, y a medida que pasa el tiempo el riesgo disminuye, pero nunca desaparece. En ensayos clínicos con antiplaquetarios luego de

un evento coronario, recientemente se pudo corroborar que dosis bajas de dos antiplaquetarios (aspirina y ticagrelor) producen reducción de eventos sin un riesgo de sangrado significativo en el seguimiento a largo plazo. Con los anticoagulantes orales nuevos usados en pacientes que tuvieron un evento de TVP-TEP ocurre algo similar, con reducción de eventos, pero incremento de sangrados. Es por eso que en esos tipos de ensayos se evalúa el beneficio clínico neto (número necesario para tratar – número necesario para dañar), y análisis de costo-efectividad.

Las enfermedades hematológicas primarias de causa genética son actualmente poco prevalentes, y los fármacos evaluados como antiagregantes o anticoagulantes y sus antagonistas fueron evaluados principalmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, no pudiéndose

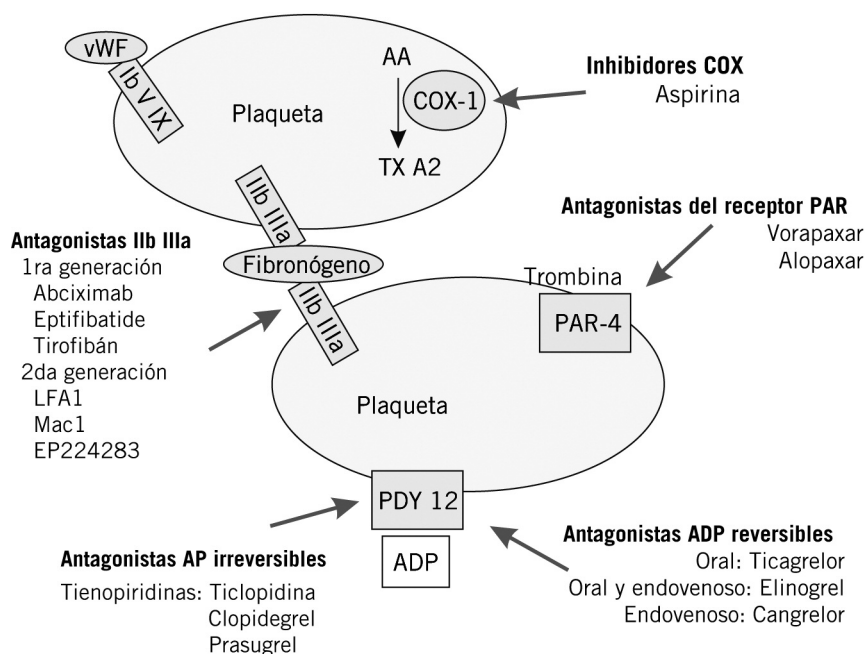
extrapolar los resultados de los ensayos clínicos en estos pacientes. Se producen en general por mutaciones puntuales que afectan el grado de actividad de alguno de los factores de coagulación, de los anticoagulantes endógenos, o de los receptores plaquetarios. *Paradojalmente, el entendimiento de estas patologías ayudó al desarrollo de fármacos antitrombóticos.*

Targets para modulación de la agregación plaquetaria (Figura 2)

Antagonistas de la ciclooxigenasa 1

Tras la activación plaquetaria, por incremento de los niveles de fosfolipasa A2, inicia el catabolismo de un fosfolípido de membrana llamado ácido araquidónico, el cual mediante la ciclooxigenasa-1, se transforma en prostaglandina G2/H2 y posteriormente en tromboxano A2. Este tromboxano posee receptores en la membrana

Figura 2



plaquetaria, y actuaría por vía paracrina potenciando el efecto. Se trata de receptores de membrana acoplados a proteína Gq. La **aspirina** (ácido acetilsalicílico) es capaz de inhibir irreversiblemente a la COX plaquetaria. Las bajas dosis de aspirina entran en contacto, a medida que pasa a la circulación portal, con la totalidad de plaquetas circulantes, y dado que estas no tienen núcleo, su función se deprime hasta que desaparezcan de circulación. Sin embargo, recalamos que el efecto del tromboxano funciona como potenciador (*booster*) de la agregación, por lo que la plaqueta no se encuentra totalmente inhibida. El **triflusal** es un inhibidor de la COX plaquetaria que asocia además un efecto inhibidor de la fosfodiesterasa (ver más adelante), que ha sido planteado como reemplazo de la aspirina. Se evaluó también la posibilidad de inhibir el receptor del tromboxano con antagonistas del mismo con el **terutrobán** y **ramatrobán**, sin haber evidenciado beneficios con esta estrategia por sobre el efecto de la aspirina.

Receptor de ADP PDY-12

El ADP se libera desde los gránulos densos de las plaquetas, y actúa en forma autocrina y paracrina, sobre diversos receptores. El receptor PDY12 se encuentra acoplado a proteína Gi (inhibitoria). Tras su unión, mediante la subunidad alfa de la proteína Gi, disminuye el efecto de la adenilatociclasa, reduciendo los niveles de AMP cíclico con la consecuente activación de gPIIbIIIa, y mediante la subunidad beta e inositoltrifosfato, regulando procesos de movilización del calcio intracelular como la degranulación. Las tienopiridinas (**ticlopidina**, **clopidogrel**, **prasugrel**), y los antagonistas de ADP no tienopiridínicos reversibles (**ticagrelor**, **cangrelor**, **elinogrel**), producen una inhibición del

efecto del ADP, lo que provoca una reducción de la degranulación plaquetaria y menor reducción activación de la glicoproteína IIbIIIa.

Glicoproteína IIb-IIIa

De acuerdo con los estudios de biología molecular, en cada plaqueta hay entre 60.000 y 80.000 complejos de GP IIb-IIIa. Se trata de un complejo heterodimérico formado por una subunidad IIB y otra IIIA. Presenta una subunidad a(IIB) que consiste en una cadena pesada y una cadena liviana, la cual presenta una pequeña cola citoplasmática, una región transmembrana y un dominio extracelular al cual se une la cadena pesada, enteramente extracelular. La subunidad b(IIIA) es un polipéptido simple consistente en una cola citoplasmática, una porción transmembrana y un dominio extracelular. El principal ligando para la GP IIb-IIIa es el fibrinógeno, sin embargo, otras moléculas también podrían unirse (fibronectina, vitronectina, factor von Willebrand). La GP IIb-IIIa presentaría una conformación inactiva, en la cual el extremo de la porción extracelular se halla "cerrado", encontrándose el dominio de unión RGD poco expuesto y con baja afinidad a sus ligandos. A partir de un estímulo apropiado, a través de señalización intracelular, se produce un cambio conformacional, mutando de una forma plegada a una extendida, en la cual se expondría el dominio RGD resultando mucho más afín para sus ligandos.

Además, se cree que el cambio conformacional de la GP IIb-IIIa podría inducir señales intracelulares promoviendo cambios en el citoesqueleto. Se desarrollaron moléculas que actúan uniéndose específicamente al dominio de reconocimiento RGD de ambas cadenas del receptor, produciendo

un cambio conformacional y el desdoblamiento del mismo. Al disminuir los niveles sanguíneos de la droga, esta sería desplazada por los ligandos naturales al encontrarse los receptores en una configuración “activa” o “abierta”, facilitando de esta manera su unión al fibrinógeno. Los inhibidores actuales son el **abciximab** (anticuerpo monoclonal), **eptifibatide** (que posee una secuencia de aminoácidos Lis-Gli-Asp [KGD], que actuaría como un inhibidor competitivo del fibrinógeno, y el **tirofiban** (que utilizaría la secuencia RGD). Otros antagonistas que no fueron utilizados masivamente son el **lamifiban** y el **xemilofiban**.

Dado el elevado riesgo de sangrado que provocan los antagonistas actuales, se ha reevaluado una estrategia alternativa de inhibición de las GP IIb/IIIa. En un inicio, la función de la estructura de integrina de la molécula fue interpretada como un simple transductor mecánico, conectando los ligandos extracelulares a la célula. Sin embargo, hoy se sabe que la función de las integrinas sería de mecano-sensores y detectarían la unión de ligandos, produciendo cambios conformacionales los cuales se transformarían en una señal de adentro hacia fuera. Esto produciría la activación plaquetaria con la consiguiente expresión de distintos marcadores (CD 40L, P-selectina, CD63) y la liberación de los gránulos densos con la activación parácrina de otras plaquetas. De esta manera, durante los períodos de baja concentración en sangre de las drogas, se produciría un efecto paradójico debido a que la GP IIb/IIIa se encontraría en una conformación de alta afinidad, con el sitio de unión expuesto y más accesible a sus ligandos.

Recientemente se ha identificado un nuevo tipo de inhibidor, **RUC-1**, el cual inhibe el sitio de unión del fibrinógeno a la GP

IIb/IIIa de manera efectiva, uniéndose únicamente a la subunidad IIb, sin la capacidad de producir un cambio conformacional, por lo que se produciría menor exposición de los ligandos. De esta manera podríamos anticipar que la activación paradójica de las plaquetas sería prevenida. Este nuevo inhibidor de la GP IIb-IIIa ya fue evaluado en estudios en fase 0. Otra forma potencial de evitar el cambio conformacional sería bloquear la forma activada de la GP IIb/IIIa. Actualmente se encuentran en desarrollo anticuerpos humanos de cadena simple que producirían este tipo de inhibición. Estos anticuerpos no producirían cambios conformacionales y serían de baja inmunogenicidad. Otras pequeñas moléculas como la **LFA-1** y **Mac-1** producirían inhibición en forma alostérica de las integrinas, manteniendo a la GP IIb/IIIa en una conformación replegada de baja afinidad. Existe también una nueva molécula denominada **EP224283** la cual presenta dos funciones, anticoagulante y antiagregante plaquetario por inhibición de la GP IIb/IIIa: se trata de la fusión de dos drogas, el idraparinux, un inhibidor del factor Xa y el tirofiban.

Receptor de trombina

Las respuestas de las plaquetas a la trombina son principalmente mediadas a través de receptores activados por proteasas acoplados a proteína G que median respuestas celulares tanto a la trombina como a proteasas relacionadas. La activación plaquetaria por trombina está mediada a través de dos de estos receptores principalmente PAR-1 y PAR-4. PAR-1 es el principal receptor de plaquetas en el ser humano, exhibiendo 10 - 100 veces mayor afinidad por la trombina en comparación con PAR-4. Los antagonistas PAR (**vorapaxar**, **atopaxar**) son un grupo de fármacos que actúan com-

pitando con la trombina sobre el receptor plaquetario.

Inhibidores de fosfodiesterasas

Los inhibidores de fosfodiesterasas (no específicos, y selectivos de fosfodiesteras 3) son capaces de incrementar el AMP cíclico, disminuyendo las concentraciones de calcio intracelular. Entre ellos se encuentran el **dipiridamol** y el **cilostazol**. Como estos fármacos poseen efectos hemodinámicos significativos (vasodilatación sistémica, coronaria, e inotropismo) no han podido utilizarse en la práctica diaria como antiagregantes exclusivamente. Sin embargo, ante la asociación con otros fármacos antitrombóticos, su uso puede elevar la tasa de sangrados.

Otros receptores plaquetarios

Las plaquetas cuentan en su membrana con receptores alfa adrenérgicos, serotoninérgicos y otros receptores de ADP y ATP distintos del PDY12 (PDX1, PDY1), potenciales targets para la modulación farmacológica.

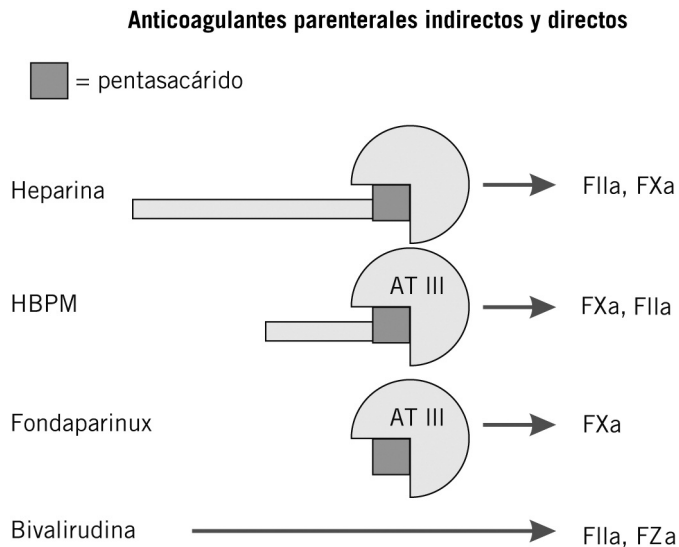
Targets para modulación de la coagulación

En esta sección mencionaremos los fundamentos racionales del uso de los anticoagulantes clásicos y nuevos, así como los potenciales sitios de modulación.

Inhibidores de la vitamina K

La vitamina K, presente en vegetales (K1, filoquinona) o producto bacteriano (K2, menaquinona) participa en el proceso de gamma carboxilación del extremo amino terminal de algunos de los factores de coagulación sintetizados en el hígado (factores II, VII, IX, y X) así como de los anticoagulantes

Figura 3



endógenos proteína C y proteína S. Los inhibidores de la vitamina K, se administran por vía oral, y funcionan como falsos sustratos de reductasas (concretamente de la subunidad 1 de la vitamina K epóxido reductasa, VKOR). Los antagonistas de la vitamina K, por lo tanto, afectan a la vía extrínseca (factor VII), y a la vía final común (factor X y II). Desde hace décadas que se utilizan la **warfarina** y otros como el **acenocumarol**. Sin embargo, dada su farmacocinética compleja y lábil, la variabilidad interindividual, y las múltiples interacciones se encuentra en desarrollo fármacos antagonistas de la vitamina K que no posean metabolismo hepático (**tecarfarina**).

Heparinas

La antitrombina III es una glucoproteína inhibidora de serina proteasas (serpinas). Actúa como un anticoagulante endógeno, ya que inhibe la actividad del factor II (trombina), y también tiene la capacidad de inhibir al factor X y a los factores de la vía intrínseca. La modulación farmacológica de la antitrombina III para lograr una mayor potencia, se ha logrado hace varios años, con la administración del glucosaminoglucano de alto peso molecular **heparina**, la cual se une a la antitrombina y genera un cambio conformacional haciéndola más afín a la trombina. El sitio de unión de la heparina a la antitrombina tiene un extremo pentasacárido terminal (Figura 3). Las heparinas de bajo peso molecular (**enoxaparina**, **dalteparina**, **nadroparina**, **tinzaparina**, y otras) constan de una cadena menor de 18 sacáridos, conservando el pentasacárido terminal, y tras su unión potencian el efecto de la antitrombina III sobre el factor II, pero en mayor medida sobre el factor X (a medida que se acorta la cadena, la relación anti X: anti II es mayor). Por último, se desarro-

lló un fármaco compuesto por el pentasacárido terminal solo, que provoca un efecto anti X exclusivo (**Fondaparinux**). **Ildraparinux** es un derivado de administración subcutánea con una duración del efecto de hasta 7 días.

Inhibidores directos de trombina

Son anticoagulantes que afectan a la vía final común de la coagulación, actuando en forma independiente de la antitrombina 3.

La **hirudina**, cadena peptídica de 65 aminoácidos, hallada en la saliva de las sanguijuelas, fue el primer inhibidor directo de trombina descrito. Hirudina y sus derivados (**lepirudina**, **desirudina**) dado su gran tamaño (peso molecular 7000) se unen al sitio llamado exosito 1, o sitio de unión al fibrinógeno, y también al sitio catalítico de la trombina, por lo que se los denomina inhibidores bivalentes, siendo la **bivalirudina** otro derivado bivalente que se encuentra comercialmente disponible.

En cambio, los inhibidores directos de trombina univalentes (**argatrobán**, **melagatrán**, **ximelagatrán**, y **dabigatrán**), se unen solo al sitio catalítico de la trombina. También se los denomina inhibidores de trombina de bajo peso molecular. El único de ellos comercialmente disponible es el **dabigatrán**, que en su forma etexilato puede administrarse por vía oral, siendo uno de los llamados “nuevos anticoagulantes orales”. Para revertir su efecto ante situaciones de emergencia (por ejemplo, sangrados severos o intervenciones quirúrgicas de urgencia) se ha diseñado un anticuerpo monoclonal capaz de bloquear su efecto (**idarucizumab**).

Inhibidores del factor X orales

A diferencia de los inhibidores indirectos del factor X, como las HBPM y el fondapa-

rinux, que potencian el efecto de la anti-trombina III por el factor X, estos son fármacos que inhiben directamente al sitio activo del factor Xa libre o unido al complejo protrombinasa, que fueron desarrollados en los últimos años. **Apixaban, edoxaban, y rivaroxaban** son algunos de los fármacos que demostraron efectividad en ensayos clínicos en diferentes escenarios de trombosis (profilaxis poscirugía de rodilla o cadera, TVP-TEP, y fibrilación auricular). También pertenecen al grupo de las “nuevos anticoagulantes orales”.

Otras moléculas

Se desarrolló un análogo recombinante humano de la proteína C activada, la cual inhibe fisiológicamente a los factores V y VIII, llamado **drotrecogin alfa**. Posee un efecto anticoagulante y además fibrinolítico (por bloquear la actividad del PAI-1), administrado por vía parenteral. Se ha utilizado como tratamiento de sepsis severas por efectos antiinflamatorios concomitantes, pero no demostró beneficios.

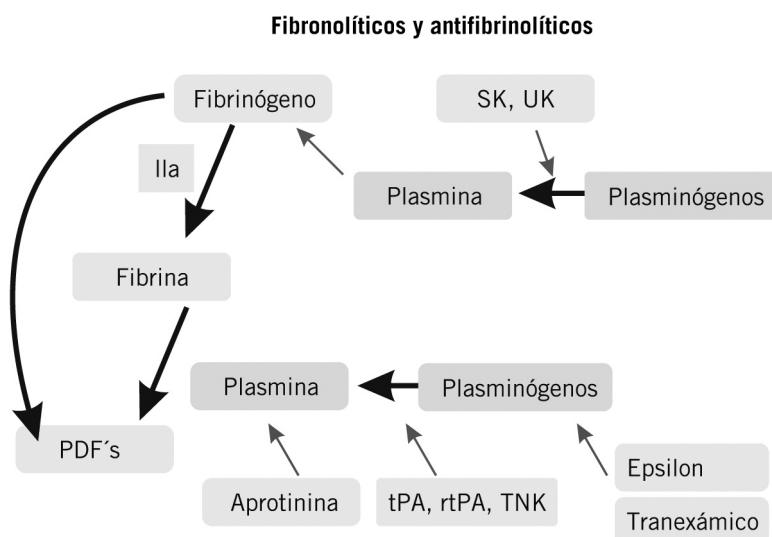
Fármacos procoagulantes

Para revertir el efecto de los anticoagulantes, se administran distintas moléculas que modifican las vías alteradas por cada uno de ellos. Por ejemplo, para inhibir el efecto de los warfarínicos se administra **vitamina K**, en forma parenteral. Para antagonizar el efecto de la heparina no fraccionada se puede utilizar **sulfato de protamina** (fármaco que inhibe mol a mol a la heparina), y finalmente ante sangrados agudos y severos se puede administrar directamente plasma humano o concentrado de factores. También se han diseñado los factores por separado, como el **factor VII recombinante, Factor VIII o IX** (utilizados en pacientes con hemofilia), y concentrado **de fibrinógeno**, útil para el sangrado posquirúrgico.

Mecanismos moleculares de los trombolíticos (Figura 4)

Como se mencionó en la introducción, se encuentran en el organismo moléculas fibrinolíticas y antifibrinolíticas. El responsable final de degradar a la fibrina es la

Figura 4



plasmina, que proviene del plasminógeno. Se han desarrollado moléculas, de administración parenteral, capaces de clivar el plasminógeno para formar plasmina. **Uroquinasa, prouroquinasa, estreptoquinasa, activador tisular del plasminógeno recombinante humano (r-tPA), y tenecteplase (TNK-t-PA)**, son algunos de los fármacos utilizados. Dado que obviamente tras su administración el potencial de sangrados es muy elevado, se reserva su uso para patologías agudas y críticas, en las cuales la trombólisis lleva a beneficios significativos (infarto de miocardio, tromboembolia de pulmón, accidente cerebrovascular, y con menor evidencia en casos de trombosis de válvula protésica o trombosis arterial periférica), siendo administrados en general en el corto plazo desde la instalación de los síntomas, dado que a medida que pasa el tiempo, el trombo se organiza, el daño producido en el órgano diana por la obstrucción es mayor, y el riesgo de sangrados mayores persiste o incluso aumenta.

Si la unión del trombolítico con el plasminógeno se realiza en presencia de fibrina (es decir, en presencia de un trombo organizado), se denomina como un trombolítico fibrinoespecífico, y en teoría tendría un efecto lítico más selectivo sobre los trombos (por ejemplo, el tPA y derivados sintéticos). Por otro lado, los fibrinolíticos no fibrinoespecíficos, generarían plasmina y por ende fibrinólisis en presencia o ausencia de fibrina, con un estado lítico sistémico (estreptoquinasa, uroquinasa). A pesar de esta diferencia farmacodinámica potencialmente favorable para los trombolíticos fibrinoespecíficos, en los ensayos clínicos tanto unos como los otros produjeron una elevada tasa de sangrados.

Uno de los trombolíticos fibrinoespecíficos sintético, el tenecteplase (TNK), puede administrarse en forma de bolo endovenoso, siendo esta terapéutica útil en el trata-

miento inicial del infarto de miocardio, ya que se logra una reperfusión rápida, incluso extrahospitalaria, con posterior derivación a un centro de complejidad para realizar una angioplastia subsiguiente. El uso de esta técnica en Europa logró disminuir el tiempo de isquemia miocárdica.

En forma paradójica, luego de la administración de los trombolíticos se genera un estado protrombótico sistémico, siendo habitual la asociación con heparina o sus derivados durante los días posteriores.

Antifibrinolíticos

Los fármacos antifibrinolíticos (Figura 4) actúan inhibiendo el efecto de la plasmina o a nivel del plasminógeno.

La **aprotinina** es un fármaco peptídico antifibrinolítico que actúa a diferentes niveles: inhibe proteasas como la calicreína (inhibiendo al factor XII). Inhibe el pasaje de prouroquinasa a uroquinasa (por lo que se reduce la formación de plasmina), y por último, presenta un efecto directo inhibitorio de la plasmina. Como presentó efectos adversos serios cayó en desuso.

Por otro lado, se encuentran dos fármacos análogos de la lisina, que inhiben al plasminógeno. Son el **ácido tranexámico** y el **ácido épsilon amino caproico**. No son de uso rutinario, y se los reserva para los sangrados excesivos posquirúrgicos.

Conclusión

En resumen, en este capítulo revisamos los distintos componentes de la hemostasia, y los fármacos que modifican agregación, coagulación y fibrinólisis.

Son fundamentales en la terapéutica actual nuevos fármacos con mecanismo de acción específico, con cinética de eliminación predecible y la disponibilidad de antidotos o neutralizantes de su efecto.

Lecturas sugeridas

- Armstrong P, Peter K, GPIIb/IIIa inhibitors: From bench to bedside and back to bench again. *Thromb Haemost.* 2012;107:808-14.
- Baber U, Mastoris I, Mehran R. Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants. *Nature Reviews Cardiology* 2014; 11: 693-703.
- Bhatt DL, Hulot JS, Moliterno DJ, Harrington RA. Antiplatelet and anticoagulation therapy for acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014; 114:1929-43.
- Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-41.
- Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open* 2014;4:e004301.
- Davi G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis *N Engl J Med* 2007; 357:2482-94.
- Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938-949.
- Geddings JE, Mackman N. Recently Identified Factors that Regulate Hemostasis and Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2014; 111: 570-574.
- Ji X, Hou M. Novel agents for anti-platelet therapy. *J Hematol Oncol.* 2011; 4: 44-9.
- Knuttinen MG, Emmanuel N, Isa F. et al. Review of Pharmacology and Physiology in Thrombolysis Interventions. *Semin Intervent Radiol* 2010;27:374-383.
- Lefkovits J, Plow E, Topol E. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptors in Cardiovascular Medicine, *N Engl J Med* 1995; 332: 1553-9.
- Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 852-60.
- Lip GYH, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J* 2014. 35; 1844-1855.
- O'Brien SH. Bleeding scores: are they really useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:152-6.
- Ortmann E, Besser MW, Klein A. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Brit J Anaesth* 2013; 5: 1- 15.
- Paré G, Mehta SR, Yusuf S. et al. Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of Clopidogrel Treatment. *Guillaume. N Engl J Med* 2010;363:1704-14.
- Rowley JW, Finn AV, French PA, et al. Cardiovascular devices and platelet interactions: understanding the role of injury, flow, and cellular responses. *Circ Cardiovasc interventions.* 2012; 5: 296-304
- Sexton T, Smith SS. Novel mediators and biomarkers of thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2014; 37: 1-3.
- Tricoci P, Huang Z, Held C. Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2012;366:20-33.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes (PLATO). *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2007; 357:2001-15.

Mecanismos celulares y acciones de fármacos en la disfunción diastólica

Ernesto Miguel Ylarri

Aproximadamente un tercio de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan una función ventricular izquierda normal y en la mayoría de ellos la causa de la falla cardiaca es la presencia de disfunción diastólica. Para definir a estos pacientes se ha acuñado el término de “insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada”, aunque en algunos de ellos la causa de la insuficiencia cardiaca esté relacionada con fenómenos “no diastólicos” como una disminución de la reserva sistólica, una alteración de la regulación del volumen y una mala interacción ventrículo-arterial. En otras palabras una fracción de eyección normal no implica función sistólica normal, y estos pacientes deben diferenciarse. Por ello continuaremos mencionando el término de “insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica” porque privilegiamos en este capítulo los aspectos celulares, fisiopatológicos y farmacológicos específicos de esta alteración de un fenómeno fisiológico.

La frecuencia de esta entidad es muy elevada, siendo responsable de más del 50% de los casos de insuficiencia cardiaca en pacientes añosos, especialmente entre los que consultan en atención primaria de salud y en servicios de clínica médica. La

causa más frecuente es la hipertensión arterial, presentándose también en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, enfermedad coronaria, miocardiopatía diabética, enfermedad renal, obesidad y cardiomiopatía restrictiva, sugiriendo que los diferentes factores de riesgo se manifiestan a través de diversas vías fisiopatológicas. Debido a esta multiplicidad de mecanismos no es extraño que más allá de diuréticos y del tratamiento de las comorbilidades falte evidencia clara de tratamientos efectivos.

Fisiopatología de la disfunción diastólica

La insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica es una entidad esencialmente diferente de la provocada por la disfunción sistólica, tanto desde el punto epidemiológico, fisiopatológico y estructural. Los estímulos neurohumorales tan característicos de la disfunción sistólica parecen tener mucho menos impacto en la disfunción diastólica, que parece tener una fisiología más relacionada con la hemodinamia, el control del volumen, y su distribución. No obstante la disfunción sistólica se asocia en ocasiones, especialmente en estadios avanzados, con disfunción diastólica y también se discute el concepto de si ambas entidades no son en realidad un continuo que

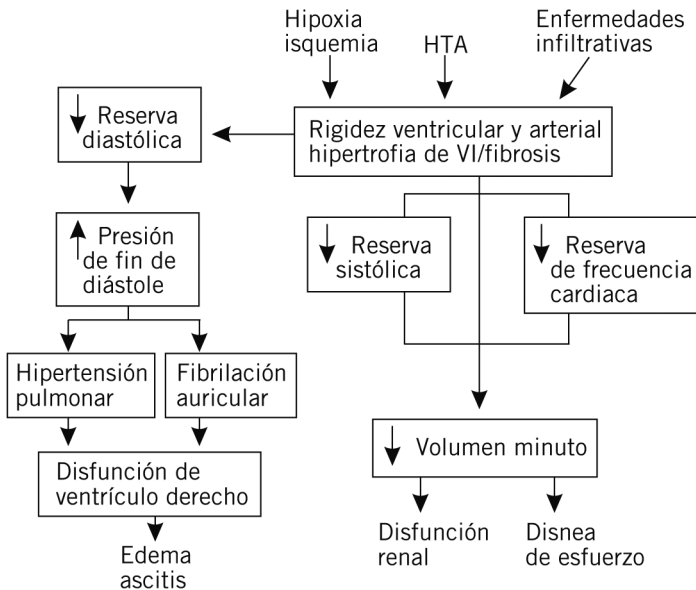
comparten etiologías y mecanismos comunes.

La función diastólica del ventrículo izquierdo depende de dos factores, uno activo, la relajación miocárdica y uno pasivo, la distensibilidad o *compliance*. La consecuencia es la disminución de la presión ventricular izquierda que, cuando cae por debajo de la presión de aurícula izquierda produce un gradiente de presión y como consecuencia el lleno ventricular que ocurre normalmente en la primera mitad de la diástole. Este gradiente es mayor en el ejercicio, cuando se acorta la diástole y, por lo tanto, el período de lleno. La sístole auricular puede contribuir en el fin de la diástole a mayor lleno del ventrículo izquierdo (alrededor del 20% del total) sin gran incremento de la presión del mismo en condiciones normales, gracias a una adecuada distensibilidad.

En la disfunción diastólica es característico un remodelado concéntrico, con un

incremento de la masa del ventrículo izquierdo, un aumento relativo del espesor sin aumento del tamaño de cavidades, aumento del diámetro de cardiomiocitos e incremento de la cantidad y espesor de las fibras de colágeno en la matriz extracelular. Estas alteraciones morfológicas son provocadas por HVI, fibrosis o enfermedades infiltrativas (Figura 1). Sin embargo, también fenómenos funcionales pueden producir disfunción diastólica como la hipoxia o isquemia, la sobrecarga de calcio o déficit de ATP, algunos fármacos como la digital o el propio proceso hipertrófico. En la edad avanzada también pueden verse también estos fenómenos con incremento del tamaño de miocitos, aumento de la apoptosis con disminución del número de los mismos, aumento del depósito de colágeno y cambios funcionales en el nivel celular. Otras alteraciones han sido descritas como la asociación de la disfunción ventri-

Figura 1



cular con anormalidades de la compliance arterial, alteraciones de la reserva cardiovascular, de la energética miocárdica, del metabolismo del músculo esquelético, aumento del tercer espacio, compromiso renal e incluso, como se verá más abajo, fenómenos inflamatorios.

A la alteración primaria, esto es una relación más lenta, prolongada e incompleta, sigue una alteración en el llenado del ventrículo izquierdo que se traslada de la diástole inicial a la final, aumentando la fracción de llenado dependiente de la contracción auricular. Todo esto causa incremento de la presión de fin de diástole, de aurícula izquierda, de la presión de arteria pulmonar y de la presión capilar pulmonar. La falta de llenado ventricular izquierdo limita el incremento del volumen minuto durante el ejercicio, no pudiéndose emplear el mecanismo de Frank-Starling. También la taquicardia del ejercicio limita la posibilidad de utilización del mecanismo de contracción auricular. La frecuencia cardíaca elevada y también las condiciones de carga condicionan este traslado del llenado de la diástole precoz a la tardía y el incremento concomitante de las presiones pulmonares.

La presencia de disfunción diastólica subyace a la aparición de síntomas en muchas entidades como la fibrilación auricular, taquicardia, hipertensión severa, isquemia, insuficiencia renal o alto volumen minuto (anemia, fiebre, infecciones, etc.) y otras.

Mecanismos celulares de la disfunción diastólica

Como se mencionó, los procesos que causan disfunción diastólica pueden modificar tanto la distensibilidad pasiva como los procesos activos que causan la relajación.

Las **propiedades pasivas** son determinadas

fundamentalmente por el incremento de la matriz intracelular provocada por el aumento del depósito de colágeno, con aumento del diámetro fibrilar y de los puentes entre las fibras tipo I y III, disminución del contenido de elastina y el aumento de fibronectina. Los fibroblastos, con un control de señalización hormonal y por citoquinas, se transforman en miofibroblastos que controlan la composición de la matriz extracelular. Un papel fundamental en mantener la composición y magnitud de la matriz lo tienen las metaloproteinasas de matriz y sus inhibidores, el PAI-1 y los inhibidores tisulares como el TIMP-1. Incluso este último ha sido relacionado directamente con el incremento del riesgo cardiovascular y con el desarrollo de hipertrofia en ancianos. Uno de los activadores más importantes de los fibroblastos es el TGF- β (ver capítulo 2).

Este transforma los fibroblastos en miofibroblastos y suprime las metaloproteasas de modo que el efecto neto es la acumulación de colágeno. Este puede tener importancia farmacológica, pues su disminución con anticuerpos específicos neutralizantes disminuye la disfunción diastólica en modelos experimentales. Además es activado por la angiotensina II a través de su receptor AT1 y por la aldosterona siendo uno de los mecanismos profibróticos del sistema renina angiotensina, además de las interleucina-6, la endotelina 1 y la periostina. El aumento del estrés oxidativo es otro de los responsables del incremento del TGF- β (Figura 2).

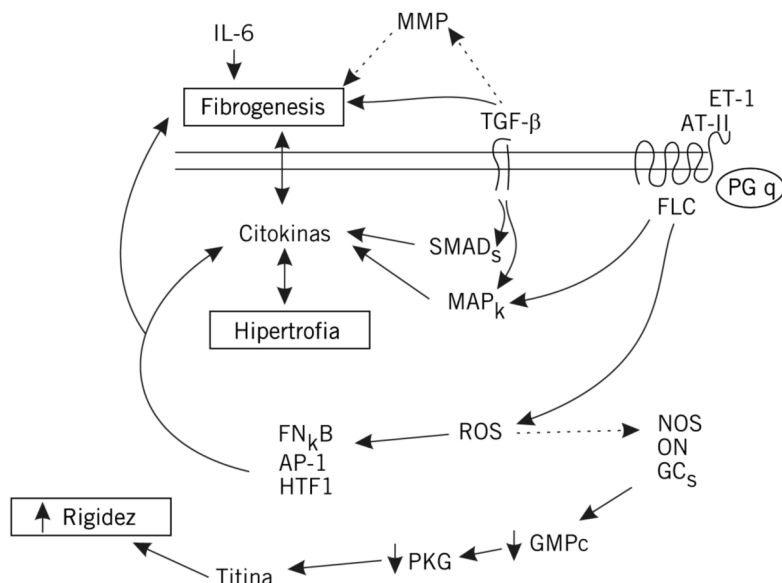
Además de los cambios en la matriz, existen también alteraciones en miocitos que pueden ser responsables de la rigidez pasiva.

Una proteína que está relacionada con la relajación pasiva es la proteína elástica titina.

La titina es una proteína citoesquelética estructural de gran tamaño que se extiende

Figura 2

Mecanismos de señalización de los procesos que afectan los aspectos pasivos de la función diastólica



desde las líneas Z hasta el centro del filamento grueso, y funciona como un resorte molecular, almacenando energía durante la contracción y liberándola durante la relajación. La fosforilación de la titina por la proteína quinasa A y también la G disminuye su rigidez, aumentando la complacencia diastólica y ayudando al llenado ventricular durante la estimulación simpática. Además la titina participa en señalización intracelular, pudiendo mediar respuestas proliferativas generadoras de hipertrofias específicas, cuando el corazón está sujeto a diversos estreses mecánicos. En el corazón humano hay dos isoformas de titina, N2BA (fetal) y N2B (del adulto), predominando la N2B en corazones rígidos. Esto ocurre entre otras razones por la señalización de hormona tiroidea, insulina, y receptores acoplados a proteína G.

Esta proteína interviene además de la determinación de la rigidez muscular pasi-

va, en el metabolismo proteico, ubicación de enzimas y posicionamiento de sistemas de membrana de los túbulos T y del retículo sarcoplasmático. Como se verá más adelante, la capacidad de la proteína quinasa G de modificar la titina para reducir la rigidez constituye la base de intervenciones terapéuticas que activan esta vía como los péptidos natriuréticos y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5A.

Otro mecanismo descrito de disfunción diastólica es una mutación de la proteína C de la miosina. Este es un constituyente normal de las cadenas pesadas del músculo cardíaco su función es tanto la inhibición de la formación de los puentes cruzados de actina miosina para la contracción, como la disminución de la separación de estos en la relajación. La mutación, si bien es un elemento importante en las miocardiopatías hipertróficas, puede provocar disfunción diastólica en ausencia de estas entidades y

puede significar otro blanco en el manejo de disfunción diastólica.

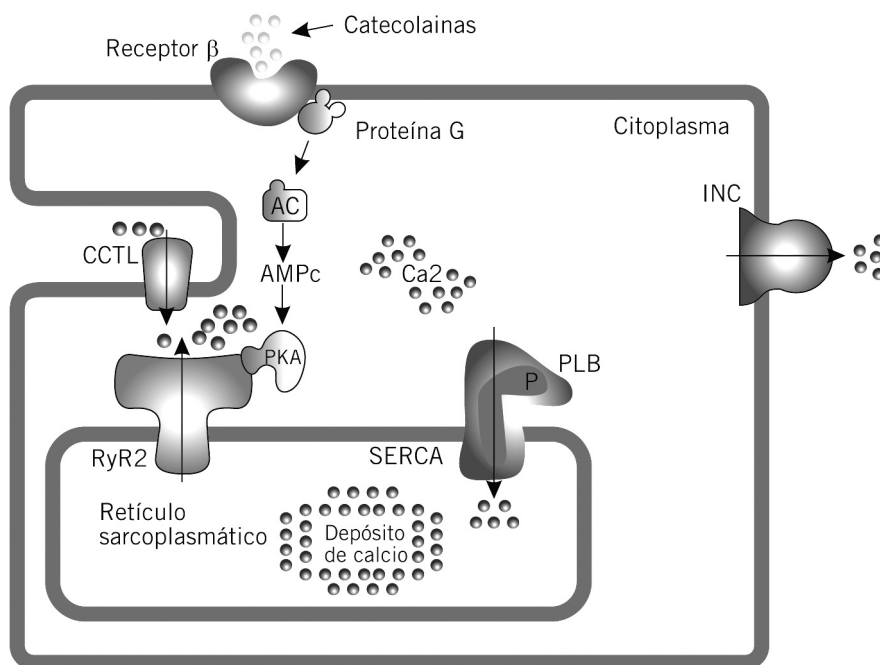
Por su parte, las **propiedades activas** de la función diastólica depende de la rápida movilización iónica intracelular del calcio y del sodio, que conducen a la reversión del acople éxito-contracción. De esta forma la relajación activa puede pensarse como un "acoplamiento repolarización-relajación". Es bien conocido el efecto de diversos fármacos o alteraciones metabólicas sobre la contractibilidad (efecto inotrópico positivo o negativo), pero también se han descritos mecanismos que actúan sobre la relajación (efectos lusotrópicos positivos o negativos).

La contracción – relajación depende de la concentración de calcio intracelular del miocito que está regulada a su vez por el retículo sarcoplasmático, que cumple un rol esencial en la captación y en la liberación del

ion. Esta captación – liberación es responsable de la diástole y la sístole al disminuir y aumentar respectivamente la concentración intracelular del calcio (Figura 3).

Existen dos estructuras proteicas que regulan los movimientos de calcio en la membrana del mismo retículo sarcoplasmático: el receptor de ryanodina (responsable de la liberación de calcio al citosol) y la ATPasa de calcio del retículo sarcoplasmático (SERCA), responsable de la recaptación del ion. Para la relajación es necesario que el calcio disminuya en el miocito; esto se logra pasando del citosol al retículo sarcoplasmático (paso que requiere de ATP para la alimentación de la SERCA) y también al eliminarse de la célula por la ATPasa de calcio del sarcolema. Una proteína, el forfolamban es crucial en la regulación de la SERCA. Su forforilación disminuye la

Figura 3



inhibición que normalmente produce de la afinidad de la bomba para el calcio, lo que favorece su recaptación y relajación. Otra bomba encargada de la regulación del calcio es la ATPasa Na/Ca de la membrana.

El AMPc es el principal mediador en la regulación de los niveles de calcio. Este, estimulado por el estímulo beta adrenérgicos, fosforila diversas proteínas, tanto en el sarcolema (los canales L de calcio) como en el retículo sarcoplasmático. También hay receptores en el sarcolema y que están involucrados en el manejo del calcio intracelular (Tabla 1). De esta forma el nivel de calcio en el citosol es uno de los determinantes de la contracción – relajación; el otro elemento es la sensibilidad de las miofibrillas al calcio, determinados por el rol regulatorio del complejo de tro-

ponina – tropomiosina sobre la actina y miosina.

Durante el ejercicio los principales mecanismos que conducen a la mejor función diastólica, son la recuperación elástica y la mayor relajación de las fibras miocárdicas inducidas por la disminución del calcio en diástole. Esto es provocado por la mayor actividad de la SERCA, promovida por el incremento del AMPc por la actividad simpática. Estos efectos son semejantes a los inducidos por el isoproterenol (ver más abajo).

Así como la disminución del calcio en el citosol es una de los principales mecanismos de disfunción sistólica, el incremento de calcio en diástole parece ser el principal mecanismo de la disfunción diastólica. Este incremento puede resultar de una entrada excesiva de calcio al citosol, una

Tabla 1

Receptores o estructuras relacionadas del sarcolema y del retículo sarcoplasmático del miocito y que intervienen en la regulación de los niveles de calcio intracelulares

Estructura	Función	Modificación fisiológica o por fármacos
Sarcolema		
Bomba Na ⁺ /K ⁺	Modifica la [Na] _i C y secundariamente [Ca] _i C	DIGOXINA
Intercambiador Na ⁺ /Ca ⁺⁺	Remoción de Ca ⁺⁺ por Na ⁺ en forma pasiva	
Canales L de Ca ⁺⁺	Ingreso de Ca ⁺⁺ voltaje dependiente	VERAPAMILO
Receptor beta	Activación de adenil ciclasa	ADRENALINA - ISOPROTERENOL
Receptor alfa	Activa Fosfolipasa C	ADRENALINA - FENILEFRINA
Fosfodiesterasa	Degrada el AMPc	MILRINONA - AMRINONA
Retículo Sarcoplasmático		
RyR2	Canales liberadores de Ca ⁺⁺ del retículo sarcoplasmático.	
SERCA	Extrusión de calcio del citosol al sarcolema. Regulada por PL.	ISQUEMIA/HIPOXIA

[Na]_iC: Concentración intracelular de Na⁺.

RyR2: Receptor de ryanodina.

SERCA: ATPasa de Ca⁺⁺ del Retículo Sarco (Endo)plasmático.

PL: Fosfolamban.

disminución de la salida del ion o una recaptación inadecuada por el retículo sarcoplasmático durante la diástole. Un déficit de la SERCA ha sido asociado a estos fenómenos.

El aumento del calcio citoplasmático en diástole provoca activación persistente de la unión actina – miosina en forma directa y también por otros mecanismos como la reducción de la fosfocreatina, del ATP y aumento del ADP. No obstante, en algunas entidades el mecanismo parece ser diverso como en la isquemia donde el trastorno diastólico (y sistólico) parece deberse, además del descrito, a una alteración de la respuesta de los miofilamentos al calcio. Un déficit de la actividad de la adenilciclase y una reducción del AMPc concomitante parecen ser los mecanismos subyacentes de la disfunción diastólica y aquellas intervenciones que los aumentan parecen revertir o mejorar estas alteraciones.

Recientemente se ha descrito un nuevo mecanismo en las causas de la disfunción diastólica en situaciones de combinación de comorbilidades como sobrepeso/obesidad, diabetes mellitus, EPOC, o hipertensión, y es la presencia de un estado proinflamatorio sistémico de bajo grado que causa disfunción endotelial, particularmente en la microcirculación coronaria. Esta inflamación reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico, el contenido de GMP y de la actividad de proteinkinasa G en cardiomiocitos adyacentes, lo que favorece el desarrollo de hipertrofia y aumento de la tensión de reposo por la hipofosforilación de la titina. Tanto los cardiomiocitos consecuentemente rígidos como la fibrosis intersticial contribuyen al desarrollo de disfunción diastólica. Este mecanismo puede ser considerado como un puente que explica la disfunción diastólica y su progresión en diferentes comorbilidades.

Farmacología de la disfunción diastólica

Al analizar los fármacos que puedan modificar la función diastólica deben considerarse tanto los que actúan sobre los mecanismos fisiológicos generales que pueden modificarla como el manejo de la presión arterial, la isquemia, etc., como aquellos que actúan sobre los mecanismos propios que determinan la diástole (Tabla 2).

Uno de los objetivos de la terapia antihipertensiva es la regresión de la masa del ventrículo izquierdo en hipertensos, lo que mejorará la disfunción diastólica. Un metaanálisis de 80 estudios determinó que los fármacos más eficaces para la reducción de la masa de ventrículo izquierdo son los antagonistas del receptor de angiotensina II, seguidos por los bloqueantes cálcicos, los iECA, los diuréticos y aparentemente los menos efectivos, los beta bloqueantes.

La inhibición del sistema renina angiotensina y los beta bloqueantes parecen ser las terapéuticas más razonables para la insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica, tanto por sus efectos sobre la hipertensión, fibrosis y balance hídrico de los primeros como por los efectos de mejora del tiempo diastólico por bradicardia de los segundos. Sin embargo, los fármacos utilizados en insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica no han demostrado ser igualmente efectivos en los pacientes que presentan disfunción diastólica. Los ensayos clínicos controlados no demuestran que estos fármacos sean de beneficio en mejorar la mortalidad de esta entidad, aunque algunos pueden demostrar su mejoría en algunos otros parámetros como síntomas u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Esta falta de respuestas puede deberse a una fisiopatología diferente, especialmente en lo que respecta a la activación de

Tabla 2

Intervenciones posibles en el manejo de la disfunción diastólica

Variaciones específicas que alteran la función diastólica	Estrés oxidativo inflamación disfunción endotelial	Donantes de ON	Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa
		Estimulantes de GC	Riociguat
		Antioxidantes	Estatinas / Revestarol
			Ejercicio Físico
			¿nebivolol?
	Aumento de Ca ²⁺ en citosol	(-) Bomba de Na ⁺	Ranolazina
		(-) PGq y FLC	iECA y ARA
		(-) Canal L de Ca ⁺	Bloqueantes cálcicos
	Hipertrofia y fibrosis	(-) PGq y FLC	iECA y ARA
		(-) receptor MC	Antagonistas de aldosterona
		(-) neprilisina	AHU377 (combinado con valsartan es el LCZ696)
Variaciones inespecíficas que alteran la función diastólica	Hipertensión arterial	iECA, ARA	
		Bloqueantes cálcicos	
		Antagonistas de la aldosterona	
		Antagonistas del SNS	
		Diuréticos	
	Disminución de la frecuencia cardíaca	Beta bloqueantes	
		Ivabradina	
	Diabetes, obesidad, síndrome metabólico	Control Glucémico – Metformina	
		Control de peso – Dieta, Cirugía bariátrica	
	Daño renal	Restricción de sodio - Diuréticos	
		iECA, ARA	
	Isquemia	Beta bloqueantes	
		Nitratos	

mecanismos neurohumorales, a diagnósticos etiológicos inadecuados, a estadios diferentes de la enfermedad, diseños inadecuados de los estudios o lo que puede ser de importancia, una heterogeneidad en el fenotipo de los pacientes. También ha llevado a que se investiguen blancos diferentes como se verá más adelante.

Más allá de estos probables beneficios es interesante el análisis de aquellas intervenciones que pueden modificar directamente la función diastólica (efecto lusotrópico). Por ejemplo, aquellos fármacos que incrementan el calcio intracelular durante la

diástole (como la digital) aumentan la tensión y provocan disfunción diastólica mientras que los que, por el contrario disminuyen el calcio intracelular, como el verapamilo mejoran la función diastólica (efecto lusotrópico positivo).

Isquemia y ATP

Como se mencionó más arriba un déficit del ATP disponible reduce la energía liberada por el mismo y produce un aumento del ADP. Como consecuencia por ejemplo, en la isquemia se produce aumento de la tensión miocárdica por la fijación de los puen-

tes de actina – miosina en un estado de contracción o acortamiento. La reducción del ATP produce tanto reducción de la actividad de las bombas de Na^+ y Ca^{++} del sarcolema y del retículo sarcoplasmático como reducción de la interacción de actina y miosina. En este caso la primera función alterada por la isquemia y reducción del ATP es la función diastólica, pues la contracción requiere de menor concentración del nucleótido.

En estos casos la principal fuente de ATP es la glucólisis por su capacidad de producirlo en forma anaeróbica y el grado de disfunción diastólica parece relacionado al nivel de expresión de esta vía metabólica. También en las hipertrofias por sobrecarga de presión el déficit de la glucólisis es el principal mecanismo de la disfunción diastólica y la reversión del defecto puede mejorar la disfunción diastólica en estas entidades.

En forma interesante en las primeras etapas de la isquemia inducida por falta de aporte sanguíneo ocurren fenómenos que paradójicamente pueden mejorar la función diastólica, como un corrimiento a la derecha de la curva presión / volumen, esto es, más volumen a una misma presión de fin de diástole. Esto parece deberse a cambios en la presión y volumen del árbol coronario, a la respuesta del miocardio adyacente no isquémico o a otros fenómenos metabólicos. Paralelamente, después de la reperusión (por ejemplo, quirúrgica), puede ocurrir un aumento transitorio de la disfunción diastólica. Esto puede deberse a un fenómeno de “atontamiento” diastólico persistente luego de la resolución de síntomas.

Digital

Los digitálicos, al inhibir la ATPasa Na^+/K^+ incrementan la concentración intracelular de Na^+ y subsecuentemente de

Ca^{++} . Esto provoca un incremento de la contractibilidad, pero empeora la función diastólica especialmente en condiciones de hipoxia o taquicardia, donde hay mayor disposición de calcio intracelular. Por ello, la digoxina no está indicada en la disfunción diastólica. Los estudios realizados al respecto no probaron beneficios de la administración del fármaco.

Diuréticos

El tratamiento diurético está recomendado y puede mejorar los síntomas, pero no tiene efectos sobre el pronóstico y puede generar efectos colaterales especialmente cuando producen hipovolemia y por activación neuroendócrina.

Activación del eje de péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos pueden promover la relajación, reducir la hipertrofia y provocar natriuresis y vasodilatación. La neprilisina es una metaloproteasa zinc dependiente que los degrada a los péptidos natriuréticos biológicamente activos como el péptido natriurético auricular, el tipo C y el BNP. Se han desarrollado inhibidores de esta enzima y el más estudiado es el LCZ696 que combina una prodroga inhibidora de la neprilisina (AHU377) con el antagonista del receptor AT_1 valsartan. Resultados de un reciente estudio, el PARADIGM-HF demuestra resultados muy promisorios en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. También algunos estudios preliminares demuestran mejoría en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada.

Estimulantes y bloqueantes beta adrenérgicos

El isoproterenol produce un incremento de la contractibilidad por un aumento de la

entrada de calcio mediado por receptor beta y el estímulo de adenilciclasa, pero también produce efecto lusotrópico positivo al activar la SERCA que remueve calcio del citosol y al disminuir la sensibilidad de troponina al calcio. Los bloqueantes cálcicos como el diltiazem en dosis que reducen el efecto inotrópico positivo del isoproterenol no afectan o tienen efectos aditivos respecto a la mejoría de la función diastólica.

Los beta bloqueantes pueden tener un rol en el manejo de la falla diastólica aunque sus beneficios parecen más relacionados a aspectos generales como la disminución de la frecuencia cardiaca, el tratamiento de la isquemia y de la hipertensión arterial. La disminución de la frecuencia cardiaca no solo puede estar relacionada con el mayor tiempo de llenado, sino con un mayor tiempo para la depleción del calcio del citosol a través de las ya mencionadas SERCA y bomba de calcio del sarcolema. Si bien se ha demostrado en algunos estudios que los beta bloqueantes mejoran la función diastólica medida por algunos índices ecocardiográficos, los resultados de diversos beta bloqueantes en ensayos clínicos son contradictorios.

Es posible que el nebivolol, con un mecanismo de vasodilatación relacionado a la liberación de óxido nítrico pueda tener efectos diferenciales como la mejoría de la función endotelial, la mejoría del acople ventrículo arterial la mejoría de la reserva de flujo coronario y una mejoría global de la función diastólica, el hipertensos, antes del desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Bloqueantes cálcicos

Es difícil separar los efectos generales de los bloqueantes cálcicos sobre la función diastólica, como la disminución de la frecuencia cardiaca o los efectos sobre la

isquemia miocárdica. El verapamilo ha demostrado en pacientes añosos con insuficiencia cardiaca con disfunción diastólica, la mejoría de los síntomas y de los índices ecocardiográficos de función diastólica.

Sistema renina angiotensina

El incremento de la angiotensina II circulante y tisular en la insuficiencia cardiaca es un mecanismo compensador pero a su vez productor de efectos deletéreos entre los que se encuentra la disfunción diastólica. La estimulación de la fosfolipasa C y los niveles de IP3 incrementan la disponibilidad de calcio en diástole y pueden ser responsables de los efectos aunque otros factores pueden estar involucrados como la disminución de la fibrosis. La administración de bloqueantes del sistema debe hacerse con precaución en la disfunción diastólica por la potencial inducción de hipotensión. Sin embargo, pueden ser de utilidad en las condiciones de hipertrofia ventricular izquierda por sobrecarga sistólica como en la hipertensión o en la estenosis aórtica especialmente en presencia de isquemia.

Varios trabajos demuestran mejoría de diversos parámetros evolutivos en pacientes con insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada con iECA, aunque no fueron tan claros en trabajos con antagonistas del receptor de angiotensina. Además de los efectos generales de los inhibidores del sistema, como reducción de la presión arterial, hay evidencias de efectos directos sobre los mecanismos de relajación relacionados con la disminución de la angiotensina.

Respecto al uso de antialdosterónicos, los resultados de estudios son controvertidos. Si bien es reconocido el rol de la aldosterona en la hipertrofia y fibrosis miocárdica y la administración de espironolactona ha

logrado en modelos experimentales reducción de la fibrosis, del remodelado y mejoría de los parámetros de función diastólica, su eficacia clínica sigue siendo especulativa. Se están evaluando nuevos antialdosterónicos no esteroides.

Bloqueo de los canales I_f

El bloqueo de estos canales con ivabradina produce bradicardia sinusal sin efectos sobre la contractilidad o la circulación periférica, a diferencia de los beta bloqueantes o de los bloqueantes de los canales de calcio. Experimentalmente ha demostrado reducción de la fibrosis y rigidez miocárdica y clínicamente mejoría en el ejercicio del consumo de oxígeno, de la capacidad funcional y de índices ecocardiográficos de disfunción diastólica. Los resultados deben confirmarse, pero no obstante no sería una terapéutica útil en todos los pacientes con disfunción diastólica; no sería adecuado en los que presentan déficit cronotrópico y en los que presentan un patrón avanzado de disfunción con incremento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo donde la frecuencia cardíaca es importante en mantener el volumen minuto.

Estatinas

A pesar de una falta de consenso respecto al uso de estatinas en la insuficiencia cardíaca sistólica, algunos trabajos en pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción diastólica reportan mejoría en algunos parámetros de la función diastólica, aunque también se ha mencionado mejoría la sobrevida, una vez ajustada aquella por otros factores. Si bien los resultados deben confirmarse se especula sobre el compromiso de los efectos pleiomórficos antiinflamatorios.

Mecanismos inflamatorios y vías que involucran el óxido nítrico

El hecho que la disminución de la disponibilidad de NO puede ser un estímulo prohipertrofico puede conducir a la identificación de nuevos targets en el manejo de la hipertrofia ventricular y de la disfunción diastólica.

Una de las premisas es el manejo de la hipertensión, diabetes, obesidad, isquemia, etc., pero el manejo específico de la disfunción endotelial puede lograrse con el uso de donantes de óxido nítrico, de inhibidores de la fosfodiesterasa – 5, estimuladores de la guanilato ciclasa y sustancias con propiedades antioxidantes como estatinas o resveratrol que aguardan la confirmación de su papel.

Algunos estudios han demostrado una mejoría en la evolución de la insuficiencia cardíaca diastólica con el uso prolongado de dinitrato de isosorbide combinado con hidralazina (que tiene propiedades antioxidantes). La sensibilidad de estos pacientes a la vasodilatación arterial y venosa ha estimulado la investigación en este sentido.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa – 5 incrementan los niveles de GMPc al disminuir su catabolismo. El mecanismo por el cual este grupo de fármacos mejora la disfunción diastólica parece estar relacionado a la regulación por la proteinkinasa G de la rigidez de la titina. El uso de sildenafil ha demostrado mejoría de los parámetros de disfunción diastólica en la insuficiencia cardíaca por reducción de la fracción de eyección o con preservación de esta, y reducción de la presión pulmonar en esta última. También está en evaluación otro inhibidor de la fosfodiesterasa 5, el udenafil.

También se ha estudiado algunos activadores de guanilato ciclasas como riociguat, vericiguat y otros. El primero ha demostra-

do beneficios en pacientes con disfunción diastólica con hipertensión pulmonar.

Ejercicio físico

Los programas de ejercicio han demostrado ser de mucha utilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica y en los pacientes con cardiopatía isquémica y es un enfoque de utilidad potencial en los pacientes con disfunción diastólica. El ejercicio produce disminución del daño por estrés oxidativo, disminuye el contenido de calcio del citosol y reduce los cambios inflamatorios por infiltración leucocitaria y daño mitocondrial, activando a la superóxido dismutasa mitocondrial en miocitos en la primera etapa y con múltiples mecanismos en las etapas crónicas, que incluyen mejoría de la circulación coronaria, aumento de antioxidantes citosólicos, aumento de la ciclooxigenasa 2 y de la señalización de óxido nítrico entre otros.

Ensayos clínicos han demostrado mejoría en algunos parámetros como capacidad de ejercicio, captación periférica de oxígeno, umbral anaeróbico y en los escores de calidad de vida. Probablemente deba incorporarse a todo paciente además de la terapia farmacológica.

Conclusiones

El tratamiento de la disfunción diastólica en la insuficiencia cardíaca sigue siendo en gran medida empírico. Requiere básicamente el manejo de los síntomas, para los que la dieta hiposódica y los diuréticos tienen un rol fundamental. El tratamiento de la hipertensión arterial y de la isquemia miocárdica es esencial pues tienen importancia crucial en el mantenimiento y desencadenamiento de los síntomas. La reducción de la frecuencia cardíaca parece ser importante en la mayoría de estos pacientes para incrementar el intervalo diastólico y así el lleno ventricular, así como las medidas tendientes a la mantención del ritmo sinusal. Se deberá tener precaución en evitar la hipotensión frecuente en estos pacientes por reducción de la precarga, que puede provocar síncope o exacerbar isquemia. No obstante, se deben considerar múltiples intervenciones que pueden modificar el mismo proceso fisiopatológico y celular de la disfunción diastólica, de por sí multifacético y de gran variabilidad individual.

Lecturas sugeridas

Epidemiología y diagnóstico

- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-9.
- Zile MR, Brutsaert DL New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105:1 387-93.
- Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation*. 2003;107:656-8.

Fisiopatología y mecanismos moleculares

- Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Molecular Pathways of the Aging Myocardium. *Circ Res*. 2014;115:97-107.
- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol*. 2014;11:507-515.
- Paulus WC and Tschöpe C. A Novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71.
- de la Serna, F. Diástole: aspectos fisiológicos; disfunción diastólica. En *Insuficiencia Cardíaca Crónica*. 2010. Disponible en http://www.fac.org.ar/edicion/inscac/cap09_2010.pdf
- Borbély A, van der Velden J, Papp Z et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111:774-81.
- Morgan JP. Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med*. 1991;325:625-32.
- Hasenfuss G, Schillinger W, Lehnart SE et al. Relationship between Na⁺-Ca²⁺-exchanger protein levels and diastolic function of failing human myocardium. *Circulation*. 1999;99:641-8.
- Tong CW, Nair NA, Doersch KM et al. Cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function *Eur J Physiol* 2014; 466:451-457.
- Lamb HJ, Beyerbach HP, van der Laarse A et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation*. 1999;99:2261-7.
- Apstein CS, Grossman W Opposite initial effects of supply and demand ischemia on left ventricular diastolic compliance: the ischemia-diastolic paradox. *J Mol Cell Cardiol*. 1987;19:119-28.
- Vanoverschelde JL, Janier MF, Bakke JE et al. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. *Am J Physiol*. 1994;267(5 Pt 2):H1785-94.
- Zhao Z, Wang H, Jessup JA et al. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H628-H640.

Farmacología y Terapéutica

- Sharma KS and Kass DA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Mechanisms, Clinical Features, and Therapies. *Circ Res*. 2014;115:79-96.
- Senni M, Paulus WJ, Gavazzi AG et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *European Heart Journal* 2014;35, 2797-2811.
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-6.
- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114:397-403.
- Singh JS and Lang CC Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: clinical potential in heart failure and beyond *Vascular Health and Risk Management* 2015;11:283-295.
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-1395.
- Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:184-92.

- Bergström A, Andersson B, Edner M et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail*. 2004;6:453-61.
 - Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
 - Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT et al. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract*. 2002;56:57-62.
 - Eberli FR, Apstein CS, Ngoy S et al. Exacerbation of left ventricular ischemic diastolic dysfunction by pressure-overload hypertrophy. Modification by specific inhibition of cardiac angiotensin converting enzyme. *Circ Res*. 1992;70:931-43.
 - Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338-45.
 - Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
 - Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-67.
 - Kosmala W, Holland DJ, Rojek A et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1330–1338.
 - Fukuta H, Sane DC, Brucks S et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*. 2005;112:357-63.
 - Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–57.
 - Guazzi M, Vicenzi M, Arena R et al. PDE-5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1 – year prospective, randomized, placebo controlled trial. *Circ Heart Fail* 2011;4:8–17.
 - Pandey A, Parashar A, Kumbhani J et al. Exercise Training in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8:33-40.
-

Mecanismos biológicos y adaptativos del miocardio en la insuficiencia cardiaca con disfunción ventricular y su modulación farmacológica

Ezequiel Zaidel

La insuficiencia cardiaca es una epidemia que compromete aproximadamente al 2% de la población mundial. Presenta una elevada tasa de mortalidad, requerimiento de internaciones frecuentes y terapéuticas invasivas, representando un alto costo para los sistemas de salud. Las consecuencias del daño miocárdico son la arritmogénesis y la activación neurohumoral, determinantes del pronóstico.

Se describen en este capítulo los mecanismos biológicos de la disfunción ventricular, los mecanismos adaptativos del miocardio insuficiente, y se analizan los targets pasibles de ser modificados farmacológicamente en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, haciendo foco en el miocardio en la primera parte. En el próximo capítulo se analizan los fenómenos periféricos y neurohumorales.

Diferentes noxas pueden provocar daño reversible o permanente en el aparato contráctil del miocardiocito, generando en forma subsiguiente signos y síntomas de insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica. Valores de fracción de eyección menores al 40 - 45% son los considerados habitualmente para definir la disfunción ventricular.

Actualmente las diferentes sociedades cardiológicas han adoptado una diferenciación de la insuficiencia cardiaca en dos formas: IC con función sistólica deteriorada o deprimida, e IC con función sistólica preservada, en parte debido a las etiologías probables y a las diferentes estrategias terapéuticas tanto farmacológicas como no farmacológicas aplicables a cada una de ellas. Sin embargo, es difícil hallar un punto de corte arbitrario, ya que los estudios de imágenes son en su mayoría observador-dependiente y además un mismo paciente puede pasar por diferentes valores de fracción de eyección en distintos tiempos, por lo tanto, cambiando de categoría. Las técnicas de imágenes para evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo que se utilizaron desde mediados del siglo XX fueron el ventriculograma cinefluoroscópico y el radioisotópico, sin embargo, en la actualidad la mayor parte de las veces la fracción de eyección se evalúa mediante ecocardiografía - doppler (con diferentes técnicas), y mediante resonancia magnética.

Etiología

En países occidentales la etiología más común de daño miocárdico es la llamada “isquémico-necrótica”, secundaria a oclusiones agudas o crónicas de las arterias coronarias epicárdicas, que pueden generar áreas con menor irrigación pero con miocardiocitos viables, o zonas con adelgazamiento y fibrosis de la pared con daño irreversible. La siguiente causa de insuficiencia cardiaca es la secundaria a hipertensión arterial crónica, que en general se manifiesta con síntomas de IC provocados por la hipertrofia ventricular y el subsiguiente aumento en la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo con aumento de la presión capilar pulmonar y edema alveolar. En algunos casos la falta de control de esta noxa sostenida en el tiempo provoca una claudicación de los mecanismos adaptativos presentándose como una miocardiopatía dilatada.

Otra causa de insuficiencia cardiaca es la secundaria a valvulopatías significativas siendo frecuentemente la estenosis aórtica o la insuficiencia mitral las responsables. En estos casos el pronóstico suele relacionarse con el tiempo de evolución, el grado de severidad y la intervención quirúrgica más que por la evolución de la IC. En diferentes registros se describen causas menos frecuentes como infecciones (chagas, miocarditis viral, dengue, HIV), exposición a tóxicos (alcohol, cocaína, quimioterápicos), exposición a frecuencia cardiaca elevada persistente (taquimiocardiopatía), o mutaciones genéticas en sus formas hipertrófica, restrictiva o dilatada.

Clasificación y objetivos terapéuticos

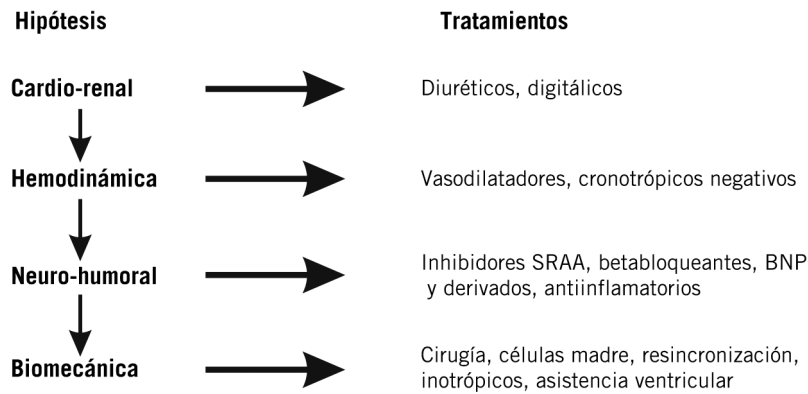
Las formas de presentación y sus clasificaciones se encuentran en constante revisión. Habitualmente se diferencia la insufi-

ciencia cardiaca crónica de la aguda descompensada por la presencia de normohipertensión o de hipotensión, si la clínica predominante es de congestión retrógrada (izquierda o derecha), o si es anterógrada (signos de hipoperfusión orgánica – shock cardiogénico). Para jerarquizar el pronóstico adverso de esta patología y homologarlo con las neoplasias (ya que presentan simi-

Si bien los objetivos terapéuticos “fisiopatológicos” son los previamente descritos, los objetivos finales deseados son la reducción de la mortalidad y de las hospitalizaciones, y mejoría rápida de los síntomas. Existen actualmente problemas en la definición de los puntos finales en los ensayos clínicos de los fármacos en desarrollo, tanto en IC aguda como crónica. Por un lado, el punto final de “muerte o rehospitalización” provoca un sesgo ya que los métodos estadísticos excluyen del seguimiento al paciente que tuvo el primer evento del seguimiento. Además existe variabilidad significativa en el tratamiento y criterio de hospitalización de la IC en diferentes regiones del mundo, así como en los días de internación. En los ensayos clínicos actuales de IC aguda se consideran como puntos finales escalas de disnea (que pueden ser subjetivas y acarrear sesgo de recuerdo o de inducción), y de “empeoramiento” de la insuficiencia cardiaca (cuando se requiere escalar el tratamiento con dosis crecientes de diuréticos o inicio de soporte inotrópico y respiratorio), así como puntos finales “renales” como volumen urinario, variación de los niveles de creatinina, cistatina C, n-GAL, urea o de la tasa de filtrado glomerular.

Figura 1

Fisiopatología y tratamientos en insuficiencia cardiaca



lar mortalidad), la sociedad americana de cardiología la ha clasificado en estadíos del A al D.

Desde estudios fisiológicos con varias décadas de antigüedad sabemos que el volumen de sangre que expulsa el ventrículo izquierdo no depende únicamente del estado del aparato contráctil, sino de otros factores como las condiciones de carga (Ley de Frank-Starling). La hipótesis “cardiorenal” inicial que explicaba la fisiopatología y el manejo de la insuficiencia cardiaca con digitálicos y diuréticos ha dado lugar en la década del ochenta a la hipótesis “hemodinámica”, donde deben manejarse la precarga y la poscarga, además del inotropismo; en la década de los noventa a la hipótesis “neurohumoral” donde el manejo de diversos mecanismos neuroendócrinos compensadores y perjudiciales a la vez se hace perentorio, y más recientemente una etapa “biomecánica” donde diversas intervenciones (farmacológicas y dispositivos) conducen a evitar el remodelado (Figura 1).

En pacientes con IC crónica también se

ha planteado recientemente también optimizar la frecuencia cardiaca demostrando que los pacientes con mayor frecuencia cardiaca tienen más activación neurohumoral y peor pronóstico. El soporte respiratorio y renal que en muchas ocasiones es necesario en contexto de IC aguda descompensada, excede a los objetivos de este capítulo, pero son herramientas fundamentales en la terapéutica del paciente hospitalizado.

A pesar de los avances en fármacos para el tratamiento de la IC descompensada, la mortalidad intrahospitalaria de la misma permanece elevada, siendo de aproximadamente 10% de acuerdo con los diferentes registros internacionales, independientemente de la fracción de eyección.

Mecanismos adaptativos del miocardio insuficiente

Una vez instalada la noxa miocárdica, entran en juego diversos mecanismos adaptativos con el fin de mantener una perfusión orgánica adecuada. Sin embargo, algunos de estos mecanismos sostenidos en el tiempo pueden provocar mayor daño. Los

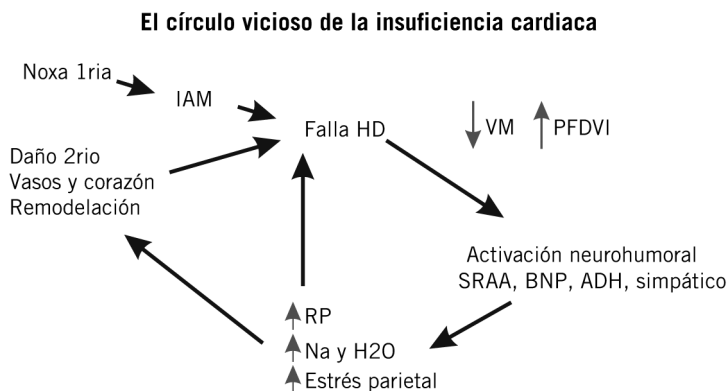
mecanismos activados son: el sistema adrenérgico, esteroides y mediadores de inflamación, sistema renina angiotensina aldosterona, endotelinas, vasopresina, y péptidos natriuréticos.

Sistema adrenérgico

La hipotensión funciona como un gatillo al ser sensada por barorreceptores, que transmiten el estímulo hacia el sistema nervioso central, donde se da inicio a la descarga de neurotransmisores hormonales derivados del aminoácido tirosina que cumplen efectos tanto en el nivel central como en el periférico, donde son liberados desde la médula suprarrenal y desde los ganglios periféricos del sistema simpático (órganos de Zuckerkandl), y provocan, entre otros efectos, vasoconstricción, taquicardia sinusal, y estimulación del sistema renina

angiotensina aldosterona (SRAA). Utilizan para estos propósitos los receptores alfa-1 (en vasos, acoplado a proteína Gq) y beta-1 (en miocardio, aparato yuxtglomerular y SNC, acoplado a proteína Gs) como se describe en el capítulo 2. La vasoconstricción sostenida provoca en ciertos casos un aumento excesivo en la poscarga. La estimulación de los receptores beta miocárdicos genera aumento de la frecuencia cardíaca (con el fin de mejorar el volumen minuto), provocando aumento del cronotropismo evidenciado como taquicardia sinusal y en los casos de estimulación excesiva taquiarritmias supraventriculares. Estas frecuencias cardíacas elevadas pueden provocar por sí mismas daño miocárdico (taquimiocardiopatía). Tal es así que se ha planteado el efecto deletéreo de la frecuencia cardíaca elevada, y se planteó como diana

Figura 2



Círculo vicioso en la insuficiencia cardíaca. Ante una noxa primaria, en este caso ejemplificada con un infarto de miocardio (IAM), se produce en el organismo una falla hemodinámica aguda, con caída del volumen minuto anterógrado y aumento en la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo. Consiguientemente se produce una activación neurohumoral, a través del sistema renina angiotensina aldosterona, péptidos natriuréticos, endotelinas, hormona antidiurética y sistema adrenérgico, que tienen como fin aumentar la resistencia periférica, retención de agua y sodio y aumento del estrés parietal (en realidad, los péptidos natriuréticos compensarían el efecto de los otros). Finalmente, si se sostiene en el tiempo este fenómeno, termina siendo perjudicial tanto en el mediano plazo por persistir el círculo vicioso, como a largo plazo, ya que se produce un daño secundario por efecto hormonal y por estrés parietal sobre los vasos y sobre el corazón, con lo que se provoca un remodelado adverso y fibrosis, que llevarán en definitiva a mayor falla hemodinámica.

terapéutica la reducción de la velocidad de descarga de las células del nódulo sinusal con diversos fármacos (bloqueantes cálcicos, betabloqueantes, digoxina, amiodarona, y más recientemente ivabradina).

Otro fenómeno destacable es el circuito de los receptores beta-1, que pertenecen a la superfamilia de receptores de siete asas transmembrana, y se encuentran acoplados a proteína Gs, que estimula a la adenilato ciclase para transformar ATP en AMP cíclico y este estimular el aumento del calcio intracelular. Durante la estimulación crónica se produce una desensibilización al efecto adrenérgico mediante internalización del receptor beta y además su desacople de la proteína Gs. Este fenómeno sería el que justifica (al menos en parte) fisiopatológicamente el empleo de betabloqueantes (BB) en el tratamiento crónico de la IC, ya que como respuesta a ese efecto se produce *up regulation* de los receptores (ver capítulo 1).

El aumento del automatismo, del dromotropismo y del batmotropismo predisponen a la aparición de taquiarritmias ventriculares pudiendo estas modificar drásticamente el pronóstico del paciente.

Dentro de las respuestas centrales al estrés, además de activar la vía adrenérgica en el nivel del locus ceruleus, también se produce en el nivel tubero infundibular liberación de vasopresina (arginina-vasopresina, AVP, hormona antidiurética, ADH), con el fin de aumentar la resistencia vascular periférica y retener agua en el organismo (a través de sus efectos en el nivel tubular renal sobre las aquaporinas, mediados por los receptores V2).

Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

A más de medio siglo de su descubrimiento, en la actualidad se reconocen una gran cantidad de mediadores en este sistema. Básicamente, diversos estímulos como carga de sodio que llega a la mácula densa, el sistema adrenérgico a través de los receptores beta1, y el barorreceptor intrarenal son estímulos para la liberación hacia el torrente sanguíneo de renina y sus propéptidos (prorenina, preprorenina) que poseen actividad catalítica, pero además receptores propios.

Al clivar a la globulina hepática angiotensinógeno genera un decapeptido con moderado efecto vasoconstrictor (angiotensina I). La enzima conversora de angiotensina (ECA, también llamada quininasa 2) que se encuentra en el nivel del endotelio vascular en forma difusa, pero predominantemente en la vasculatura pulmonar, cliva al péptido generando la Ang 1-8 (angiotensina II), la cual mediante sus receptores (ATR1) provoca una potente vasoconstricción, y además estimula la liberación de aldosterona desde la corteza suprarrenal. El aumento sostenido de angiotensina II también genera activación de fibroblastos del tejido intersticial aumentando la cantidad de colágeno extracelular y la consiguiente fibrosis intersticial, como se describe en el capítulo 6. Si bien existen otros receptores para angiotensina (ATR1 a 4), el involucrado en la activación del SRAA es el ATR1.

La aldosterona con estructura mineralocorticoide cumple funciones principalmente en el nivel renal en el túbulo colector, donde genera retención hidrosalina con el fin de aumentar el volumen plasmático. Sin embargo, se han descrito también SRAA tisulares, hallándose entre otros en el miocardio. La aldosterona se une a su receptor

intracelular e induce o reprime la expresión de ciertos genes que codifican, por ejemplo, proteínas que forman canales de membrana como la bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ a nivel de la cara basolateral del túbulo renal, y los antiportes H^+K^+ y Na^+K^+ en las células accesorias y principales del túbulo colector. Se ha demostrado que puede inducir también la expresión de proteínas de la subunidad alfa del canal de potasio *Ikr* (canal *HERG Human - ether - a - go - go - related gene*, *KCNH2*), atribuyéndole un potencial riesgo proarrítmico así como un efecto antiarrítmico a los inhibidores de la aldosterona (espironolactona, eplerenona). Se ha descrito en pacientes con insuficiencia cardiaca un fenómeno llamado “escape de aldosterona”, ya que la angiotensina II no es el único gatillo para su liberación, sino que los elevados niveles de ACTH, así como la hiperkalemia, provocan liberación de aldosterona.

Un efector final de la vía del SRAA es la estimulación de la síntesis y secreción de endotelinas, potentes vasoconstrictores (que se desarrollará en el capítulo próximo).

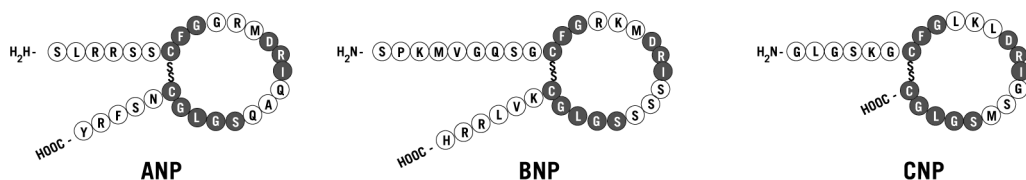
La fibrosis intersticial en el nivel miocár-

dico es uno de los determinantes de la rigidez (responsable parcialmente de la alteración en la relajación, falla diastólica), y de la alteración macroestructural con alteración de los movimientos contráctiles habituales del ventrículo izquierdo (punta a base, septum pared posterior, y torsión). A nivel auricular ocurre un fenómeno similar, predisponiendo a la génesis de la fibrilación auricular, presente hasta en un tercio de los pacientes con IC crónica. Es por estos motivos que la fibrosis es un punto subrogante objetivo de la terapéutica de la IC. Los inhibidores del SRAA-endotelina, poseen efectos antifibróticos, generando efectos benéficos a largo plazo, que se traducen en reducción de arritmias, mejora en los parámetros hemodinámicos, reducción de hospitalizaciones y de mortalidad.

Péptidos natriuréticos-acuaréticos

En respuesta al estiramiento y la sobrecarga sistólica se liberan desde miocardiocitos especializados en la síntesis hormonal los péptidos ANP (factor natriurético auricular) y BNP (péptido natriurético cerebral, liberado desde el ventrículo izquierdo), así

Figura 3



Estructura química de los péptidos natriuréticos. Como se ve comparten varias secuencias de aminoácidos. Además de los graficados, el nTproBNP es un péptido precursor del BNP. El CDNP es un producto sintético de fusión entre el CNP y el DNP (que no se encuentra en humanos, sino en veneno de serpientes dendropápsis).

Adaptado de Dan Med J 2012;59:B4469

como el propéptido NTproBNP (extremo amino terminal). Desde el endotelio vascular se libera CNP, y a nivel tubular renal urodilatina (CDD/ANP). Todos estos poseen efecto vasodilatador y natriurético, siendo sus análogos (o los inhibidores de su degradación) potenciales targets terapéuticos en la IC, que serán descriptos en el capítulo próximo.

Homeostasis del calcio

El ciclo del calcio intracelular cumple un rol fundamental en los procesos de contracción y relajación miocárdica y también vascular. En el corazón, las concentraciones habituales de calcio libre dentro del miocardiocito son bajas, encontrándose este catión divalente tanto en el espacio extracelular como acumulado dentro del retículo sarcoplasmático. Luego de la despolarización con activación eléctrica de la membrana celular, incrementan las concentraciones de calcio intracelular, provocando que el antiporte $3\text{Na}^+1\text{Ca}^{++}$ funcione inversamente, extrayendo el exceso de sodio hacia el espacio extracelular, e incrementando gradualmente las concentraciones de calcio (acople excitación-contracción). Esos incrementos de calcio intracelular provocan a través del canal/receptor de rianodina (RyR) la salida brusca del calcio acumulado en el retículo, y este es el que se une a la troponina C, generando un cambio conformacional en la tropomiosina, con lo que los entrecruzamientos actinomiocínicos se hacen más fuertes. Este efecto es modulado fisiológicamente por adrenalina, de la siguiente manera, como se describe en el capítulo anterior: adrenalina \rightarrow receptor beta \rightarrow proteína Gs \rightarrow Adenilatociclase \rightarrow AMPcíclico \rightarrow Proteínquinasa C \rightarrow Fosforilación y activación de canales de calcio tipo L de la membrana externa y del canal de calcio

RyR de la membrana del retículo sarcoplasmático.

Como se describe en el capítulo de disfunción diastólica, la relajación es un fenómeno activo. Por un lado, el calcio sale hacia el espacio extracelular a través de canales de membrana ATP dependientes, y por el otro, se reinternaliza hacia el retículo sarcoplasmático a través de la $\text{Ca}^{++}\text{ATPasa-2a}$ del retículo (SERCA2a), siendo este mecanismo modulado por fosfolamban. Fosfolamban (en su estado fosforilado) estimula SERCA2a. Ciertos mediadores como la PP1 (proteína fosfatasa tipo 1) desfosforilan a fosfolamban, impidiendo la reinternalización del calcio hacia el retículo. Se ha evidenciado en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que existe una sobreexpresión de PP1, siendo este uno de los mecanismos propuestos de la falla diastólica crónica en pacientes con cualquier noxa miocárdica. Incluso, se ha planteado la modulación hormonal de este mediador como target farmacológico en pacientes con IC crónica (neuregulina, istaroxime, ver más adelante).

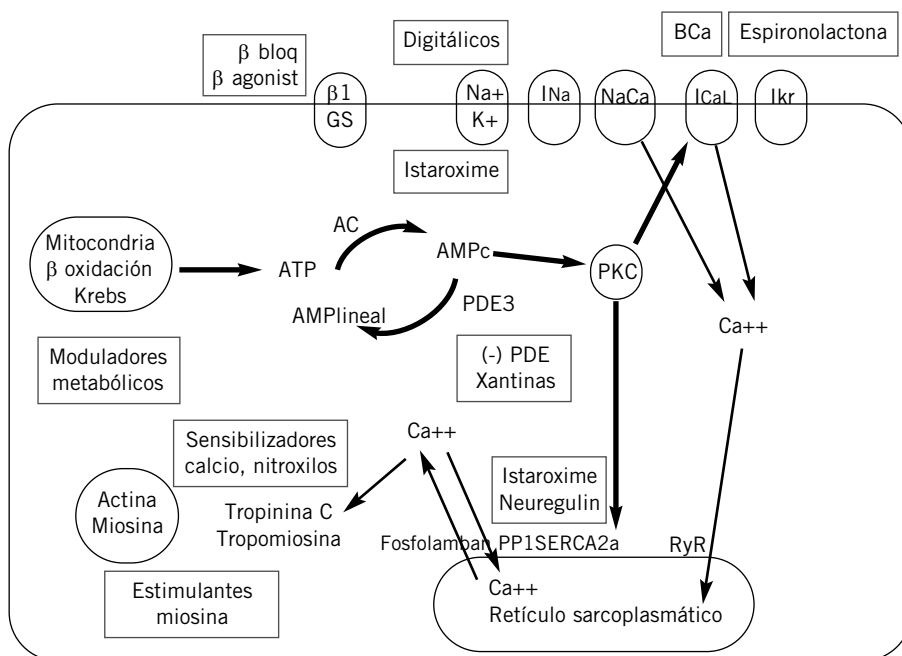
Blancos farmacológicos (Figura 4)

Receptor beta 1 adrenérgico

Se han desarrollado diversos agonistas de dicho receptor: dopamina, dobutamina, adrenalina, noradrenalina, isoproterenol. Estos fármacos, todos de administración parenteral en infusión y con vida media corta, generan un efecto inotrópico positivo, pero presentan varias limitaciones:

- Aumento en el consumo miocárdico de oxígeno.
- Estimulación concomitante de otros receptores (alfa 1, beta 2, dopaminérgicos) con efectos hemodinámicos dispares y en algunos casos dosis dependientes.
- Riesgo de provocar arritmias graves

Figura 4



Modulación farmacológica de un miocardiocito. Beta agonistas y bloqueantes modulan el receptor beta (β_1) y su acople a la proteína Gs. Los digitálicos e istaroxime actúan sobre la NaK ATPasa. La espironolactona modula corrientes de potasio IKr. Los inhibidores de fosfodiesterasa 3 (-PDE3) y las xantinas evitan la degradación del AMP cíclico, estimulando la proteinkinasa C (PKC). Istaroxim y neuregulín modulan el efecto del fosfolamban y SERCA2a. Los sensibilizadores al calcio aumentan la afinidad de la troponina C por el calcio. Los estimulantes de miosina aumentan la eficacia de la unión actino-miosínica. Los moduladores metabólicos actúan a nivel mitocondrial generando un consumo de energía más eficiente con mayor síntesis de ATP a igual aporte de nutrientes.

(fibrilación auricular, taquicardia ventricular) por aumento del automatismo.

- Desensibilización por *down regulation* de los receptores de membrana y desacople del receptor beta de su proteína Gs.

Por estos motivos - que explicarían el aumento en la mortalidad tras su uso- es que tienen un rol limitado en IC descompensada, restringiéndose su indicación a los pacientes con signos de hipoperfusión periférica y *shock*, durante un corto período de tiempo.

Una estrategia opuesta planteada ya hace muchos años es el uso de antagonistas del

receptor beta1. El fundamento biológico de su implementación es la limitación del efecto deletéreo del estímulo adrenérgico permanente en el miocardio insuficiente. Las acciones farmacológicas de los beta bloqueantes se podrían resumir de la siguiente manera:

- Reducción de la frecuencia cardiaca, por enlentecimiento de la pendiente de despolarización diastólica espontánea del nodo sinusal.

- Disminución de la poscarga con efecto antihipertensivo tras su administración crónica.

- Disminución de la tasa de arritmias ventriculares al reducir el automatismo de las

células M de la masa de miocardio ventricular y de fibras de Purkinje, y también por reducir la excitabilidad.

- El efecto inotrópico negativo no se observa tras su uso reiterado, e incluso un potencial beneficio es el *up regulation* que provoca la inhibición crónica, “preparando” al miocardio para una mejor respuesta ante un eventual episodio de bajo gasto.

- Reducción de la activación del SRAA por la inhibición beta 1 renal.

En pacientes portadores de disfunción ventricular, los betabloqueantes más evaluados fueron el carvedilol, el bisoprolol y el metoprolol. Ellos han demostrado reducción de la mortalidad fundamentalmente por disminución de eventos arrítmicos.

Hasta en un 25% de los pacientes con miocardiopatía dilatada se ha evidenciado la presencia de autoanticuerpos estimulantes del receptor beta 1. Su presencia se asocia con pronóstico adverso. Actualmente se encuentra en desarrollo un antagonista de estos anticuerpos (COR-1).

Inotrópicos

Se mencionaron previamente las limitaciones de los agonistas del receptor beta adrenérgico, por lo que se desarrollaron fármacos con mecanismo inotrópico a nivel intracelular.

Aumento de la concentración de AMP cíclico

Como mencionamos previamente, luego del estímulo de la noradrenalina sobre el receptor beta y activación de proteínaGs, se produce una activación de la adenilatoclasa para la síntesis de AMP cíclico, el cual es posteriormente degradado por las fosfodiesterasas. Los inhibidores de la fosfodiesterasa (selectivos fosfodiesterasa 3: milrinona, amrinona, vesnarinona, y no

selectivos: cafeína, teofilina, aminofilina y otrasxantinas, dipiridamol, pentoxifilina) poseen efecto inotrópico positivo. De los fármacos previamente mencionados, los utilizados como inotrópicos en pacientes en shock cardiogénico son los inhibidores de la fosfodiesterasa 3, siendo entre ellos la milrinona la que demostró un mejor perfil de seguridad. El aumento de AMPc, mediante estimulación de proteínquinasaC (PKC) provoca fosforilación de canales de calcio de membrana para permitir influjo de calcio desde el extracelular y así estimular la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico (calcio inductor de calcio), pero también provoca fosforilación de canales de potasio, lo cual por un lado acelera la repolarización y aumenta la frecuencia cardiaca (pero puede provocar arritmias ventriculares), y por el otro produce vasodilatación periférica (canales de potasio vasculares). Se encuentran actualmente en desarrollo ensayos clínicos con milrinona administrada por vía oral.

Na+K+ATPasa

Los clásicos digitálicos continúan cumpliendo un rol en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca luego de más de 200 años. El bloqueo de la bomba en el confórmero IP fosforilado sensible a potasio, provoca un aumento del sodio intracelular, que genera que el antiporte $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{++}$ funcione inversamente con el consiguiente ingreso lento de calcio, y luego lo previamente mencionado. Como este fenómeno es independiente de ATP y de oxígeno, se los consideró siempre como fármacos “cardiotónicos”, es decir, incrementan el estado contráctil sin modificar el consumo miocárdico de oxígeno. Además, por estímulo vagal, generan enlentecimiento del potencial de despolarización diastólica espontánea de

las fibras del nodo sinusal y del nodo AV. Sin embargo, la sobrecarga de calcio intracelular se asocia con posdespolarizaciones y riesgo de arritmia ventricular, siendo un efecto adverso no tan infrecuente –y casi patognomónico– la taquicardia ventricular bidireccional.

Los primeros estudios que se realizaron para describir la acción de la Na+K+ATPasa utilizaban como agonista el digitálico ouabaína, el cual no se encuentra comercialmente disponible. Actualmente dada la vida media prolongada de la mayoría de los digitálicos y el requerimiento de dosis de carga, se utiliza la digoxina como droga patrón. Si bien es aceptado que en pacientes con insuficiencia cardiaca en ritmo sinusal reduce la tasa de hospitalizaciones de acuerdo con el estudio DIG, y esto se plasma en las recomendaciones de las guías de terapéutica americanas y europeas, es controversial su efecto sobre la mortalidad, ya que análisis de diferentes estudios, en pacientes con fibrilación auricular y en ritmo sinusal, han evidenciado resultados opuestos, probablemente porque nin-

guno de ellos tuvo en cuenta el tiempo de uso de digoxina, los fármacos concomitantes, los niveles de potasemia, ni los valores de digoxinemia. Es la opinión personal del autor que la digoxina es potencialmente beneficiosa, y probablemente habría que implementar en forma sistemática el uso de dosis menores a las actualmente comercializadas para generar un beneficio a nivel poblacional con menor tasa de desarrollo de efectos adversos.

Istaroxime es una molécula no digitálica que también inhibe la Na+K+ ATPasa, pero posee un potencial arritmogénico menor. Además genera un desacople entre fosfolamban y SERCA2a, estimulando esta última el influjo de calcio hacia el retículo sarcoplasmático, por lo que se trataría de una molécula que favorece tanto el inotropismo como el lusitropismo. Un ensayo clínico en fase 2 demostró la seguridad y eficacia de istaroxime administrado vía oral en pacientes con disfunción ventricular severa.

Sensibilizadores al calcio

En la evolución del tratamiento inotrópico

Tabla 1

Distintas maneras de clasificar a la insuficiencia cardiaca	
Crónica	Aguda descompensada
Normo - hipertensión	Hipotensión
Retrógada	Anterógrada
Izquierda	Derecha
Función ventricular preservada	Función ventricular deteriorada
“De novo”	Reinternaciones
Síntomas	Clase funcional I a IV (HYHA)
Estadios	A a D
Etiológica	Isquémica, hipertensiva, valvular, etc.
Anatómica	Hipertrofia, dilatación, restricción
Descompensante	Infecciones, dieta, medicación, etc.

se desarrollaron moléculas que provocan un aumento de la eficacia inotrópica actuando en la interacción troponina C-calcio, siendo el levosimendán el representante del grupo que se encuentra actualmente disponible y que ha demostrado seguridad y efectividad en diferentes ensayos clínicos. Además de dicho mecanismo de acción, provoca una vasodilatación directa por apertura de canales de potasio vasculares (por eso se los llama “ino-dilatadores”). El efecto del levosimendán tras una infusión continua de 24 hs genera un efecto inotrópico hasta 7 días.

Pimobendan es un fármaco de administración oral que genera sensibilización al calcio e inhibición de la fosfodiesterasa 3 en simultáneo. El mecanismo intrínseco del efecto inotrópico de los sensibilizadores al calcio aún no se ha dilucidado completamente, dado que existen diversas teorías y modelos experimentales de unión actinomio-sínica, modificaciones en la troponina C y en la tropomiosina. Uno de los modelos más aceptados actualmente, es el siguiente: luego de la unión del calcio con la troponina C, se incrementa la constante de conversión de puentes cruzados actinomio-sínicos en estado débil hacia estado fuerte, y se disminuye la constante de conversión inversa, permaneciendo los puentes cruzados en un estado de unión fuerte durante mayor tiempo. El efecto de los sensibilizadores también produce una mayor fuerza de contracción con menores concentraciones de calcio intracelular.

Dado que estos fármacos no provocan aumento del calcio intracelular, es improbable que se generen las posdespolarizaciones que son tan comunes con los inotrópicos agonistas beta, digitálicos, e inhibidores de fosfodiesterasa. Los ensayos clínicos y metaanálisis con levosimendán han demos-

trado beneficios neutros en mortalidad, pero superioridad con respecto a la dobutamina.

Estimulantes directos de miosina

El omecamtiv mecarbil es un estimulante directo de miosina. Logra un cambio conformacional de la misma desfosforilando el ADP, con lo cual aumenta la afinidad por la actina. Provoca consiguientemente aumento de duración de la sístole y del volumen sistólico, sin afectar el ciclo del calcio intracelular, el consumo de oxígeno, ni las propiedades eléctricas de membrana. A dosis crecientes presenta mejoría en la fracción de eyección y descenso de la frecuencia cardiaca.

Dadores de nitroxilos

Los nitroxilos son formas reducidas y protonadas del óxido nítrico, que producen un efecto inotrópico sin aumento en el consumo de oxígeno. Aumentan la sensibilidad del miofilamento al calcio y modifican el ciclo del calcio en el retículo sarcoplásmico. CXL 1020 es un dador de nitroxilos que evidenció mejorías en la función ventricular izquierda en perros con IC avanzada, encontrándose en investigación en humanos actualmente.

Conclusiones

En este capítulo se describió la relevancia que tiene la IC a nivel mundial, los mecanismos que llevan a la disfunción ventricular, y se realizó una revisión del abordaje farmacológico del sistema adrenérgico a través de beta bloqueantes, antagonistas de los autoanticuerpos, agonistas beta, así como de los fármacos inotrópicos que actúan a nivel intracelular que se encuentran actualmente disponibles o en fase de investigación clínica.

Lectura sugerida

- McMurray J, Hart W, Rhodes G. An evaluation of the cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Br J Med Econ.* 1993;6:91-8.
 - McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *EurHeart J.* 2012;33:1707-1847.
 - Corradi L, Perez G, Costabel J, et al. Insuficiencia cardiaca descompensada en Argentina: Registro CONAREC XVIII. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:529-38.
 - Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *New Engl JMed.* 2003;348:2007-2018.
 - Zannad F, García A, Anker S, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials. An ESC heart failure association consensus document. *Eur J HeartFail.* 2013;15:1082-94.
 - Lympopoulos A, Rengo G, Kock W. Adrenergic nervous system in heart failure. *Circ Res.* 2013;113:739-53.
 - Jahns R, Boivin V, Siegmund C. Autoantibodies activating human B1 Adrenergic receptors are associated with reduced Cardiac function in chronic heart failure. *Circulation.* 1999;99:649-54.
 - Goldsmit S. The role of vassopresin in heart failure. *ClevClin J Med.* 2006;73:19-23.
 - Unger T, Li J. The role of the rennin angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004;5:7-10.
 - Schrier R. Aldosterone “escape” vs. “breakthrough”. *Nat Rev Nephrology.* 2010;6:61.
 - Parker J, Thiessen J. Increased endothelin-1 production in patients with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:1141-4.
 - Almenar Bonet L, Martínez-Dotz L. Natriuretic peptides in heart failure. *RevEspCardiol.* 2006;6:15-26.
 - Erdman E, Shwinger R, Beuckelmann D, et al. Altered calcium homeostasis in chronic heart failure. *Z Cardiol* 1996;85:123-28.
 - Goldhaber J, Hamilton. Role of inotropic agents in the treatment of heart failure.
 - Uneger M, Boivin V, Hans-Peter et al. First administration of COR-1 in Man. *Circulation.* 2010;122:197-30.
 - Rahimtoola S. Digoxin therapy for patients in clinical heart failure. 2004;102:2942-6.
 - Ferrandi M, Barassi P, Tadini F. Istaroxine stimulates SERCA2a and accelerates calcium cycling in heart failure by relieving phospholamban inhibition. *Brit J Pharmacol.* 2013;169:1849-61.
 - vLee J, Allen D. Calcium sensitisers: mechanisms of action and potential usefulness as inotropes. *Cardiovasc Res.* 1997;36:10-20.
 - Malik F, Hartman J, Morgan D, et al. Cardiac myosin activation: A potential target for heart failure. *Science.* 2011;331:1439-43.
 - Arcaro A, Lembo G, Tocchetti C. Nitroxyl(HNO) for treatment of heart failure. *CurrHeart Fail Rep.* 2014;11:227-35.
-

Mecanismos biológicos y adaptativos de la circulación en la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica y su modulación farmacológica

Ezequiel Zaidel

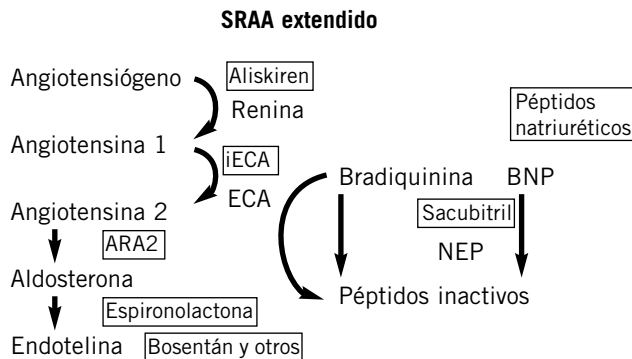
El tratamiento de la insuficiencia cardiaca es complejo. En el capítulo anterior se mencionaron los aspectos fisiopatológicos y mecanismos de acción de fármacos en la IC haciendo foco en el miocardio, mientras en este capítulo lo haremos sobre la periferia. Haremos una revisión de la modulación farmacológica del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), sistema de endotelinas, diuréticos y vasodilatadores-natriuréticos, así como los fármacos moduladores metabólicos, los que modulan la homeostasis del calcio, la modulación del sistema esteroide e inflamación, y la modificación

de la frecuencia cardiaca como diana terapéutica para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica deteriorada.

Inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona “extendido”

Se describirá a continuación a los antagonistas clásicos del SRAA así como a las nuevas moléculas desarrolladas en función del mayor conocimiento del sistema, hallando nuevos efectores finales (endotelinas), y enzimas catalíticas (neprilisina) (Figura 1).

Figura 1



Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA)

La inhibición de la ECA genera menor concentración de angiotensina II circulante, disminuyendo el estado vasoconstrictor sistémico, en forma semejante al tratamiento combinado de hidralazina con nitritos, pero agregando una disminución de la fibrosis vascular y miocárdica. Esto último ha sido interpretado como el mecanismo que justifica la reducción en mortalidad en el ensayo clínico que comparó las dos estrategias.

Si bien existen algunas diferencias entre las diversas moléculas, se les atribuye un efecto de clase. Enalapril, perindopril, ramipril, quinapril, trandolapril, zofenopril, captopril, lisinopril, benazepril, fosinopril, captopril son algunas de las moléculas analizadas. Excede a este capítulo la farmacología de cada una de ellas. Una limitante en el tratamiento masivo de la IC es el riesgo de tos y angioedema provocado por los iECA. Se le adjudica al aumento de las concentraciones de bradiquinina, ya que la ECA no solo cliva a la angiotensina I sino también a la bradiquinina. La hiperkalemia e insuficiencia renal son comunes a todos los inhibidores del SRAA.

Antagonistas del receptor AT1 de angiotensina

En la evolución de los tratamientos de la insuficiencia cardiaca los efectos adversos de los iECA generaron la necesidad de desarrollar moléculas con mejor perfil de seguridad. Es así que se desarrollaron fármacos antagonistas competitivos del receptor AT1. Los ensayos clínicos desarrollados con estos fármacos tanto en insuficiencia cardiaca como en hipertensión arterial, han demostrado beneficios clínicos similares a

los iECA, pero con un perfil de seguridad excelente, siendo sus únicas limitantes la hiperkalemia y la insuficiencia renal. Se destaca, igualmente, que presentan una latencia de acción y disociación lenta de varios días y ya que deben lograr una concentración en plasma estable y superior a las concentraciones de angiotensina II circulante. La vasodilatación con caída de las resistencias vasculares sistémicas y la poscarga, inhibición de la liberación de renina, y efecto antifibrótico son los mecanismos que explican los beneficios de estos fármacos en el tratamiento crónico de la IC.

Los antagonistas clásicos son losartán, candesartán, irbesartán, telmisartán, olmesartán, valsartán.

Los efectos farmacológicos propuestos para justificar el beneficio de los antagonistas del receptor de angiotensina son:

- vasodilatación con caída de las resistencias vasculares sistémicas y la poscarga.
- Inhibición de la liberación de aldosterona.
- Efecto antifibrótico.

TRV1 20027, es una molécula en desarrollo que produce inhibición no competitiva del receptor AT1. A diferencia de los antagonistas clásicos que compiten con la angiotensina II en su sitio de unión al receptor, este fármaco genera una inhibición no competitiva a nivel intracelular, con un efecto dual: por un lado inhibe a la proteína Gq con abolición de la cascada de segundos mensajeros, pero —a diferencia de los antagonistas clásicos— provoca una estimulación de la vía de la beta-arrestina, generando un aumento de la contractilidad, efecto adicional al de los antagonista clásicos.

Antagonistas de renina

Con respecto a los antagonistas de renina, se evidenció en la comunidad médica un auge inicial y posterior frustración con el

desarrollo de inhibidores directos de la renina (aliskirén), los cuales fueron evaluados en diversas patologías cardiovasculares (hipertensión arterial esencial, IC, nefropatía diabética, etc.), dado el no beneficio y potencial daño con su uso crónico. Se han propuesto diversas teorías, siendo una de las más avaladas la del efecto que provoca la elevada concentración de renina y sus propéptidos (prorenina y pre-prorenina) sobre sus receptores, induciendo probablemente fibrosis renal y cardíaca. Se evidenció con el uso crónico de aliskirén hiperkalemia, hipotensión y deterioro de la función renal.

Antagonistas de endotelinas

Las endotelinas (ET-1, 2, y 3) son hormonas peptídicas sintetizadas principalmente en células endoteliales y músculo liso vascular. La ET-1 produce una vasoconstricción más potente que la de la angiotensina, y se libera ante isquemia e hipoxia. Son sintetizadas como prohormonas (pre-proendotelina, big-endotelina) siendo clivadas a ET-1 por una “enzima convertidora de endotelinas” que es una metaloendoproteasa. Uno de los principales estímulos para su liberación es el SRAA. Luego su efecto puede ser limitado mediante degradación lisosómica, endopeptidasa neutra (neprilisina), o recaptación en pulmón y riñón. Cumplen efectos por vía paracrina-autocrina (endotelio a célula muscular lisa, o endotelio a endotelio).

Los receptores de endotelina ET_a provocan activación de la vía de la proteína Gq – fosfolipasa C, inositoltrifosfato – diacilglicerol, generando un aumento del calcio intracelular y fosforilación de proteínas. Esta cascada de segundos mensajeros también activa la MAPK (proteínquinasa activada por factores mitogénicos) que se relacio-

na con crecimiento celular (hipertrofia y fibrosis). El aumento de las concentraciones de endotelina 1 se asocia con vasoconstricción, efecto inotrópico negativo, y disminución del flujo plasmático renal.

Se ha plateado el uso de antagonistas de receptores de endotelina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica y para otras patologías asociadas como hipertensión arterial e hipertensión pulmonar, siendo efectivas especialmente en esta última en los ensayos clínicos (bosentán, ambrientán, sitaxsentán, macitentán, tezoesentán). El uso crónico de tezoesentán oral en pacientes con insuficiencia cardíaca no ha evidenciado mejoría clínica.

Inhibidores de neprilisina

La neprilisina o metaloendopeptidasa neutra (NEP, también llamada antígeno CD10, o antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda, o encefalina dipeptidil-carboxiendopeptidasa) es una enzima catalítica que se encuentra en la membrana externa de diversas células, principalmente a nivel renal. Cumple su rol biológico degradando a varias sustancias como la insulina, sustancia P, glucagon, encefalinas, opiáceos, oxitocina, péptido amiloide beta (de allí su relación con la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer), y diversos péptidos vasodilatadores como la bradiquinina, y natriuréticos, como los péptidos ANP (factor natriurético auricular) y BNP (péptido natriurético cerebral), así como vasoconstrictores como las endotelinas previamente mencionadas.

El sacubitril es un fármaco que se administra por vía oral, que requiere un paso de desetilación por esterasas para transformarse en un metabolito activo llamado LBQ 657, el cual es un potente inhibidor de la neprilisina. La fusión de sacubitril con

valsartán se denomina LCZ 696, y su utilización en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que presenten disfunción ventricular severa se asoció con reducción de mortalidad y de reinternaciones en comparación con enalapril, en un ensayo clínico a gran escala. El fundamento de dicha asociación fue producir mayor vasodilatación, con aumento del efecto de los péptidos natriuréticos asociado a los efectos anti fibróticos del antagonista del receptor de angiotensina, y disminuir el mayor riesgo de angioedema provocado por el omapatrilat (que inhibía la ECA y la NEP, generando marcada elevación de la bradiquinina). Se estima actualmente que dados los efectos beneficiosos del LCZ 696, este sería el fármaco de elección en la gran mayoría de pacientes con IC crónica con disfunción ventricular.

Otros fármacos con efecto inhibidor de neprilisina (triles) son el candoxatril y el ecadotril. Dadas las diversas vías en las que participa la neprilisina, como inflamación, metabolismo glucídico, cáncer, vasodilatación, dolor, cognición, la aplicación terapéutica de los inhibidores de neprilisina plantea múltiples y minuciosos estudios de seguridad a largo plazo.

Antagonistas del receptor de aldosterona

La espironolactona y la eplerenona son los fármacos evaluados. Son prodrogas que luego de una activación hepática se convierten en metabolitos activos llamados canrenona y canrenoato. Una vez unidos al receptor de aldosterona impiden su translocación al núcleo celular y la activación de genes que codifican proteínas de membrana como las que componen la bomba sodios potasio ATPasa, el antiporte protón potasio, y el canal de potasio de la corriente IKr, motivo que explicaría el beneficio en la

reducción de arritmias por los antagonistas de la aldosterona. Si bien el uso de iECA o antagonistas del receptor de angiotensina disminuye los niveles de aldosterona y sus efectos, existe un fenómeno llamado “escape de aldosterona”, que se debe a que la liberación de aldosterona desde la corteza suprarrenal es mediada por diferentes estímulos, no solo la angiotensina 2, sino también la hiperkalemia y el ACTH, dos efectos que se encuentran presentes en pacientes con IC descompensada. Es así que se considera actualmente que el beneficio de los antagonistas de aldosterona es aditivo al efecto de los iECA o ARA2. Este hecho se refleja en la reducción de mortalidad (mortalidad total, mortalidad cardiovascular, muerte arrítmica, progresión de IC, rehospitalizaciones) evidenciada en los estudios RALES, EPHEUS, y EMPHASIS.

Fármacos vasodilatadores – natriuréticos BNP (nesiritide)

Al observar que en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada se encontraban elevados en plasma los niveles de BNP se planteó la síntesis biológica del mismo y su administración endovenosa. Ha demostrado un efecto vasodilatador, con disminución de la presión diastólica y mejoría en los síntomas, sin lograr una reducción de puntos finales duros como mortalidad o internaciones. A pesar de ello, en Norteamérica se comercializa rutinariamente. Un derivado de nesiritide de administración subcutánea ha demostrado incrementar las concentraciones de GMP cíclico con una mejoría en el tono vascular y secundariamente en los volúmenes ventriculares, la fracción de eyección y la función diastólica.

Ularitide – Urodilatina

El péptido natriurético auricular ANP se sintetiza en células mioendócrinas especializadas a nivel auricular, y el estímulo para su liberación es el estiramiento auricular. Tras unirse a sus receptores de membrana, estimula la guanilatociclasa con la subsiguiente elevación de los niveles de GMP cíclico. Si bien en pacientes sanos la infusión de ANP aumentó la excreción de sodio y produjo vasodilatación, estos efectos no se observaron en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, probablemente debido a *down regulation* de los receptores y a una mayor actividad de la neprilisina (endopeptidasa neutral que cliva y degrada al ANP y otros péptidos).

Ularitide es una forma sintética de la urodilatina, un péptido natriurético análogo del ANP sintetizado a nivel renal (células del túbulo contorneado distal). Luego de su liberación hacia la luz tubular, se une a los receptores de péptido natriurético tipo A (ANP) en las células del túbulo colector, regulando la excreción de agua y sodio. A diferencia del ANP, la urodilatina posee un extremo amino-terminal distinto que le confiere protección al clivaje por la neprilisina, permaneciendo un tiempo mayor en plasma. El uso de infusión continua de ularitide en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada demostró disminución de la presión capilar pulmonar con mejoría en las escalas de disnea, por lo que se están llevando a cabo ensayos clínicos a gran escala, utilizando las dosis intermedias que son las que han evidenciado mejor perfil de seguridad en los parámetros renales (volumen urinario, creatinina y *clearance*).

Cenderitide

CD-NP (cenderitide) es un péptido natriurético sintético quimérico, que combina las

estructuras químicas del CNP (péptido natriurético tipo C, que se libera habitualmente desde las células endoteliales) y el DNP (péptido natriurético dendroaspis, proveniente del veneno de las víboras dendroaspis también llamadas “mambas”, y recientemente descrito también en humanos en plasma y en miocardio auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca). Su mecanismo de acción consiste en la activación de los receptores A y B de la GuanilatoCiclasa (GC), incrementando los niveles de GMP cíclico tanto en vasos como en miocardio, lo que provoca un efecto dual antifibrótico-antiproliferativo por un lado (CNP) y por el otro vasodilatador, diurético y antialdosterónico (DNP).

Relaxina

La relaxina es una hormona de relevancia durante el embarazo, producida por la decidua uterina cumple su rol mediante vasodilatación y aumento del gasto cardíaco y del flujo plasmático renal, permitiendo tolerar hemodinámicamente el aumento de la volemia que se produce a medida que avanza el embarazo. Se sintetiza desde el primer trimestre hasta el final del noveno mes. Esta hormona peptídica presenta semejanzas estructurales con la insulina, y sus receptores pertenecen a la familia de receptores de siete asas transmembrana acoplados a proteína G. Existen varios péptidos de la familia (prerelaxina, relaxina 1, 2, 3, y otros) así como diferentes receptores desconociéndose aún el rol biológico de algunos de ellos. El mecanismo de acción de la relaxina se da a través del receptor tipo B, y no solo ejerce efectos vasodilatadores, sino que también se han descrito efectos antiinflamatorios (reducción de TNF α y factor transformante beta), antifibróticos (estimulación de metaloproteasas de matriz con

reducción del depósito de colágeno) y angiogénicos (estimulación del factor de crecimiento vascular VEGF). El efecto vasodilatador es multifactorial (por un lado efecto directo, pero además estimulando la degradación de endotelina1 por la metaloproteasa de matriz, e induciendo la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial).

Dado el impacto del daño renal durante la internación por IC descompensada, se planteó su uso en dichos pacientes. Un ensayo clínico a gran escala evidenció que la infusión endovenosa continua de serelaxina (relaxina-2 recombinante humana) durante las primeras 48 h de la internación, fue segura y produjo una mejoría de los síntomas de IC (escalas de disnea) en comparación con placebo, y como hallazgo se evidenció reducción de la mortalidad a 6 meses, dato que se encuentra bajo evaluación en otro estudio. Para entender por qué la infusión de un fármaco con efectos inmediatos y que desaparece del plasma en pocas horas puede tener efectos sobre la mortalidad a 6 meses, se han investigado diferentes puntos subrogantes que podrían tener en parte relación con el efecto en mortalidad: en un subanálisis de biomarcadores, el uso de relaxina se asoció con gran disminución de los valores de BNP, de los valores de creatinina, de troponina T y de alaninaamino-transferasa (ALT), siendo la hipótesis más aceptada la de la limitación del daño de órganos (renal, hepático, pulmonar, miocárdico) con serelaxina en agudo lo que llevaría a beneficios. Justamente por este efecto es que los ensayos clínicos con estos vasodilatadores sugieren la infusión de serelaxina durante las primeras horas del inicio de los síntomas de insuficiencia cardiaca descompensada.

Estimulantes de la guanilatociclasa soluble orales

Se trata de un nuevo grupo terapéutico, los estimulantes orales de la guanilatociclasa soluble (sGC), incrementan los niveles de GMP cíclico, tras lo cual disminuyen las concentraciones de calcio intracelular en las células del músculo liso vascular, generando vasodilatación. Un fármaco de este grupo, riociguat, ha demostrado eficacia como vasodilatador pulmonar siendo beneficioso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 y en la hipertensión pulmonar crónica tromboembólica. Se están llevando a cabo ensayos clínicos con vericiguat en pacientes con IC con función ventricular preservada y deteriorada.

Nitritos

Los nitritos (nitroglicerina, dinitrato de isosorbide, mononitrato de isosorbide), tras una conversión enzimática (nitrorreductasas) forman óxido nítrico (ON), el cual estimula la guanilato ciclasa, con un efecto similar al previamente mencionado, actuando preponderantemente a nivel venoso pero también sobre el endotelio vascular arterial, reduciendo así la precarga y la poscarga. La asociación hidralazina + dinitrato de isosorbide era la elección en pacientes con IC con disfunción ventricular en la era previa al descubrimiento de los antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona, y lo sigue siendo en casos de insuficiencia renal que contraindique a dichos fármacos. Dificultades farmacodinámicas (tolerancia) y farmacocinéticas (vida media corta) son limitaciones relevantes para su uso.

Nitroprusiato, a diferencia de los previos, es un dador directo de ON, actuando preponderantemente a nivel arterial, con reducción marcada de la poscarga. Vida media ultracorta, administración parenteral

exclusiva, y efectos adversos serios en agudo y crónicos hacen que se restrinja su uso únicamente a casos seleccionados de insuficiencia cardíaca aguda asociada a hipertensión o en ciertas valvulopatías agudas descompensadas.

Antagonistas de la vasopresina

Tolvaptán es un antagonista del receptor de vasopresina V2, generando aumento de la permeabilidad al agua a ese nivel. La vasopresina (hormona antidiurética) se sintetiza en hipotálamo y se libera a circulación desde la neurohipófisis, siendo uno de los mediadores de la respuesta central al estrés, ya que el principal estímulo es las CRH (CRF, corticotrophin release factor). Esta hormona peptídica se une a sus receptores V2, presentes en el túbulo colector renal, y genera aumento del calcio intracelular con la consecuente movilización de vesículas que contienen canales de membrana para pasaje de agua (acuaporinas 2) en la cara luminal de la célula tubular renal. Luego el agua pasa al intersticio a través de otros canales (acuaporinas 4), los cuales son constitutivos.

Luego de su administración se observa un aumento del volumen diurético, y en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca descompensada una mejoría en las escalas de disnea sin tener esto impacto en puntos finales duros como hospitalizaciones o mortalidad.

Lixivaptán es otro derivado no peptídico, que inhibe al receptor V2. En un estudio en fase 2 disminuyó el peso corporal, y los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Diuréticos

El aumento de las precargas a valores máximos lleva al estiramiento miofibrilar con el consecuente empeoramiento en la

contractilidad (ley de Frank-Starling). Por esto, los fármacos con efecto diurético tienen utilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada que evidencien signos de sobrecarga hídrica. Los diuréticos de asa (furosemida, torasemida) son los que más eficacia poseen, ya que actúan a nivel del túbulo contorneado proximal. Se ha descrito que la furosemida además de inhibir el antiporte Na-K-2Cl, inhibe a la enzima encargada de degradar las prostaglandinas (prostaglandina deshidrogenasa, PGDH) ejerciendo un rol venodilatador con rápida mejora en las precargas incluso antes de evidenciarse su efecto diurético. No es el objetivo de este capítulo extendernos en cuanto a la farmacología de los diuréticos.

Antagonistas de receptor A1 de adenosina

La adenosina a nivel renal produce vasoconstricción de la arteriola aferente, con caída de la tasa de filtrado glomerular y del flujo plasmático renal, y con el consiguiente ascenso en los niveles de renina y reabsorción de sodio en el túbulo proximal. Es por eso que se plantea el uso de antagonistas del receptor A1 (tonapofilina, rolofilina) o agonistas parciales (BAY 1067197), y se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar su eficacia.

Fármacos que modulan la homeostasis del calcio

La neuregulina 1 (NRG-1) es una glucoproteína con funciones neuronales y miocárdicas, y se ha comprobado que induce entre otros procesos, la expresión de PP1, actuando a través de su receptor erbB (de la familia de receptores de factores de crecimiento epidérmicos, asociados a tirosina kinasa, que fosforilan residuos tirosina de diversos mensajeros intracelulares). El

aumento de PP1 modula la interacción fosfolamban-SERCA2A, por lo que el uso de neuregulina recombinante humana (rhNRG) podría presentar efectos benéficos en la homeostasis del calcio intracelular, existiendo actualmente ensayos clínicos para evaluar su eficacia en este sentido.

Caldaret (MCC-135) es otra molécula en investigación que modifica la homeostasis del calcio intracelular actuando tanto a nivel del retículo sarcoplásmico (estimulando la internalización de calcio) como en la membrana externa (inhibiendo al antiporte sodio calcio).

Istaroxime (ver inotrópicos)

Moduladores metabólicos

Trimetazidina

Se trata de una molécula desarrollada hace más de 30 años, y comercializada como fármaco antianginoso. Ejerce su efecto inhibiendo la beta oxidación de ácidos grasos actuando a nivel mitocondrial (inhibe la coenzima-A tiolasa de ácidos grasos de cadena larga), generando un incremento de la vía oxidativa de la glucosa. De esta manera, se produce más cantidad de ATP a partir del oxígeno y la glucosa. El agregado de trimetazidina al tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca se asoció con mejoría en los volúmenes ventriculares, la fracción de eyección, y las concentraciones de BNP. Estos resultados provienen de un metaanálisis de ensayos clínicos pequeños, y de una cohorte retrospectiva, tanto en pacientes con cardiopatía isquémica como en otras cardiopatías.

Perhexilina

Inhibe a la carinitinapalmitoiltransferasa 1 (CPT1), reduciendo a nivel mitocondrial

la oxidación de ácidos grasos y promoviendo la oxidación de la glucosa, con lo que logra una síntesis más eficiente de ATP. Su uso como antianginoso fue interrumpido por la aparición de efectos adversos serios como hepatotoxicidad y neuropatías periféricas, sin embargo, reevaluando las dosis utilizadas y mediante dosaje de niveles plasmáticos, estudios más recientes han demostrado un buen perfil de seguridad. En un ensayo clínico en pacientes con disfunción ventricular moderada a severa se demostró el beneficio de perhexilina (incremento de fracción de eyección y mejoría sintomática).

Etomoxir

Es otro inhibidor de CPT1, que se evaluó en pacientes con IC, pero que presentó efectos adversos serios (hepatotoxicidad en varios casos) por lo que nunca se realizaron ensayos a gran escala.

L-Carnitina

La carnitina favorece la incorporación de ácidos grasos desde el espacio intracelular al interior de la mitocondria para ser oxidados. Se está evaluando en la actualidad su utilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular.

Triheptanoína

El aceite triheptanoico es un triglicérido complejo que es dador de propionil coenzima A, brindando metabolitos al ciclo del ácido cítrico, con lo que se incrementa la síntesis de ATP.

Ácido sulfhídrico (H₂S)

El H₂S es un tercer mensajero gaseoso. Provoca estimulación del óxido nítrico sintetasa endotelial y angiogénesis. Los niveles bajos se correlacionan con severidad de

la insuficiencia cardiaca y mortalidad. Se están evaluando en la actualidad dadores de H₂S como el polisulfonato de sodio (SG 1002) en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Ranolazina

Esta molécula provoca una inhibición de los canales lentos de entrada de sodio de la membrana del miocardiocito, con lo que consecuentemente disminuye las concentraciones de calcio intracelular. Se encuentra en investigación su utilidad en pacientes con enfermedad coronaria, arritmias, diabetes, insuficiencia cardiaca con función ventricular preservada y deteriorada. Sin embargo, la metabolización microsomal a través del citocromo P3A4 (con múltiples interacciones), y la prolongación del intervalo QT, han restringido su aplicación clínica.

Taquicardia como diana terapéutica, rol de la ivabradina

Como mencionamos en la primera parte de esta revisión, se ha demostrado una correlación entre frecuencia cardiaca y mortalidad, presentando los fármacos clásicos diversas limitaciones para su control óptimo (efecto inotrópico negativo de los bloqueantes cálcicos y beta bloqueantes en agudo, riesgo de bloqueo AV con bloqueantes cálcicos, beta bloqueantes, digoxina, amiodarona, así como otros efectos adversos no cardiovasculares serios).

Se desarrolló una molécula llamada ivabradina, cuyo mecanismo de acción es el bloqueo selectivo de la corriente I_f del nódulo sinusal, responsable de la entrada lenta de sodio y calcio que provoca la despolarización diastólica espontánea de dichas células, elevando el potencial de membrana hasta el umbral gatillo para la apertura de otros canales. El efecto de la

ivabradina se restringe únicamente al nódulo sinusal sin presentar por sí misma otros efectos hemodinámicos. Sin embargo, análisis subsiguientes ecocardiográficos preespecificados demostraron que a 8 meses del uso de la misma se produce un aumento en la fracción de eyección y reducción de los volúmenes ventriculares (sistólico y diastólico), mejorando el loop presión volumen. Estos efectos demuestran una correlación con la frecuencia cardiaca alcanzada, y son independientes del uso o no de betabloqueantes. El aumento del tiempo de llenado diastólico ejerce, además, un potencial beneficio como antianginoso, aumentando el tiempo de perfusión coronaria.

Su buen perfil farmacocinético (administración oral dos veces al día en dosis crecientes 2,5 hasta 7,5 mg cada 12 h) y prácticamente nulos efectos colaterales (solo se han descrito fosfenos), la hacen una alternativa interesante en el tratamiento de la IC, tanto agregada al tratamiento beta bloqueante como en pacientes con contraindicaciones para dichos fármacos, siempre teniendo en cuenta que no ha demostrado efectos en prevención de arritmias ventriculares.

Inmunomoduladores en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Glucocorticoides

Los corticoides presentan receptores intracelulares, e inducen o reprimen la expresión de genes que codificarán proteínas. Como ejemplo, el aumento de cortisol en sangre induce la expresión del receptor del péptido natriurético auricular (ANP), en las células del endotelio vascular. En un ensayo clínico el uso crónico de prednisona en dosis bajas en pacientes con insuficiencia cardiaca "terminal" (estadio D de la AHA) con resistencia a diuréticos, produjo un

TABLA 1

Farmacología de la insuficiencia cardiaca de acuerdo con mecanismos fisiopatológicos

Mecanismo alterado	Fármacos que lo modifican
Vasoconstricción	iECA, ARA2, nitritos, hidralazina, agonistas BNP, CDNP, ularitide, antagonistas endotelina, inhibidores neprilisina, bloqueantes cálcicos, beta bloqueantes, inhibidores fosfodiesterasas, antagonistas vasopresina, relaxina.
Sobrecarga hídrica	Agonistas BNP, CDNP, ularitide, antialdosterónicos, diuréticos de asa, antagonistas vasopresina, relaxina.
Contractilidad	Agonistas beta, inhibidores fosfodiesterasas, sensibilizadores al calcio, dadores de nitroxilos, estimulantes directos de miosina
Frecuencia cardiaca	Beta bloqueantes, bloqueantes cálcicos, digitálicos, ivabradina
Inflamación	Metotrexato, antagonistas receptor II-1, antagonistas TNF alfa, corticoides, inmunoadféresis.
Fibrosis	Inhibidores SRAA-endotelinas, antiinflamatorios

incremento del flujo plasmático renal y en la tasa de filtrado glomerular, con un consiguiente incremento en el volumen urinario sostenido en el tiempo. Al inducir la expresión de lipocortina, los corticoides provocan una inhibición de la fosfolipasa A2, con reducción de mediadores de la inflamación como prostaglandinas y leucotrienos. Varios ensayos clínicos con distintas dosis de corticoides han demostrado resultados antagónicos, por lo que no son una alternativa terapéutica establecida en IC.

Estréscopin (STC, JNJ-39588146), es un péptido de la familia del factor liberador de corticotrofina (CRF, CRH), que se une selectivamente a los receptores tipo 2 de CRF (CRFR2, receptor proteico de 7 asas transmembrana acoplado a proteína G), estimulando la liberación a nivel hipofisario de proopiomelanocortina (POMC) la cual se cliva en ACTH, y otros péptidos. El receptor tipo 2 se encuentra relacionado con el mantenimiento de la homeostasis luego de la exposición a un estrés. Su uso en animales en forma endovenosa continua mejoró a corto plazo el índice cardiaco con reducción de las resistencias vasculares sistémi-

cas, y en un estudio en fase 2 en 62 pacientes con disfunción ventricular severa estables, demostró los mismos beneficios, en forma dosis dependiente, sin incrementos en la presión capilar pulmonar.

Metotrexato

Este fármaco tiene amplias indicaciones, siendo utilizado en dosis elevadas como anti-neoplásico, y en dosis menores ejerce un efecto inmunomodulador mediado por adenosina, utilizado en enfermedades reumatológicas como psoriasis y artritis reumatoide. En modelos animales ha demostrado una limitación del área de infarto mediante aumento de los niveles de adenosina, y por el mismo mecanismo un efecto inotrópico positivo y cronotrópico negativo, sin embargo, no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento crónico de la disfunción ventricular.

Anti TNF-alfa

Dentro de la activación inflamatoria secundaria a cualquier estresor, aumentan en plasma los niveles de interleuquinas 1, 6 y TNF alfa. Etanercept es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa. Varios ensa-

yos clínicos intentaron demostrar un beneficio en pacientes con insuficiencia cardiaca pero no lo lograron. Un anticuerpo monoclonal dirigido a la misma diana terapéutica (infliximab) tampoco demostró beneficios.

Antiinterleuquina 1

Se diseñó también un fármaco que inhibe al receptor de interleuquina-1 (anakinra). Este ha demostrado eficacia en enfermedades reumatológicas. Un ensayo clínico en pacientes que cursaron un infarto de miocardio demostró un efecto favorable en el remodelado ventricular, teniendo una correlación con los niveles de proteína C reactiva. Dados estos resultados, se encuentran actualmente en desarrollo estudios financiados por el instituto de salud de Estados Unidos.

Ácidos grasos poliinsaturados

Ejercen un efecto antiinflamatorio y vasodilatador.

Fueron evaluados en pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología no isquémica, demostrando una reducción dosis-dependiente de parámetros como la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa, con un efecto vasodilatador, mejorando la fracción de eyección ventricular y el consumo de oxígeno. Estos resultados deberían ser evaluados en ensayos a gran escala.

Inmunomodulación inespecífica

Se planteó también la posibilidad de eliminar del plasma humano los autoanticuerpos y citoquinas que se encuentran presentes en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, mediante inmunoadsorción (extracción de inmunoglobulinas) y posterior sustitución de inmunoglobulina G policlonal. En 20 pacientes con miocardiopatía dilatada esta técnica evidenció mejorar la fracción de eyección y reducir significativamente el nivel de autoanticuerpos anti receptor beta adrenérgico.

Conclusiones

A lo largo de esta revisión se han abordado los mecanismos biológicos de la disfunción ventricular, los mecanismos adaptativos del miocardio insuficiente, con la consecuente activación neurohumoral que a largo plazo es deletérea. El paradigma clásico del tratamiento “mecánico” de la insuficiencia cardiaca (precarga, poscarga, contractilidad), se transformó en un sinnúmero de moléculas, citoquinas, segundos mensajeros, enzimas, receptores, que tienen como objetivo modular la inflamación, el metabolismo mitocondrial, la fibrosis, la taquicardia, la perfusión renal y muchos otros mediadores más. Comprender la fisiopatología de la IC mejorará su abordaje farmacológico.

Lectura sugerida

Antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona y endotelinas

- The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
- Boerrigter G, Lark MW, Whalen EJ, et al. Cardiorenal Actions of TRV120027, a Novel, β -Arrestin-Biased Ligand at the Angiotensin II Type I Receptor, in Healthy and Heart Failure Canines: A Novel Therapeutic Strategy for Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:770-8.
- McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G, et al. Effects of Tezosentan on Symptoms and Clinical Outcomes in Patients With Acute Heart Failure. *JAMA* 2007;298:2009-2019.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004.
- Pitt B, Zannad F, Remmer WJ. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure *N Engl J Med* 1999; 341:709-71.
- Böhm M, Reil JC, Pitt B, Zannad F. Clinical efficacy of aldosterone-blocking agents. *Eur Heart J Supplements*. 2011;13:B36-9.

Vasodilatadores - natriuréticos

- Chen HH, Glockner JF, Schirger JA, et al. Novel Protein Therapeutics For Systolic Heart Failure: Chronic Subcutaneous BNP. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60: 2305-2312.
- Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, et al. Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2823-2832.
- Lisy O, Lainchbury JG, Leskinen H, Burnett JC. Therapeutic Actions of a New Synthetic Vasoactive and Natriuretic Peptide, Dendroaspis Natriuretic Peptide, in Experimental Severe Congestive Heart Failure. Hypertension. 2001;37:1089-1094.
- Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:29-39.
- Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al. Rationale and design of the Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 1026-38.
- Ghali JK, Orlandi C, Abraham WT, et al. The efficacy and safety of lixivaptan in outpatients with heart failure and volume overload: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:642-51.

Fármacos moduladores del calcio y metabólicos

- Ensor CR, Russell SD. Tonapofylline: a selective adenosine-1 receptor antagonist for the treatment of heart failure. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2405-15.
- Galindo CL, Kasabeh E, Murphy A, et al. Anti-remodeling and anti-fibrotic effects of the neuregulin-1 β glial growth factor 2 in a large animal model of heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000773.
- Fragasso G, Rosano G, Hong Baek S, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study *Int J Cardiol*. 2013;163: 320-325.
- Polhemus DJ, Kondo K, Bhushan S, et al. Hydrogen Sulfide Attenuates Cardiac Dysfunction After Heart Failure Via Induction of Angiogenesis. *Circ Heart Fail*. 2013;6:1077-1086.
- Roe CR, Sweetman L, Roe DS, et al. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat

oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. *J. Clin. Invest.* 2002; 110:259–269.

Fármacos que modifican la frecuencia cardiaca y la inflamación

- Tardif JC, O'Meara J, Komajda M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011;32: 2507-15.
 - C Liu, G Liu, C Zhou, Z Ji, Y Zhen, K Liu. Potent diuretic effects of prednisone in heart failure patients with refractory diuretic resistance. *Can J Cardiol* 2007;23:865-868.
 - Gheroghiade M, Greene SJ, Ponikowski P, et al. Haemodynamic effects, safety, and pharmacokinetics of human estréscopin in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:679-89.
 - Javed Q, Murtaza I. Therapeutic potential of tumour necrosis factor-alpha antagonists in patients with chronic heart failure. *Heart Lung Circ.* 2013;22:323-7.
 - Masson S, Marchioli R, Mozaffarian D, et al. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids in chronic heart failure in the GISSI-Heart Failure Trial: relation with fish intake, circulating biomarkers, and mortality. *Am Heart J.* 2013;165:208-15.
 - Ikeda U, Kasai H, Izawa A. Immunoabsorption Therapy for Patients with Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev.* 2008;4:219-222.
-

Bases biológicas de las arritmias cardiacas y su modulación farmacológica

Ezequiel Zaidel

Se denomina arritmia a cualquier alteración del ritmo cardiaco. Las arritmias pueden provocar consecuencias graves en el organismo y algunas de ellas son responsables finales de los mecanismos que desencadenan la muerte en mamíferos. Se pueden dar en corazón estructuralmente normal como en el corazón enfermo.

El objetivo de este capítulo es revisar la electrofisiología cardiaca normal, los mecanismos de la arritmogénesis, y finalmente la farmacodinamia de los antiarrítmicos.

Electrofisiología cardiaca

Los miocardiocitos son células excitables gracias a las propiedades de su membrana celular, la cual posee mecanismos de generación de gradientes eléctricos y químicos, como los canales para el pasaje de iones, o las bombas electrogénicas. Poseen un potencial de reposo y corrientes de despolarización y repolarización que en su conjunto conforman el "potencial de acción", el cual puede transmitirse y contraer al músculo cardiaco. Dentro del miocardio existen fibras puramente contráctiles, y fibras autoexcitables. Además las fibras epicárdicas, las células M (masa de miocardiocitos contráctiles), las células del subendocardio, y los miocardiocitos "mioendocrinos" (espe-

cializados en la síntesis y liberación de péptidos natriuréticos), así como las células del sistema cardionector (sistema de conducción), poseen propiedades electrofisiológicas diferentes, con distinto tipo y densidad de canales de membrana.

El sistema de conducción consiste en miocardiocitos especializados en la generación o propagación de corrientes eléctricas, sin maquinaria contráctil. En el corazón normal, el estímulo comienza en el nodo sinusal, luego se propaga hacia las aurículas y llega al nodo aurículoventricular. Desde allí continúa a través del haz de His, sus ramas y las fibras de Purkinje para despolarizar a la masa ventricular.

El potencial de reposo: las células cardiacas poseen un potencial transmembrana entre -80 y -90 mV. Este potencial es mantenido por efecto de la bomba Na⁺K⁺/ATPasa, que intercambia 3 iones Na⁺ por cada dos iones K⁺ que ingresan. La membrana en reposo es muy permeable al K⁺ pero poco permeable al Na⁺. La corriente I_{K1} permite la salida de potasio siguiendo su gradiente químico.

El potencial de acción: cuando la célula en estado de reposo es estimulada (química, mecánica o eléctricamente) la membrana se despolariza hasta un nivel llamado

potencial umbral o de disparo, que abre canales iónicos generando un potencial de acción, de determinada duración y forma, con recuperación posterior hace el estado de reposo. El potencial de acción tiene determinada duración y forma en las distintas células (Figura 1).

La despolarización cardiaca depende de dos corrientes entrantes, una corriente muy rápida y masiva de Na^+ (**I_{Na}**), presente en casi todas las células (fibras sódicas), y una

corriente lenta y sostenida de Ca^{2+} (**I_{Ca}**), presente únicamente en los nodos sinusal y aurículoventricular (fibras cálcicas). La repolarización depende en todas las células de la salida de potasio a través de diferentes corrientes, y de la transición de los canales de sodio hacia su estado cerrado. La figura 2 explica con más detalle las características de estas células y las corrientes iónicas responsables del potencial de acción.

Figura 1

Potencial de acción de fibras rápidas (sódicas) y fibras lentas (cálcicas)

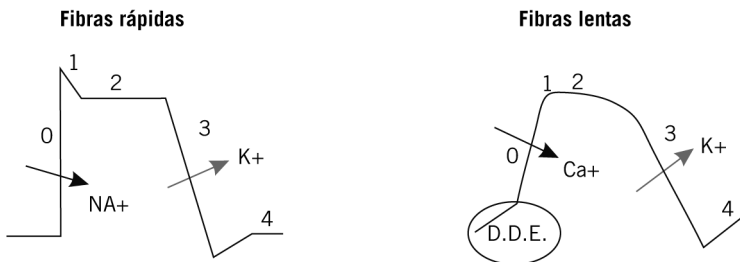
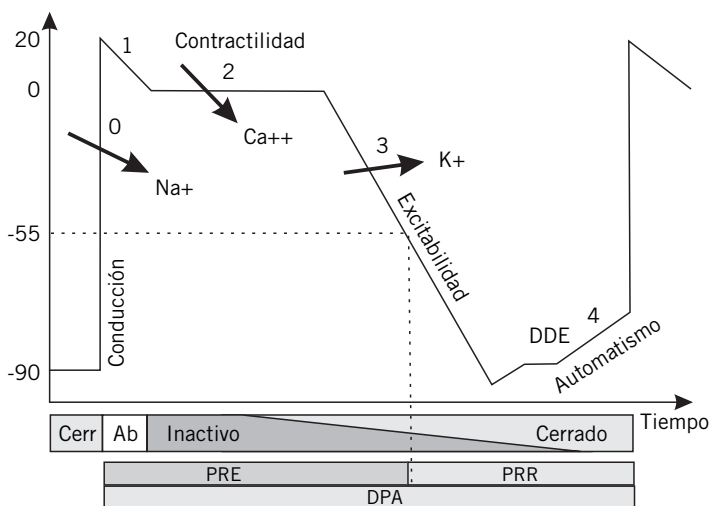


Figura 2



Propiedades electrofisiológicas de las fibras cardíacas

Cronotropismo o automatismo

Corresponde a la fase 4 del potencial de acción. Las fibras del sistema de conducción poseen durante la fase 4 un aumento lento y progresivo del potencial de membrana hasta alcanzar el umbral que desencadenará el potencial de acción (Despolarización diastólica espontánea -DDE-). En condiciones fisiológicas en nodo sinusal, por tener pendiente de fase 4 más rápida, es el marcapasos. La frecuencia también depende del potencial diastólico máximo y del nivel del potencial umbral (cuanto más hiperpolarizada esté la célula más tiempo tardará en llegar al umbral).

El mecanismo iónico subyacente de la DDE sería por la finalización de las corrientes de potasio I_{kr} , I_{ks} e I_{k1} y por la gradual entrada de sodio y calcio a través de la corriente I_f .

Se diseñaron bloqueantes selectivos de la corriente I_f como la Ivabradina, que disminuyen la frecuencia cardíaca basal sin modificar otros parámetros hemodinámicos, actuando exclusivamente sobre el nodo sinusal.

Dromotropismo, propagación o conductibilidad (fase 0)

La propagación de un estímulo a lo largo del miocardio es debida a la continuidad eléctrica que existe entre fibras por sus uniones tipo *nexus* (sincicio). Pero esta propagación dependerá del estado en el cual se encuentren los canales de Na^+ de cada fibra en ese momento, lo que define la magnitud y velocidad de I_{Na} (los canales de sodio pasan por tres estadios: cerrado, abierto, inactivo). Solo en la recuperación completa de estos (cuando la mayoría vuel-

ve al estado cerrado) los miocardiocitos pueden propagar el estímulo. Como la corriente I_{Na} es más rápida cuanto más negativo es el potencial de reposo (porque permite que más canales estén en el estado cerrado), el dromotropismo depende de la velocidad máxima de I_{Na} (medida como $V_{máx}$ de la fase 0, o dV/dT , diferencia de potencial en función del tiempo) en relación con el potencial de reposo. **A potenciales de reposo más electronegativos, mayor será la velocidad de conducción.** La curva de Weidman es la forma de medir la "capacidad de respuesta membrana" durante la fase 0 de las fibras miocárdicas en función de su potencial de reposo, esta curva se modifica por los antiarrítmicos que interactúan y alteran el funcionamiento de los canales de Na^+ . *Estos antiarrítmicos entonces, tienen profunda repercusión sobre el dromotropismo.* Otras causas de disminución del dromotropismo son valores menos negativos del potencial de reposo, hecho que se puede objetivar en situaciones como la hiperkalemia o la isquemia.

Batmotropismo o excitabilidad

Es la capacidad de los miocardiocitos de poder generar un potencial de acción capaz de propagarse en respuesta a un estímulo. La célula será excitable cuando la mayoría de los canales de sodio vuelven a su estado cerrado, y el potencial de membrana sea más electronegativo. Durante el potencial de acción existen distintos períodos diferenciados por la respuesta eléctrica ante un estímulo de la misma magnitud:

- Período refractario absoluto (PRA): se caracteriza por la ausencia de respuesta ante estímulos. Normalmente la célula no responde si el potencial registrado es de -55 mV o más, por lo que abarca las fases 0, 1, 2, y la mayor parte de la fase 3.

- Período refractario efectivo (PRE): durante este período de muy corta duración, ante un estímulo (normal o patológico) la membrana se despolarizará pero dicho estímulo no se propagará (genera lo que se denomina “respuestas locales”).

- Período refractario relativo (PRR): comienza al final de la fase 3, cuando los estímulos generan respuestas con amplitud normal y propagación del estímulo. El fundamento de la existencia de tal período es, como ya mencionamos, la progresiva recuperación de los canales de sodio. Como veremos más adelante, este período es clave para la arritmogénesis, y es pasible de modulación por la mayoría de los antiarrítmicos.

- Fase supranormal (FS): ocurre al final de la fase 3 y se caracteriza porque la fibra presenta una respuesta superior a la normal en amplitud y propagación ante un estímulo normal. El motivo es una hiperpolarización transitorio producto de la suma de acciones de dos corrientes de potasio, la finalización de I_{Ks} y el comienzo de I_{K1} . *Esta fase se da solo en fibras sódicas, ya que las fibras cálcicas son refractarias aún luego de completada la repolarización a consecuencia de una I_{Ca} muy lenta.*

La diferencia entre la DPA y el PRE indica la duración del PRR: a mayor período refractario relativo, mayor es el riesgo de generar un potencial de acción “a destiempo” en respuesta a un estímulo prematuro.

Por lo anterior se entiende que el batmotropismo depende de la duración del potencial de acción y del período refractario efectivo: el cociente PRE/DPA indica el nivel de excitabilidad que tiene una fibra determinada.

El aumento en el cociente PRE/DPA se traduce en una menor excitabilidad, efecto que provocan algunos antiarrítmicos.

Efectos neurovegetativos

La participación del sistema simpático es fundamental para la regulación cardiovascular y en ello se basa la terapéutica con bloqueantes de sus receptores. En el corazón, el simpático aumenta las cuatro propiedades, mientras que el parasimpático ejerce acciones sobre el automatismo y la conducción. A continuación se describen las acciones neurovegetativas sobre las propiedades electrofisiológicas miocárdicas:

La acetilcolina (ACh) liberada por las fibras del nervio vago actúa sobre los receptores muscarínicos M2, cuya activación incrementa la conductancia al potasio y disminuye la pendiente del potencial de acción de las células marcapasos del nódulo sinusal. Por ende el umbral se alcanza más tardíamente y el corazón late más lentamente. El mecanismo es la apertura de canales de potasio por la corriente $I_{KACh/Ade}$, efecto que comparte con la Adenosina (esta corriente se encuentra a nivel aurícula y del nodo AV). La ACh también disminuye la conductancia sobre el haz de His. La atropina y drogas atropino-símiles bloquean la influencia vagal y facilitan la conducción aurículoventricular. La noradrenalina, por el contrario, vía receptores beta 1, disminuye la conductancia al potasio, permitiendo que se alcance más rápidamente el potencial umbral (efecto cronotrópico positivo).

En una clasificación funcional y práctica, el PRE es todo el período en el cual una célula al ser excitada no va a propagar un estímulo, y se conforma por la sumatoria del PRA más el período de respuestas locales. Esta clasificación difiere entre los textos, pero tiene implicancias al evaluar los objetivos terapéuticos de los fármacos antiarrítmicos.

Condiciones fisiopatológicas generadoras de arritmias

Desde el punto de vista fisiopatológico, las arritmias se pueden desencadenar por diferentes mecanismos (Figura 3).

a) **Automatismo normal alterado.** El sistema simpático y parasimpático pueden producir *taquicardia sinusal* o *bradicardia sinusal* modificando la pendiente de fase 4 a tal nivel. En ciertas condiciones patológicas el nodo AV puede aumentar su automatismo y generar *taquicardias de la unión AV*. La abolición del sistema simpático o el uso de fármacos agonistas parasimpáticos, puede provocar una inhibición marcada de la actividad de las células del nodo AV, generando bloqueos aurículo-ventriculares. El sistema His-Purkinje tiene una frecuencia de descarga de 40 veces por minuto. En ciertas condiciones (como en la reperfusión miocárdica) puede aumentar su automatismo y generar un *ritmo idioventricular acelerado*.

b) **Automatismo alterado por foco ectópico.** Se produce cuando una célula que habitualmente no puede despolarizarse llega al potencial umbral y dispara un estímulo. Ello puede ocurrir por isquemia (el déficit

de ATP activa la corriente de potasio I_{KATP} que lleva el potencial de membrana a valores más positivos en reposo), o por un incremento anormal en la despolarización diastólica espontánea de las células fuera del nodo sinusal.

c) **Posdespolarización.** Se denomina así al potencial de acción que se produce cuando una célula es excitada durante el fin de su repolarización o durante el reposo diastólico. De encontrar a las fibras cercanas excitables, el estímulo se propagará y generará una arritmia. Hay dos tipos:

- Postdespolarizaciones tempranas, que se producen durante el PRR, antes que se termine la repolarización (fase 3), y son secundarias a hipoxia o trastornos electrolíticos que producen o un aumento sostenido de ICa , un aumento en la corriente residual de Na^+ o bien una disminución de las corrientes I_{kr} , I_{ks} , I_{kur} .

- Las posdespolarizaciones tardías ocurren durante la diástole (en fase 4 de fibras sódicas) y son favorecidas por las altas concentraciones de catecolaminas, hipokalemia, hipercalcemia, e intoxicación digitálica (en todas estas situaciones hay una

Figura 3

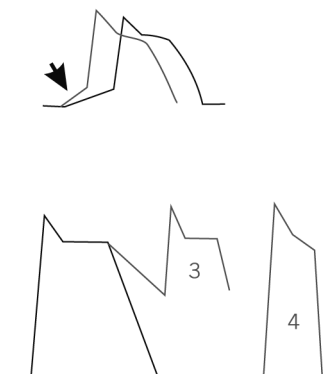
Mec. de generación de arritmias

1. Aumento del automatismo

2. Reentrada

3. Postdespolarizaciones tempranas

4. Posdespolarizaciones tardías



Los antiarrítmicos y otros fármacos que bloqueen estas corrientes de potasio pueden generar arritmias por pos-despolarizaciones precoces, siendo el ejemplo clásico la taquicardia ventricular helicoidal polimorfa o Torsade de Pointes. El listado de fármacos capaces de desencadenar este mecanismo es extenso (antibióticos, psicofármacos, anticonvulsivantes, etc.), y se manifiesta a nivel electrocardiográfico con una prolongación del intervalo QT.

acumulación de calcio en el citoplasma). Pueden provocar extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular.

d) **Arritmias por reentrada.** Se producen cuando un impulso es propagado entre dos puntos del corazón por dos vías con propiedades electrofisiológicas diferentes. El ejemplo típico es el síndrome de Wolff-Parkinson-White, aunque en otras situaciones más frecuentes como durante la isquemia miocárdica o en la fibrilación auricular, este mecanismo arritmogénico es uno de los predominantes. La reentrada requiere un circuito anatómico deprimido, heterogeneidad en la refractariedad entre distintas regiones del circuito, y una conducción lenta en alguna de sus partes. El nodo AV y la aurícula intervienen frecuentemente en este tipo de arritmias. Puede ocurrir reentrada funcional, sin circuito anatómico, como ocurre en el infarto, *donde la zona isquémica se transforma en un área de conducción lenta que puede propagar sus impulsos a otras áreas del miocardio* induciendo taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

Drogas antiarrítmicas

Una droga antiarrítmica es por definición aquella que modifica las condiciones electrofisiológicas de las fibras miocárdicas que ocasionan arritmias. Muchas drogas modifican los potenciales eléctricos transmembrana de las células excitables, por ejemplo metilxantinas, anticonvulsivantes, antihistamínicos, anestésicos locales, hipnosedantes, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, etc. Las drogas consideradas en este capítulo son las que realmente ejercen una acción terapéutica relevante sobre el miocardio. Ellas modifican la conductancia a través de los canales, por ello afectan las características del potencial de acción.

Se debe tener en cuenta que las drogas antiarrítmicas actúan tanto sobre el miocardio enfermo como sano, por consiguiente pueden tener efectos arritmogénicos no deseados que resultan importantes en magnitud y severidad.

En pacientes que tuvieron un infarto de miocardio, la presencia de extrasístoles ventriculares en el electrocardiograma se asoció con mayor riesgo de presentar una arritmia ventricular. Se planteó el uso de flecainida y otros antiarrítmicos en el estudio CAST (Cardiac Arrhythmias Supresión Trial), donde el antiarrítmico disminuyó la tasa de extrasístoles, pero paradójicamente aumentó el riesgo de arritmias graves ("proarritmia"), por lo que tuvo que ser interrumpido. Lo mismo sucedió con diversos fármacos y en distintas situaciones clínicas, evidenciando en forma constante un riesgo latente, en menor o mayor medida, de génesis de arritmias ventriculares.

Clasificación de Vaughan Williams

La clasificación de Vaughan Williams se basa en el principal mecanismo de acción de cada fármaco, pero, como veremos más adelante, varios antiarrítmicos poseen más de un mecanismo de acción. Otros antiarrítmicos como la adenosina, la digoxina o el magnesio no se encuentran en la clasificación.

Para una correcta terapia antiarrítmica se deben tener en cuenta los siguientes principios:

- Identificar los factores precipitantes de la producción de arritmias: hipoxia, acidosis, alcalosis, hipercapnia, hipokalemia, trastornos del calcio y magnesio.
- Identificar drogas concomitantes con efecto proarrítmico, además de los propios antiarrítmicos.
- La mera detección de la arritmia no es indicación inmediata de su tratamiento farmacológico.
- Seleccionar drogas con mínimo efecto proarrítmico.
- Monitorear los niveles plasmáticos de drogas en los casos en que ello sea posible.
- Tener en cuenta las características específicas del paciente antes de elegir la droga antiarrítmica.

Grupo I: Bloqueantes de canales de Na⁺

Se subdividen en grupos a, b, c, en función de los cambios que provocan en la curva de Weidman. Estas diferencias se deben a la velocidad de disociación del canal (**Tau**, constante de asociación disociación droga-canal), lo que les confiere características electrofisiológicas diferentes: para los **la** la Tau es intermedia, en los **lb** es corta (menor a 1 seg) y los fármacos del grupo **lc** son los que poseen la disociación más lenta. Los antiarrítmicos del grupo **lb** poseen mayor afinidad por los canales de Na⁺ cuando se encuentran en estado inactivo, mientras que los otros grupos lo hacen

sobre el canal en estado abierto.

- **la**: entretienen las fases 0 y 3 del potencial de acción. Deprimen la capacidad de respuesta de la membrana, disminuyendo la pendiente de fase 0. Disminuyen la excitabilidad aumentando el período refractario efectivo. Son ejemplos la quinidina, la procainamida, y la disopiramida.

- **lb**: tienen un efecto prácticamente nulo sobre la fase 0. Aceleran la velocidad de la fase 3. Aumentan el cociente PRE/DPA *acortando la DPA*. Deprimen la excitabilidad. Para comprender el mecanismo de acción de los fármacos del grupo lb se debe interpretar su acción en forma dinámica: en un primer momento se unen al canal de sodio de una célula que ya se despolarizó, y pasó el canal del estado abierto al estado inactivo. En ese momento se une el antiarrítmico, y se disocia casi en forma inmediata. Este cambio provoca que se pasen los canales hacia su estado cerrado en forma más rápida, y asociado a esto provocan una salida intensa de potasio de fase 3. Con todos estos efectos, para el siguiente ciclo, la célula parte de un potencial de membrana más electronegativo (ya que se encuentra “hiperpolarizada”), y la repolarización es rápida, disminuyendo el período refractario relativo (el período en el cual la célula es excitable). Estos fármacos son utilizadas en arritmias cuyos mecanismos incluyan la reentrada a nivel ventricular como la licocaina, la fenitoína (difenilhidantoína), y la mexiletina.

- **lc**: entretienen la fase 0 con más intensidad que el grupo la. Tienen mínimo efecto sobre la fase 3 del potencial de acción. Son depresoras potentes de la capacidad de respuesta de membrana, disminuyendo la velocidad de conducción, y prolongando la DPA y el PRE. Son drogas de este grupo la flacainida, encainida, propafenona y moricizina.

Figura 4

Fármaco	Canales					Receptor				Bombas	Efecto clínico			EGC		
	NA			Ca	K	α	β	M ₂	P	Na+K ATPasa						
	Rap	Med	ento													
Licocaína	○										→	→	⊗			↓
Mexiletina	○										→	→	⊗			↓
Tocainida	○										→	→	●			↓
Morizina	ⓘ										↓	→	○		↑	
Procainamida		Ⓐ			⊗						↓	→	●	↑	↑	↑
Disopiramida		Ⓐ			⊗			○			↓	→	⊗	↑↑	↑	↑
Quinidina		Ⓐ			⊗	○		○			→	↑	⊗	↑↑	↑	↑
Propafenona		Ⓐ						⊗			↓	↓	○	↑	↑	
Flacainida			Ⓐ		○						↓	→	○	↑	↑	
Encainida			Ⓐ								↓	→	○	↑	↑	
Bepiridil	○			●	⊗						?	↓	○			↑
Verapamil	○			●		⊗					↓	↓	○	↑		
Diltiazem				⊗							↓	↓	○	↑		
Bretilio					●	▣	▣				→	↓	○			↑
Sotalol					●			●			↓	↓	○	↑		↑
Amiodarona	○			○	●	⊗	⊗				→	↓	●	↑		↑
Alinidina					⊗	●					?	↓	●			
Nadolol								●			↓	↓	○	↑		
Propanolol	○							●			↓	↓	○	↑		
Atropina								●			→	↑	⊗	↓		
Adenosina									▣		?	↓	○	↑		
Digoxina									▣	●	↑	↓	●	↑		↓

Potencia del bloqueo ○ Baja ⊗ Moderada ● Alta A: bloqueante activo
▣ Agonista ▣ Agonista/antagonista ⓘ bloqueante inactivo

Clasificación propuesta para reemplazar a la de Vaughan Williams. Se llama *Sicilian Ga Gambit* (“*Gambito Siciliano*”), y desarrolla en una sola tabla el efecto de cada droga sobre canales, receptores, bombas, efectos clínicos y electrocardiográficos.

Grupo II: betabloqueantes. Inhiben la acción de la adrenalina sobre el receptor beta 1 miocárdico, deprimiendo el automatismo, la excitabilidad y la conducción. La droga patrón es el propranolol.

Grupo III: enlentecen la fase 3 del potencial de acción. Comparten como característica común el aumentar de manera importante el PRE por el bloqueo de canales de potasio, disminuyendo la excitabilidad. Incluyen a la amiodarona, el bretilio, el sotalol, así como moléculas más modernas como dofetilida, ibutilida, dronedarona, y el vernakalant.

Grupo IV: bloqueantes cálcicos. Los bloqueantes de canales de calcio tipo L no dihidropiridínicos, disminuyen la entrada lenta de Ca^{++} responsable de la fase 0 de fibras cálcicas, disminuyen la velocidad de conducción, aumentan el PRE y disminuyen el automatismo. Los fármacos más utilizados son verapamilo y diltiazem.

Clasificación terapéutica

Teniendo en cuenta los mecanismos de producción de arritmias se pueden clasificar en:

Fármacos que deprimen el automatismo: betabloqueantes. También se pueden utilizar fármacos que enlentezcan la conducción como el grupo I y el grupo IV.

Fármacos que evitan las posdespolarizaciones: los antiarrítmicos del grupo Ib se utilizan en arritmias por posdespolarizaciones tempranas (lidocaína) y los del grupo Ic en las posdespolarizaciones tardías (fenitoína, lidocaína)

Fármacos que evitan las reentradas: son varias las formas en que estas drogas pueden evitar arritmias por reentrada: aumentando el cociente PRE/DPA, de manera que la fibra está más tiempo en período refractario (Ia, Ib, III). Deprimiendo la velocidad de conducción (Ia y Ic). Mejorando la con-

ducción, aumentando la capacidad de respuesta de membrana, lo que podría convertir un bloqueo unidireccional en conducción normal (Ib).

Sin embargo, es muy útil clasificarlos también teniendo en cuenta el tipo y ubicación de la arritmia a tratar, si esta es supraventricular, ventricular o mixta. Así, pueden incluirse junto a los antiarrítmicos otras drogas como la atropina o la digoxina, de indicación precisa en determinadas situaciones. Son de utilidad para las taquiarritmias supraventriculares los bloqueantes cálcicos, la digoxina, y la adenosina, para las ventriculares la lidocaína y fenitoína, para las arritmias tanto supraventriculares como ventriculares la amiodarona, para las inducidas por estrés los betabloqueantes, y para las bradiarritmias la atropina, la dopamina, o el isoproterenol (de manera transitoria).

El *Sicilian Gambit* es una clasificación de fármacos antiarrítmicos propuesta en 1990, que describe en una tabla los efectos de cada fármaco sobre canales, receptores, bombas, así como sus efectos hemodinámicos y electrocardiográficos (Figura 4).

Descripción de los antiarrítmicos

Grupo Ia

Quinidina

Junto con la quinina son alcaloides extraídos de la corteza de la quina. Posee efectos antipiréticos, antipalúdicos y vagolíticos. Es la droga patrón del grupo Ia, pero ha caído en desuso por sus múltiples efectos adversos e interacciones.

Bloquea los canales de Na^{+} , en el estado abierto del canal, con un coeficiente Tau de disociación droga receptor intermedio (1 a 6 seg), reduciendo la velocidad de ascenso de la fase 0. También bloquea canales de potasio prolongando la fase 3, y puede dar lugar a la formación de posdespolarizaciones

tempranas y desarrollo de torsión de puntas.

El efecto anticolinérgico explicaría algunos mecanismos antiarrítmicos, y el bloqueo alfa adrenérgico sería responsable de caída en la resistencia vascular periférica con hipotensión y taquicardia refleja (taquicardia paradójica de Luys). Aumenta la frecuencia cardíaca basal y la conducción aurículoventricular. Prolonga la DPA y el PRE más intensamente a frecuencias lentas. Por disminuir la excitabilidad y enlentecer la conducción es capaz de evitar o interrumpir circuitos de reentrada.

Tiene un efecto inotrópico negativo que puede descompensar al paciente con insuficiencia cardíaca. En el electrocardiograma se observa ensanchamiento del complejo QRS y prolongación del intervalo QT.

Grupo Ib

Lidocaína

Es un anestésico local que por vía sistémica posee efectos antiarrítmicos, siendo la droga de elección para suprimir arritmias ventriculares en el contexto del IAM y la cirugía cardíaca.

Bloquea canales de sodio en estado inactivo, con una cinética de recuperación ultrarrápida (τ menor a 1 seg). Posee una cinética de comienzo y fin rápido, y no afecta al automatismo normal del nodo sinusal. Inhibe formas normales y anormales de automatismo, así como posdespolarizaciones precoces o tardías a nivel de las fibras de Purkinje. Ciertos factores como un pH reducido, un aumento del K^+ extracelular, o un potencial de membrana disminuido (todo ello presente en situaciones de isquemia), incrementan la capacidad de bloqueo del INa por parte de la lidocaína. Puede transformar un bloqueo unidireccional en bidireccional durante la isquemia (efecto homogeneizador), y así prevenir el

desarrollo de mecanismos de reentrada a nivel ventricular, como la FV. Tiene poco o nulo efecto en tejido auricular, sobre el automatismo, y en vías accesorias. En dosis altas tiene un efecto depresor miocárdico.

Fenitoína

La fenitoína (difenilhidantoína) es un bloqueante de canales sódicos que se utiliza como antiarrítmico y como anticonvulsivante. Los efectos electrofisiológicos son similares a los de la lidocaína.

Suprime eficazmente el automatismo anormal originado por posdespolarizaciones tardías en fibras de Purkinje durante la intoxicación digitalica, siendo esta su principal indicación. Posee además la capacidad de acelerar la repolarización de las células despolarizadas mediante un aumento en la conductancia del potasio. No ejerce efectos hemodinámicos de importancia. Acorta el PR y el QT.

Grupo Ic

Flecainida

Es la droga patrón del grupo. Tiene un gran efecto depresor en el canal de Na^+ rápido, y el canal de potasio I_{Kr} disminuyendo la $V_{máx}$, de manera dosis dependiente. La disociación del fármaco del canal es muy lenta, con una τ de 10 a 30 s (quinidina 4 a 8s, lidocaína 1s). Acorta la DPA en fibras de Purkinje, pero lo prolonga en el músculo ventricular, acciones que dependiendo de las circunstancias pueden aumentar o reducir la heterogeneidad eléctrica, e inducir o suprimir arritmias. Prolonga la conducción en todas las fibras cardíacas.

Posee un efecto depresor de la contractilidad importante, lo que restringe sus usos. Encainida y lorcainida son compuestos similares a la flecainida. La encainida no dreprime la función del miocardio.

Propafenona

Bloquea la corriente rápida de sodio en las fibras de Purkinje y en menor medida en el miocardio. Su constante Tau de disociación es lenta. La propafenona disminuye la excitabilidad, y suprime el automatismo espontáneo y la actividad desencadenada. Es débil bloqueador de las corrientes de potasio I_k , y posee un débil bloqueo beta adrenérgico y bloqueo de canales de calcio.

Prolonga el PR y QRS. El intervalo QT se prolonga solo en función de la duración del QRS. Posee efecto inotrópico negativo. Disminuye el gasto cardíaco y aumenta la resistencia periférica.

Grupo II

Beta bloqueantes. Enlentecen la velocidad de despolarización de las células automáticas de los nodos sinusal y AV. Además disminuyen la excitabilidad de las células del miocardio ventricular.

Grupo III

Los fármacos del grupo III prolongan el PRE por el bloqueo de canales de potasio (I_{kr} , I_{ks}) responsables de la repolarización en la fase 3 del potencial de acción. Son útiles en la reversión de arritmias por reentrada como la fibrilación auricular.

Amiodarona

La amiodarona, posee diversos mecanismos de acción, efectos en agudo y crónico, utilidad para múltiples arritmias, y una variedad de efectos adversos. Todo esto hace necesaria su continua revisión. Bloquea canales de Na^+ , Ca^{++} , K^+ , y bloquea de manera no competitiva los receptores alfa y beta adrenérgicos. Otro mecanismo que explicaría algunos efectos electrofisiológicos es la inhibición de la 5' desyodinasas, bloqueando el pasaje de T4 a T3.

El efecto adverso común de los bloqueantes de canales de potasio es la prolongación del intervalo QT con el riesgo de aparición de arritmias por posdespolarizaciones tempranas, como la taquicardia ventricular helicoidal polimorfa o torsión de puntas. Esta es una arritmia con una alta tasa de letalidad. Su aparición se ve potenciada por ciertas condiciones como la hipokalemia, otros fármacos que prolonguen el intervalo QT, así como en pacientes con síndromes de QT largo congénito. El sulfato de magnesio se ha utilizado para tratar esta arritmia, pero no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, no acorta el intervalo QT, y no hay estudios que demuestren su efectividad.

El bloqueo de canales de sodio prolongaría el tiempo de conducción a nivel His-Purkinje, ensanchando el QRS, sobre todo con frecuencias rápidas. Posee un tiempo de recuperación rápido, ejerciendo similares efectos a los antiarrítmicos del grupo Ib, por dicho motivo es útil en forma intravenosa en la finalización de arritmias ventriculares graves.

El bloqueo de canales de calcio y de receptores beta explicaría la bradicardia sinusal y el bloqueo de la conducción AV con la prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma. El bloqueo de los receptores beta no es competitivo, sino que se da a nivel intracelular.

Produce una prolongación del PRE y la DPA, con prolongación del intervalo QT, por el bloqueo de canales de potasio I_{ks} . Este mecanismo sería de utilidad para interrumpir la reentrada, siendo efectiva en la reversión de arritmias supraventriculares como

Tabla 1

Mecanismos de acción y efectos farmacológicos de la amiodarona

Mecanismo de acción	Efecto farmacológico
Bloqueo canales de Na ⁺	Retraso conducción auricular y ventricular.
Bloqueo canales de K ⁺	Aumento de la refractariedad y la DPA.
Bloqueo canales de Ca ⁺⁺	Enlentece conducción en NS y NAV, vasodilatación, inotropismo.
Bloqueo beta adrenérgico	Enlentece conducción en NS y NAV, inotropismo negativo.
Bloqueo alfa adrenérgico	Vasodilatación coronaria y sistémica.
Disminución de T3	Bradicardia, inotropismo negativo.

el aleteo y la fibrilación auricular.

La desetilamiodarona, su metabolito activo, tiene similares efectos, con mayor actividad sobre canales rápidos.

Efectos hemodinámicos: se utilizó en sus comienzos como antianginoso, por su efecto vasodilatador coronario y sistémico, atribuido a un cierto grado de bloqueo directo de los receptores alfa 1 adrenérgicos vasculares. En bolo intravenoso posee un efecto inotrópico negativo importante, capaz de descompensar al paciente con insuficiencia cardíaca, sin embargo, su uso crónico por vía oral no modifica la mortalidad total y disminuye considerablemente la muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II – IV (estudios GESICA, CHF-STAT).

El mecanismo de acción antiarrítmico por bloqueo de canales de potasio, lo logra inhibiendo a todas las corrientes de potasio auriculares y ventriculares (**I_{to}**, **I_{Kr}**, **I_{Ks}**, **I_{Kur}**, **I_{K1}**), con lo que logra homogenizar la repolarización, logrando que se repolaricen en forma simultánea las células M, epicárdicas, subendocárdicas, y del sistema de conducción. Esto se ve plasmado en el electrocardiograma como una prolongación del intervalo QT, pero a pesar de ello, el riesgo de provocar una torsión de puntas es extremadamente bajo por sí sola (y se aumenta en pacientes con trastornos del

medio interno o con el uso concomitante de fármacos con potencial proarrítmico).

Sotalol

Es un bloqueante de canales de K⁺ (**d-Sotalol**) y además bloqueante beta adrenérgico no selectivo sin actividad simpaticomimética intrínseca ni efecto estabilizante de membranas (**d**, **I-Sotalol**). Por el bloqueo de la corriente I_{Kr}, prolonga la DPA y el PRE. Enlentece la conducción a nivel del NS y NAV.

Dofetilide

El efecto electrofisiológico único del dofetilide es el bloqueo del canal de potasio I_{Kr}, responsable de una corriente rectificadora tardía rápida durante la fase de repolarización, sobre todo en aurículas. Prolonga la refractariedad sin retardar la conducción. Por este mecanismo, dofetilide prolonga el intervalo QT, de manera dosis-dependiente. No se observan otros cambios electrocardiográficos, así como ningún efecto hemodinámico. **Ibutilide** es un derivado de uso parenteral que además bloquea una corriente lenta interna de sodio.

Dronedarona

Es un derivado de la amiodarona, con ciertas diferencias: es menos liposoluble y tiene vida media más corta con menor tasa

de interacciones y de efectos adversos (tampoco presenta efectos tiroideos, ya que no tiene yodo en su molécula). Fue evaluada su utilidad en pacientes con fibrilación auricular, pero en aquellos que tenían disfunción del ventrículo izquierdo presentó un aumento de la mortalidad, por lo que su uso se ha restringido a pacientes sin insuficiencia cardíaca.

Vernakalant

Es un fármaco desarrollado recientemente, que bloquea la corriente **I_{Kr}**, y en menor medida la corriente ITO y la corriente sódica. Se ha desarrollado como una alternativa para la reversión rápida de la fibrilación auricular, en forma parenteral desde las salas de emergencias, logrando una alta tasa de reversión. Dado que no se acumula, no posee efectos electrofisiológicos en el seguimiento.

Grupo IV

Bloqueantes cálcicos. Enlentecen la velocidad de despolarización de las células automáticas de los nodos sinusal y AV. Los que ejercen este efecto son los bloqueantes de canales tipo L, y dentro de ellos los no dihidropiridínicos, siendo los más utilizados el verapamilo y el diltiazem.

Otros antiarrítmicos

Adenosina

La adenosina es un nucleósido endógeno con diversos efectos en el organismo. Al unirse a sus receptores A1, produce apertura de canales de potasio, hiperpolarizando el potencial de membrana de células auriculares y de los nodos sinusal y AV (de modo similar a la acetilcolina). Mediante

este mecanismo disminuye la frecuencia cardíaca basal, así como la conducción a nivel aurículoventricular, siendo efectiva para el tratamiento de arritmias supraventriculares (reentradas en el nodo AV, taquicardia ortodrómica del síndrome de Wolff Parkinson White).

Digoxina

Ejerce un efecto antiarrítmico fundamentalmente en forma refleja, por activación del sistema parasimpático, enlenteciendo la velocidad de descarga del nodo sinusal y del nodo AV. Como antiarrítmico su indicación principal es la reducción de la respuesta ventricular ante taquiarritmias supraventriculares.

Ivabradina

Es un fármaco diseñado recientemente, que inhibe la corriente **I_f** (conductancia a sodio y calcio, *funny*) del nódulo sinusal, por lo que reduce la frecuencia cardíaca a nivel sinusal sin presentar efectos hemodinámicos. Se utiliza por vía oral con intervalo interdosas de 12 h, y su utilidad es reducir la frecuencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, y en pacientes con angina crónica estable. Podría ser útil también en pacientes con taquicardia sinusal inapropiada.

Conclusiones

En este capítulo se realizó una revisión de la electrofisiología cardíaca, los mecanismos biológicos de la génesis de las arritmias y su modulación farmacológica. Destacamos las continuas dificultades en la clasificación de los fármacos antiarrítmicos, y el dilema del uso de estos fármacos con potencial efecto proarrítmico.

Lecturas sugeridas

- Doval HC1, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA) Lancet. 1994 Aug 20;344(8921):493-8.
 - Echt DE, Liebson PR, Mitchell LB. Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo — The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991; 324:781-788.
 - Grant A. Basic Science for the Clinical Electrophysiologist. Cardiac Ion Channels. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2009; 2: 185-194.
 - Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eikels M, et al. Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360:668-678.
 - Nerbonne JM, Kass RS. Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. Physiological Rev 2005; 85: 1205-1253.
 - Pedersen OD1, Bagger H, Keller N, Marchant B, Køber L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. Circulation. 2001 Jul 17;104(3):292-6.
 - Roden DM. Antiarrhythmic drugs. En Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics - 11th ed. (2006). Mc Graw Hill.
 - Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
 - Waldo AL1, Camm AJ, deRuyter H et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. Lancet. 1996 Jul 6;348(9019):7-12.
-

Síndrome cardio renal

Clasificación y revisión fisiopatológica

Ivan Recabarren, María Galarza

El compromiso de funcional coexistente y bidireccional de los sistemas cardiovascular y renal han sido evaluados desde el comienzo de la historia moderna de la fisiología y la fisiopatología, sin embargo, en los últimos 10 años han tomado creciente relevancia los estudios y revisiones sobre la interacción corazón - riñón, en un primer momento señalando la afectación renal secundaria a un empeoramiento agudo de la función cardíaca, y luego reconociendo diferentes compromisos de ambos órganos, para terminar esta evolución conceptual en el 2008, con un relevante *state of the art* de la Revista del Colegio Americano de Cardiología, a cargo de Claudio Ronco y colaboradores, que definió el síndrome cardio renal en cinco subtipos, sobre la base de su fisiopatología y estrategias diagnósticas y terapéuticas derivadas. Esta propuesta fue validada en un consenso del grupo ADQI, publicado en *European Heart Journal* en 2010.

Definición y clasificación

El síndrome cardio renal se define a partir de una alteración fisiopatológica del corazón o del riñón, donde esta disfunción, aguda o crónica de un órgano induce la disfunción aguda o crónica del otro órgano.

El corazón y el riñón se encuentran estrechamente interconectados. La función de bomba cardíaca, evaluada por el volumen sistólico y gasto cardíaco, determinan el flujo renal y filtrado glomerular junto a los factores intrarenales y a su vez, la natriuresis y eliminación de volumen acuoso determinan el llenado intravascular, el retorno venoso y, finalmente, el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Este esquema hemodinámico se acompaña de respuestas reguladoras e integradoras locales y sistémicas. A la comunicación entre estos dos órganos concurren en múltiples vías incluyendo al sistema nervioso simpático (SNS), sistema renina -angiotensina-aldosterona (RAAS), hormonas natriuréticas, endotelinas y péptidos natriuréticos, entre otros factores humorales. La falla en alguno de estos mecanismos y la activación de citoquinas proinflamatorias, contribuyen a la fisiopatología del síndrome cardio renal (SCR).

La sistematización del estudio y tratamiento de ambos compromisos funcionales son prioritarios, pues son altamente prevalentes (en la actualidad la insuficiencia cardíaca es la enfermedad cardiovascular de más rápido aumento de prevalencia) sumado a que la morbilidad y mortalidad aumentan en proporción al daño del conjunto. En

el estudio SOLVD (*Study of Left Ventricular Dysfunction*) los pacientes que presentaban filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73 m² aumentaban su mortalidad en un 40%. En ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure Nationale Registry*) el riesgo de mortalidad fue estimado por tres variables: presión arterial sistólica, nitrógeno ureico y niveles de creatinina plasmática, estando dos de los tres predictores de sobrevida hospitalaria relacionados con la función renal, reportando que un 30% de los pacientes internados por insuficiencia cardíaca presentaban insuficiencia renal crónica. Solo el 9% presentaban TFG normal. También se demostró en pacientes hospitalizados, que el deterioro de la función renal predice mayor tiempo de hospitalización y aumento del riesgo de muerte.

En una revisión sistemática realizada con más de 16 estudios el 29% de pacientes con IC hospitalizados y ambulatorios presentó insuficiencia renal moderada a severa.

El estudio ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*) enfatizó que el pronóstico de los episodios de insuficiencia cardíaca agudamente descompensada están relacionados con el grado de insuficiencia renal y el requerimiento de altas dosis de diuréticos más que con la vasoconstricción, aumentando el riesgo de muerte y rehospitalización.

Aproximadamente un tercio de los pacientes internados por insuficiencia cardíaca desarrollan insuficiencia renal aguda (definida como el incremento de la creatinina plasmática mayor a 0,3mg / dl) lo que empeora el pronóstico de estos pacientes e incrementa la severidad y frecuencia del síndrome cardio renal (cumpliendo con los criterios de SCR tipo 1 y 2). Es importante que la prevalencia del SCR sea la misma en

pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal (falla diastólica) como en aquellos pacientes con reducción del volumen sistólico (falla sistólica).

Los factores de riesgo habituales que se asocian a disfunción renal en contexto de insuficiencia cardíaca son hipertensión arterial no controlada, diabetes, enfermedad vascular severa, edad avanzada y, con mayor importancia, historia de insuficiencia renal (definida como Cr plasmática > 1,5mg %) o insuficiencia cardíaca.

La compleja interacción neurohumoral bidireccional que existe entre ambos órganos ha llevado a subdividir el síndrome cardio renal en diferentes tipos, para diferenciar patología primaria y secundaria, el tiempo de evolución de las mismas (aguda o crónica) y la disfunción simultánea de ambos órganos secundaria a una enfermedad sistémica. Por esta razón, actualmente se clasifica al SCR en cinco subtipos:

SCR tipo 1: (SCR agudo) empeoramiento abrupto de la función cardíaca que genera insuficiencia renal aguda (IRA).

SCR tipo 2: (SCR crónico) insuficiencia cardíaca crónica que causa daño progresivo y permanente de la función renal.

SCR tipo 3: (Síndrome reno cardíaco (SRC) agudo) empeoramiento abrupto de la función renal (isquemia renal, glomerulonefritis) que genera desorden cardíaco agudo (insuficiencia cardíaca, infarto, arritmia).

SCR tipo 4: (SRC crónico) enfermedad renal crónica que contribuye a una disfunción cardíaca, hipertrofia del ventrículo izquierdo o un aumento del riesgo de un evento cardíaco.

SCR tipo 5: (SCR secundario) enfermedad sistémica (DBT, sepsis) que causa ambas, disfunción renal y cardíaca.

La terminología previa no permitía a los médicos caracterizar e identificar la fisiopa-

tología implicada en los diferentes tipos de disfunción asociada. Con un ordenamiento fisiopatológico se pueden diferenciar los subtipos de SCR, facilitar su identificación y generar estrategias para la prevención y manejo adecuado de los mismos. Se describen a continuación los diferentes subtipos del SCR, acompañados de esquemas correspondientes, donde en verde se señala el trastorno primario.

Síndrome cardio renal tipo 1

Este tipo de SCR es el más frecuente. La insuficiencia cardíaca (IC) se puede dividir en 4 subtipos: Edema Agudo de Pulmón (EAP) Hipertensivo con función sistólica ventricular izquierda conservada, IC crónica agudamente descompensada, shock cardiogénico e IC con predominio de falla derecha.

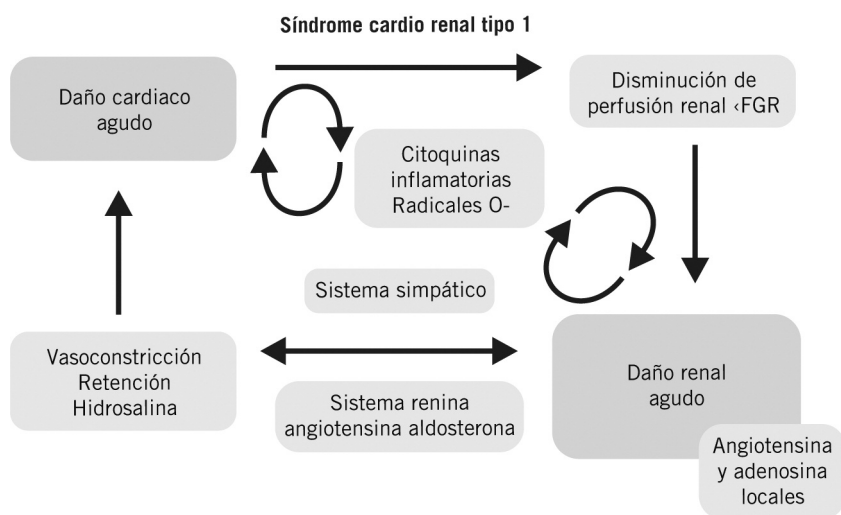
Los mecanismos por el cual estos pacientes desarrollan IRA son múltiples y complejos, y varían de paciente a paciente y también con la causa que la genera (Ej.: *shock* cardiogénico vs EAP hipertensivo). El factor saliente es la perfusión renal inadecuada

por caída del gasto cardíaco, con la consecuente caída del filtrado glomerular; aunque el incremento de la presión venosa central también se correlaciona en forma independiente con daño renal (Figura 1). A su vez la respuesta diurética inadecuada agrava la sobrecarga de agua y sodio del estado congestivo, presentándose a veces como una verdadera resistencia al tratamiento con diuréticos. La creciente evidencia de que una redistribución de fluidos, más que una acumulación con ganancia de peso, se correlaciona con disnea y congestión pulmonar junto a la correlación negativa de dosis altas de diuréticos y sobrevida, plantean nuevos desafíos diagnósticos y terapéuticos.

Otros factores iatrógenos que pueden estar presentes son el uso de medio de contraste, los inhibidores de la enzima convertidora y las dosis altas de diuréticos.

En los pacientes con IC aguda el desarrollo de IRA es más severo en aquellos que tienen falla de la función sistólica del VI comparado con los que no la tienen, alcanzando

Figura 1



una incidencia mayor del 70% en el shock cardiogénico. Además, la IRA en contexto de IC aguda ha sido considerada un factor independiente de mortalidad, de mayor tiempo de hospitalización y reinternaciones, así como la progresión a IRC estadio IV-V y mayor costo de salud. Una razón para ser un factor independiente podría ser que el deterioro de la función renal es un marcador de severidad de la enfermedad y también acelera la activación de procesos inflamatorios como mecanismo fisiopatológico de la falla cardíaca.

El diagnóstico temprano de la insuficiencia renal aguda asociado a la descompensación cardíaca, nos presenta otro desafío. La disminución del volumen urinario puede ser una guía falaz y tardía, contando desde un inicio que estos pacientes reciben intervenciones que lo afectan (principalmente diuréticos e inotrópicos) y la posibilidad de estar frente a una insuficiencia renal aguda no-oligúrica. De la misma manera, aunque menos controversial, un valor de creatinina sérica aislado puede ser difícil de interpretar; en este contexto un aumento de la creatinina de 1,5 veces representa riesgo y por 2 veces insuficiencia renal aguda, según el criterio RIFLE situaciones frente a las cuales habrá que iniciar el manejo adecuado.

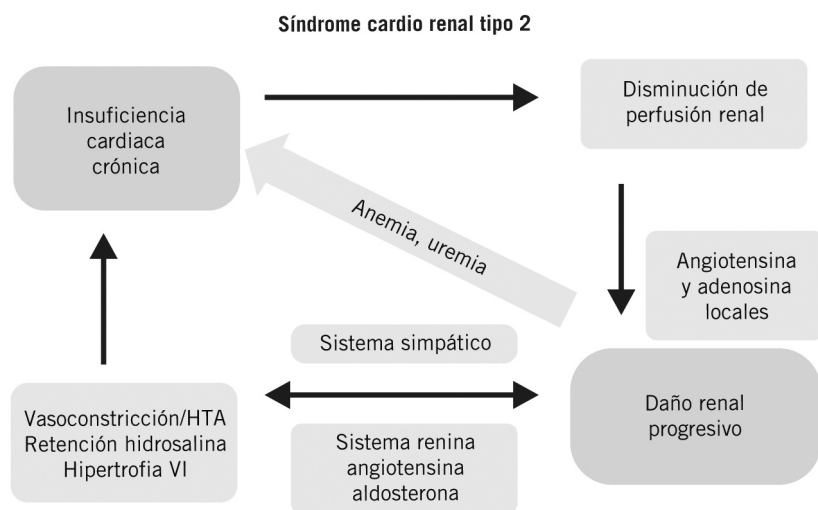
Han ganado creciente interés la detección temprana de biomarcadores de insuficiencia renal. Una lipocalina, la *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) tanto sérica como urinaria, ha demostrado ser un factor temprano e independiente de insuficiencia aguda, tanto como su utilidad en diferentes situaciones de manejo. Cistatina C sérica y Kim-1 e IL-18 urinarias también podrían ser marcadores útiles para la detección temprana y el diagnóstico diferencial de insuficiencia renal aguda.

Síndrome cardio renal tipo 2

El empeoramiento crónico y progresivo de la función renal secundaria a la falla cardíaca crónica es altamente prevalente, se presenta en un 30 - 40% de los casos, produce más morbilidad, hospitalizaciones y mortalidad, aun con discretos aumentos de la creatinina sérica, tanto en los pacientes con insuficiencia sistólica como diastólica. A diferencia del cuadro agudo, el rol del bajo flujo sanguíneo renal es menos claro y las variables hemodinámicas se correlacionan pobremente con creatinina sérica o clearance estimado, sin embargo, en los pacientes con sobrecarga de volumen y aumento de la presión venosa central, una baja presión de perfusión (esto es, una disminución de la presión transrenal) pueden claramente producir efectos deletéreos. Una contribución muy importante para el empeoramiento del conjunto corazón-riñón es la sobre activación del sistema renina - angiotensina - aldosterona (SRAA), de arginina-vasopresina, y del sistema simpático. Junto a la vasoconstricción y retención de agua y sodio, quizás el efecto deletéreo más importante es la activación (principalmente por angiotensina II) de la oxidasa NADPH y la consecuente producción multisistémica de radicales libres de oxígeno en detrimento de la actividad de óxido nítrico endotelial. La adenosina liberada localmente dentro del sistema de *feedback* glomérulo-tubular, también contribuye en este cuadro, llevando a más retención hidrosalina y vasoconstricción renal (principalmente en la arteriola glomerular aferente) La endotelina produce vasoconstricción sistémica y pulmonar e hipertrofia miocárdica, además de potenciar los efectos crónicos negativos de la angiotensina II y de los agonistas adrenérgicos (Figura 2).

En este tipo, el diagnóstico de falla renal

Figura 2



presenta menos desafíos, aparte de señalarse su elevada prevalencia y la necesidad de un monitoreo continuo de la función renal en los pacientes cardíopatas, y valorar de manera adecuada aún pequeños cambios de, por ejemplo, de creatinina sérica y hábito de diuresis.

Síndrome cardio renal tipo 3

La insuficiencia renal aguda que produce falla cardíaca es menos frecuente que el SCR tipo 1 y ha sido mucho menos evaluado. El nivel de compromiso renal debe ser evaluado según la estrategia RIFLE o AKIN. La afectación cardíaca aguda secundaria (falla, arritmia o síndrome coronario) no puede ser explicada solo por el exceso de volumen y la retención de urea y otros solutos urémicos. Otros factores contribuyentes o relacionados son cirugía cardíaca, hiperkalemia, cardiopatía hipertensiva previa y edad avanzada. La acidemia puede contribuir, al aumentar la resistencia vascular pulmonar y producir efecto inotrópico nega-

tivo directo. Una desmedida activación de los sistemas SRAA y simpático y de citoquinas proinflamatorias (TNF alfa, IL 1 e IL 6) también están presentes. El aumento del estrés oxidativo presente en la insuficiencia renal está asociado a mayor daño miocárdico (Figura 3).

Una valoración inicial de estos pacientes incluirá marcadores séricos como troponinas específicas de miocardio (útiles aun en falla renal) y péptidos natriuréticos (en presencia de falla renal, tanto BNP como N-pro BNP) marcadores de estrés, falla y pronóstico independientes de otras metodologías de valoración funcional. El aclaramiento sérico de BNP está disminuido en falla renal y se recomienda modificar los valores de corte para el diagnóstico de falla cardíaca aguda cuando el *clearance* de creatinina es menor de 60 ml / min, pero sus elevaciones deben juzgarse claramente asociados a la enfermedad cardíaca. Altos valores de BNP se asocian más con disminución de filtrado glomerular que presión pulmonar enclavada.

Figura 3

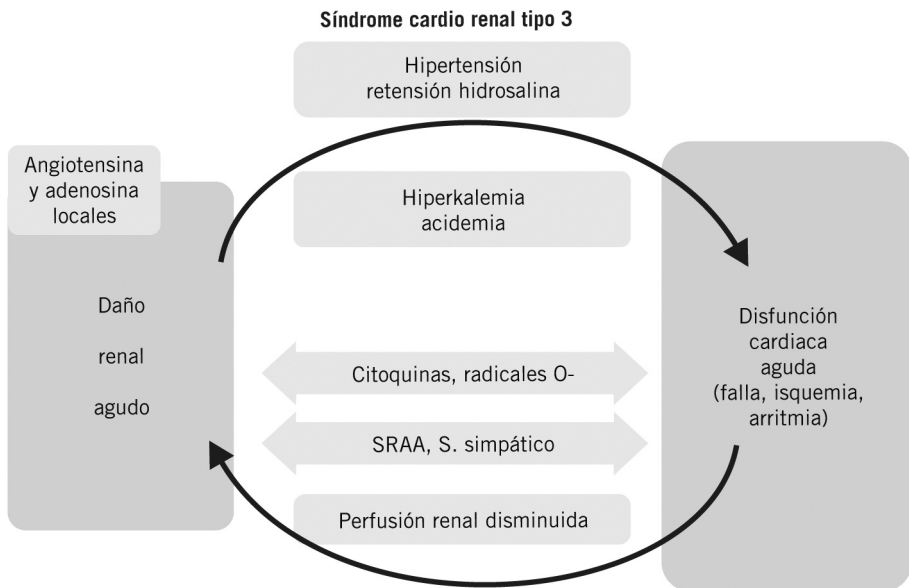


Figura 4

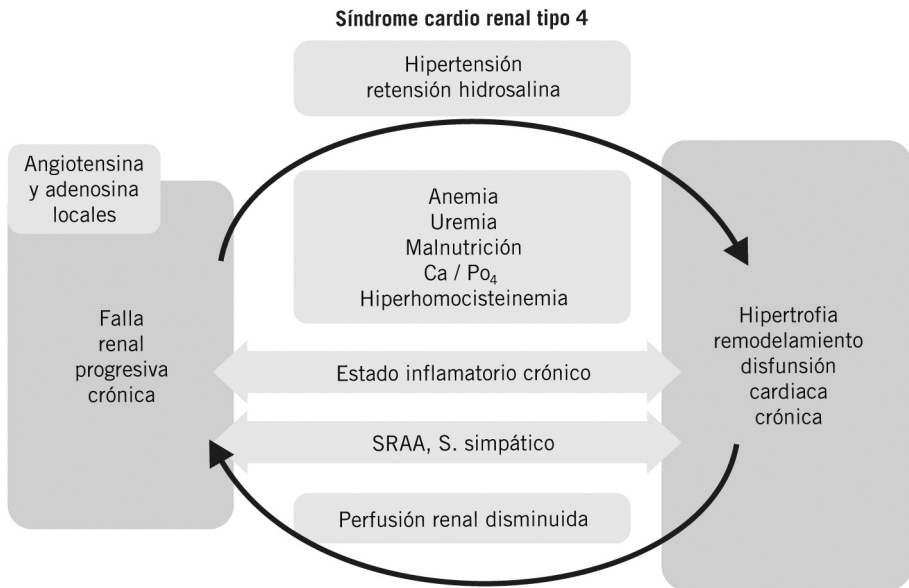
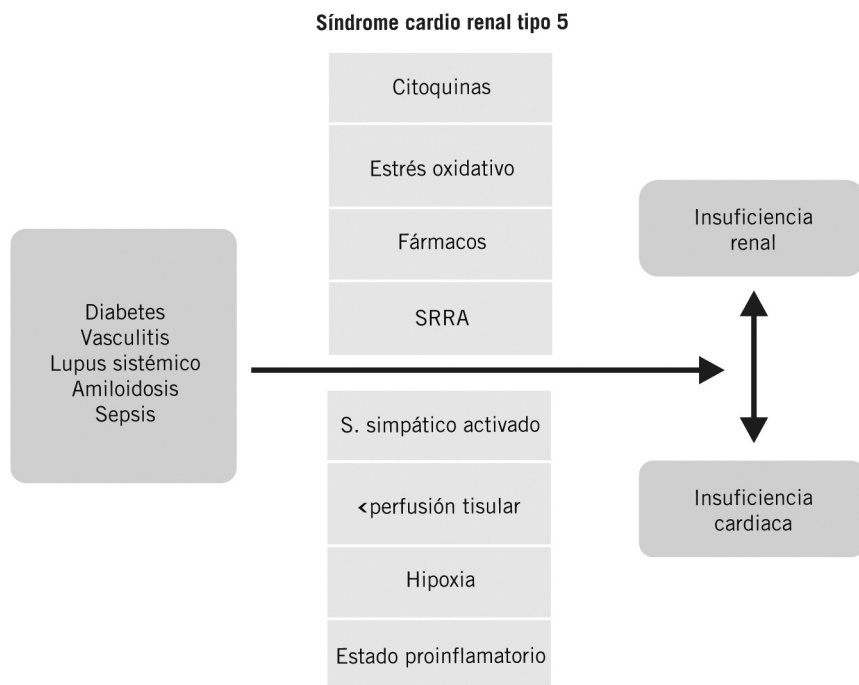


Figura 5



Síndrome cardio renal tipo 4

En este síndrome, también llamado reno-cardíaco crónico, la falla renal crónica (FRC) produce disfunción cardíaca, hipertrofia de miocardio o aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares como la isquemia coronaria. La FRC (en sus cinco estadios) tiene alta prevalencia (un 10 % de la población general). El 50% de las muertes de pacientes con FRC avanzada son por eventos cardiovasculares. Los pacientes más ancianos, diabéticos y con hemodiálisis de larga data son más propensos a sufrir este síndrome. Otros factores asociados a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular son la hiperhomocisteinemia, lipoproteína “a” elevada, estrés oxidativo aumentado y estado inflamatorio (señalado por la PCR elevada). Los pacientes que sufren síndrome coronario agudo y tienen

FRC (un 25% de ellos) tienen peor pronóstico y tasa de mortalidad elevada, para FRC severa. Otro factor frecuentemente señalado en el aumento de riesgo de estos pacientes con SCR tipo 4, es el hecho de recibir con menos frecuencia fármacos normalmente indicados en ese contexto como betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora (IECAs), aspirina e hipolipemiantes por el fundado temor de aumentar los efectos colaterales de ellos por las modificaciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (en especial IECAs) en el contexto de FRC.

Se ha descrito el síndrome de anemia cardio renal. De todas maneras, la entidad como síndrome propio está en discusión así como la utilidad de su tratamiento con eritropoyetina humana, a pesar de la sugerencia fisiopatológica de su utilidad.

Síndrome cardio renal tipo 5

Los factores causales de una alteración secundaria, aguda o crónica, de la función cardíaca y renal son extremadamente numerosos y aún no debidamente sistematizados. En algunos casos es una afectación meramente coexistente y en otras una verdadera interacción bidireccional, donde la sepsis representa un cuadro prototípico. De otras enfermedades causales habituales de este síndrome deben señalarse por su importancia y prevalencia, la diabetes mellitus y el lupus sistémico (Figura 5).

Conclusiones

Se ha descrito el extenso marco que incluye los diferentes eventos fisiopatogénicos del daño funcional del conjunto cardíaco y renal. Se pueden reconocer los parale-

lismos entre los síndromes agudos y crónicos entre sí, junto a las dificultades de sistematización que representa el SCR tipo 5, quizás insuperables. El desafío pendiente es lograr una sistematización del diagnóstico y manejo de cada subtipo, una valoración de las diferentes estrategias farmacológicas dirigidas a cada grupo de SCR, hasta ahora valoradas en forma no sistémica, pero con un creciente cuerpo de ensayos dirigidos por este nuevo marco. El desarrollo conceptual integrado de estos dos órganos ha sucedido previamente con una sorprendente lentitud, el presente entusiasmo nos abre la puerta a una nueva forma de compresión fisiopatológica más integrada y, como consecuencia “natural”, respuestas terapéuticas con un soporte más amplio y firme.

Lecturas sugeridas

- Adams KF, Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.
- A. El-Menyar, M. Zubaid, K. Sulaiman et al., “In-hospital major clinical outcomes in patients with chronic renal insufficiency presenting with acute coronary syndrome: data from a registry of 8176 patients,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 85, no. 4, pp. 332-340, 2010.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: Acute renal failure. Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204-R212, 2004.
- Biomarkers in kidney and heart disease. Alan S. Maisel et al., *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 62-74.
- B-Type Natriuretic Peptide (BNP)/NT-proBNP and Renal Function: Is the Controversy Over? C. R. deFilippi and R. H. Christenson *Clin. Chem.*, July 1, 2009; 55(7): 1271-1273.
- Claudio Ronco, MD, Mikko Haapio, MD, Andrew A House, MSc, MD, Nagesh Anavekar, MD, Rinaldo Bellomo, MD, Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
- Claudio Ronco, Peter McCullough, Stefan D. Anker, Inder Anand, Nadia Aspromonte, Sean M. Bagshaw, Rinaldo Bellomo, Tomas Berl, Ilona Bobek, Dinna N. Cruz, Luciano Daliento, Andrew Davenport, Mikko Haapio, Hans Hilleg, Andrew A. House, Nevin Katz, Alan Maisel, Sunil Mankad, Pierluigi Zanco, Alexandre Mebazaa, Alberto Palazzuoli, Federico Ronco, Andrew Shaw, Geoff Sheinfeld Sachin Soni, Giorgio Vescovo, Nereo Zamperetti, and Piotr Ponikowski for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group, Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative,

European Heart Journal (2010) 31, 703-711.

- Claudio Ronco a Chang-Yin Chionh a Mikko Haapio b Nagesh S. Anavekar cAndrew House e Rinaldo Bellomo The Cardiorenal Syndrome, *Blood Purif* 2009;27:114-126.
- Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction, Kevin Damman, Gerjan Navis B, Tom D.J. Smilde, Adriaan A. Voors, Wim van der Bij, Dirk J. van Veldhuisen, Hans L. Hillege. *European Journal of Heart Failure* 9 (2007) 872-878.
- Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574-81.
- D. S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum et al., "The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization," *Clinical Nephrology*, vol. 58, pp. S37-S45, 2002.
- Fluid overload in acute heart failure — Re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation G. Cotter et al. / *European Journal of Heart Failure* 10 (2008) 165-169.
- Forfia PR et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1667-1671.
- G. W. Moe, J. L. Rouleau, Q. T. Nguyen, P. Cernacek, and D. J. Stewart, "Role of endothelins in congestive heart failure," *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2003, vol. 81, no. 6, pp. 588-597, 2003.
- Heart-Kidney Interaction: Epidemiology of Cardiorenal Syndromes Dinna N. Cruz and SeanM. Bagshaw, *International Journal of Nephrology* Volume 2011, Article ID 351291, 11 pages.
- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
- Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am Heart J*, 1999, 138, 849-55.
- 5. S. S. Gottlieb, W. Abraham, J. Butler et al., "The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure". *Journal of Cardiac Failure*, vol. 8, no. 3, pp. 136-141, 2002.
- Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007;71:967-70.
- Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions— insights form the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;51:1268-74.
- Paula Martínez-Santos and Isidre Vilacosta. Cardiorenal Syndrome: An Unsolved Clinical Problem, *International Journal of Nephrology* 2011.
- Peter A. McCullough, *Cardiorenal Syndromes: Pathophysiology to Prevention*, *International Journal of Nephrology*, 2011.
- Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs* 2008;31:1-2.

Esta edición de 5.100 ejemplares
se terminó de imprimir en
En el Blanco producciones SRL
Bermúdez 3321 - Olivos, Provincia de Buenos Aires, Argentina
en el mes de diciembre de 2015.