

Estrategias farmacológicas para el tratamiento de los síndromes de falla cardiaca aguda

Álvaro Herrera Canseco,* Micaela Martínez Balbuena,* Miriam García Vidal,* Lesly Grisel Pech Ortiz,* Enrique Díaz Greene,** Federico Rodríguez Weber***

Resumen

La insuficiencia cardiaca continúa siendo un problema de salud pública. En los Estados Unidos de Norteamérica se producen aproximadamente un millón de hospitalizaciones al año por falla cardiaca. Gracias a los adelantos en la terapéutica médica, la esperanza de vida se ha incrementado. A pesar de estos números tan desalentadores, pocos ensayos clínicos han aparecido sobre nuevos agentes terapéuticos para tratar la falla cardiaca. Existen diversos fármacos que se encargan de mantener un equilibrio entre las demandas de oxígeno y la función miocárdica. El tratamiento a corto plazo de los síndromes de falla cardiaca aguda (SFCA) debe ir enfocado a preservar el funcionamiento orgánico y mejorar el perfil hemodinámico. El agente ideal para el tratamiento de los SFCA es aquel que reduzca la presión de llenado ventricular, mejore y preserve la función renal, mejore la sintomatología, preserve el miocardio viable, reduzca la respuesta neurohumoral, que no sea arritmogénico ni que produzca hipotensión sintomática. Los ensayos están enfocados a la búsqueda de los medicamentos que mejoren el perfil hemodinámico sin causar daño miocárdico, tal es el caso de levosimendan, un fármaco que tiene la propiedad de aumentar la fuerza de contracción miocárdica, sin deteriorar la relajación ventricular, y así mejorar el perfil hemodinámico. Actualmente, existen otros medicamentos en fase de investigación, como son los antagonistas de los receptores de endotelina, entre ellos el tezosentan, el antagonista del receptor de la vasopresina tolvaptan; sin embargo los resultados de estos dos últimos no son tan concluyentes.

Palabras clave: Falla cardiaca aguda, terapéutica.

Summary

The Cardiac Insufficiency continues being a problem of public health. In the United States of North America a million hospitalizations to the year by fault take place approximately cardiac. Thanks to the advances in therapeutic the medical one, the life expectancy has been increased. In spite of these so discouraging numbers few clinical tests have appeared on new therapeutic agents to treat the cardiac failure. Diverse drugs exist that are in charge to maintain a balance between the demands of oxygenate and the miocardic function. The short term treatment of the cardiac failure acute syndrome must go focused to preserve the organic operation and to improve the hemodynamic profile. The ideal agent for the treatment of the SFCA is that reduces the ventricular filling pressure, improves and preserves the renal function, improves the symptomatology, preserves the viable myocardium, reduces the neurohumoral answer, that is not arrhythmogenic nor that produces symptomatic hypotension. The tests are focused to the search of the medicines that improve the hemodynamic profile without causing miocardic damage, so is the case of Levosimendan, a drug with properties anti ischemics and that improve the hemodynamic profile.

Key words: Acute cardiac failure, therapy.

* Residentes de Medicina Interna.

** Profesor Titular del Curso de Medicina Interna.

*** Profesor adjunto al Curso de Medicina Interna,
Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia:

Álvaro Herrera Canseco

Hospital Ángeles del Pedregal, Camino a Santa Teresa Núm. 1055, Col. Héroes de Padierna, México, D.F.

Correo electrónico: ejdiazgreene@aol.com

Aceptado: 01-06-2007.

INTRODUCCIÓN

En los Estados Unidos de Norteamérica se producen aproximadamente un millón de hospitalizaciones al año por falla cardiaca, así mismo las readmisiones de estos pacientes al año de ser egresados pueden ser tan altas como un 60%. A pesar de estos números tan desalentadores, pocos ensayos clínicos han aparecido sobre nuevos agentes terapéuticos para tratar la falla cardiaca.

Debido a que el corazón tiene variaciones en la precarga, postcarga y contractilidad para una adaptación adecuada a las demandas periféricas, después de una intervención quirúrgica estos mecanismos son modificados y existe la necesidad de utilizar fármacos que procuren este equilibrio para evitar el daño miocárdico y disminución de la morbimortalidad.

FISIOLOGÍA

Dentro de la fisiología de la contractilidad cardiaca, podemos mencionar que la despolarización de la membrana es causada por la liberación de sodio a través de los canales rápidos del mismo, seguido por liberación de calcio a través de los canales lentos de Ca^{++} . La ubicuidad intracelular del «segundo mensajero» AMPc es formada a partir de ATP. La activación de la adenilciclase y AMPc (reducción) es estimulada por las catecolaminas activadoras de receptores beta-adrenérgicos. El AMPc activa a las proteininasas que facilitan la entrada de Ca^{++} por fosforilación de los canales lentos de calcio. La degradación de AMPc es realizada especialmente por la 3-fosfodiesterasa.

El calcio constituye el principal determinante de la contractilidad cardiaca; los mecanismos que regulan su concentración intracelular controlan la fuerza de contracción y la relajación. Bajo condiciones normales, durante la despolarización de membrana existe entrada de calcio a través de los canales de Ca^{2+} hacia la célula miocárdica (gradiente electroquímico dependiente de voltaje). Una vez dentro, se estimula la liberación de calcio mediante receptores en los canales de rianodina (RYR2), inositol trifosfato (IP3) y del retículo sarcoplásmico, presentándose el fenómeno de excitación-contracción (Figura 1). Una vez realizado el fenómeno de excitación-contracción, el retículo sarcoplásmico capta las moléculas de calcio; presentándose la relajación del músculo cardiaco. Cuando existe exceso de Ca^{2+} , éste es eliminado de la célula miocárdica mediante el intercambiador sodio-calcio, una vez completado, este proceso se conoce como *ciclo del Ca^{2+}* .

Cuando existe una adecuada concentración de sodio intracelular en la célula miocárdica, como se mencionó anteriormente, se activa el gradiente electroquímico para la eliminación del Ca^{2+} , utilizando indirectamente el trans-

porte activo de la bomba de sodio (adenosina trifosfata/ATP asa Na^{+}/K^{+}) como fuente de energía.

La contracción se inicia inmediatamente después de la activación del complejo de troponinas, promoviendo la liberación de tropomiosina y de ATP, aumentando la concentración de calcio en el citosol¹ (Figura 2).

Cuando existe alteración en los mecanismos reguladores y contrarreguladores de la contractilidad cardiaca, se producen los SFCA, dando lugar a la incapacidad del miocardio para mantener un gasto cardíaco adecuado, y satisfacer las demandas metabólicas. Éstos generalmente son secundarios a isquemia miocárdica.

SÍNDROMES DE FALLA CARDIACA AGUDA

En nuestros días es más conveniente hablar de síndromes de falla cardiaca aguda (SFCA), cuando los pacientes cursan con falla cardiaca y complicaciones hemodinámicas que tienen una progresión rápida en sus signos y síntomas. Más del 70% de estos síndromes son secundarios a deterioro progresivo de la funcionalidad cardiaca, siendo como causa principal de ello, enfermedades cronicodegenerativas, por citar alguna, insuficiencia coronaria por enfermedad ateroesclerótica.²

El cuadro clínico de los pacientes puede variar desde un paciente totalmente asintomático hasta el paciente en edema agudo de pulmón con shock cardiogénico. Sin embargo, se pueden dividir en dos grandes grupos los pacientes que ingresan con presión arterial elevada y los que ingresan normotensos. Estos últimos tienen un cuadro más insidioso incluso con una evolución de días, en los que el paciente advierte edema, ganancia de peso y disnea progresiva, con preservación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. A diferencia de este grupo, en los pacientes con hipertensión arterial, en los que generalmente el cuadro de inicio es abrupto, con gran congestión pulmonar, existe afectación importante de la fracción de expulsión.

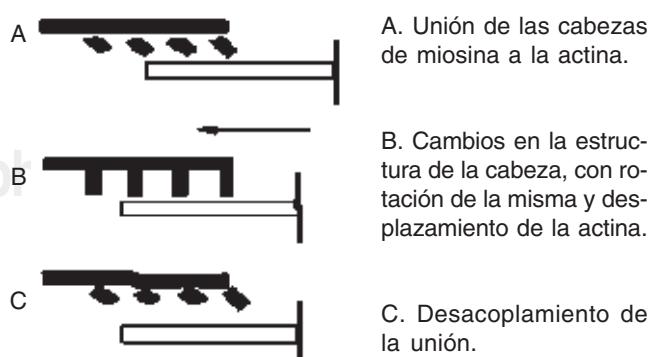


Figura 1. Proceso de contracción.

Estructuras de la unión actina-miosina

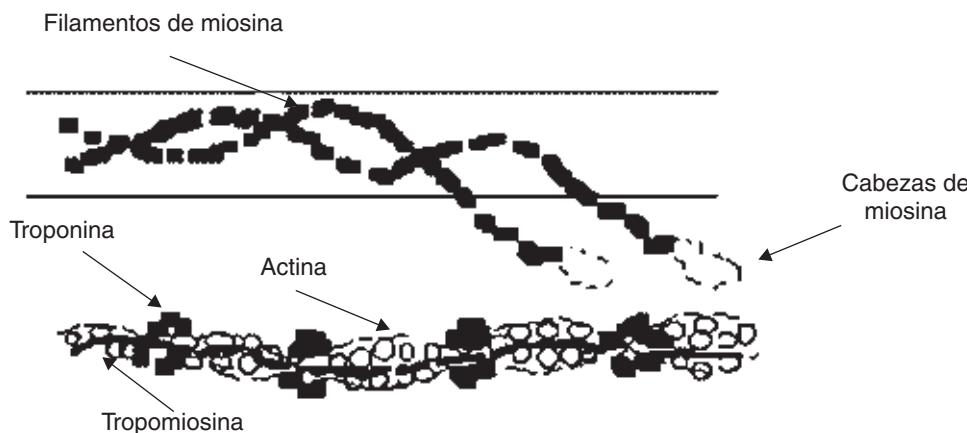


Figura 2. El centro del filamento delgado es una hélice formada por una doble cadena de moléculas de actina polymerizadas. Cada molécula de tropomiosina se une con seis o siete monómeros de actina más uno de troponina. Los extremos de estas moléculas se agregan para formar los filamentos, y las cabezas proyectan formando los puentes cruzados que pueden interaccionar con el filamento delgado.

En la fisiopatología de los SFCA, la congestión es la principal manifestación clínica, y ésta puede estar causada por una pobre adherencia a los medicamentos, transgresiones dietéticas o más comúnmente por progresión de la falla cardiaca, por la activación de diversos mecanismos como lo son las neurohormonas o la disfunción renal. El punto final de estas alteraciones es la descompensación del equilibrio hemodinámico que lleva a aumento en las presiones del llenado ventricular, tanto derecho como izquierdo, y la caída consecuente del gasto cardiaco.

El daño miocárdico es un punto de gran investigación en la actualidad, ya que se ha demostrado que la congestión lleva a daño miocárdico y el daño miocárdico a más congestión. Se reconoce actualmente que el aumento de las presiones de llenado ventricular llevan a daño miocárdico (isquemia subendocárdica) y que incluso en pacientes no infartados hay cierta liberación de troponinas, hasta en un 55%.³ Se sabe actualmente que hasta un 60% de los pacientes que ingresan por un cuadro de descompensación de falla cardiaca tienen miocardio hibernante (viable pero no contráctil), mismo que es susceptible a isquemia si se aumenta la tasa de contractilidad con agentes como dopamina y dobutamina.^{2,4}

Otro síndrome de gran importancia en la fisiopatología de los SFCA es el síndrome cardiorrenal, que se desencadena por el bajo gasto a nivel esplácnico consecuente de la caída del gasto cardiaco, que lleva a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mismo que resulta en la reabsorción de sodio y agua, esta última como efecto de la liberación de vasopresina por la adenohipófisis.

Debido al gran porcentaje de readmisión y de morbi-mortalidad, se han tratado de identificar marcadores de mal pronóstico, saliendo a la luz el péptido natriurético tipo B, secretado por el miocardio cuando hay un exceso de estrés

en sus paredes, y es directamente proporcional a la presión de llenado ventricular al final de la diástole, motivo por el cual la elevación de este péptido predice la mortalidad de una forma temprana y la readmisión.⁵

El agente ideal para el tratamiento de los SFCA es aquel que reduzca la presión de llenado ventricular, mejore y preserve la función renal, mejore la sintomatología, preserve el miocardio viable, reduzca la respuesta neurohormonal, que no sea arritmogénico ni que produzca hipotensión sintomática.^{1,6} El tratamiento inicial de los SFCA, o también llamados *falla cardiaca aguda descompensada* incluye la rápida estabilización y mejoría de los síntomas, así como tratar las tres anormalidades hemodinámicas que caracterizan al síndrome, como son las elevadas presiones de llenado ventricular, tanto derecho como izquierdo, la disminución del gasto cardiaco y la elevación de las resistencias vasculares periféricas causadas por la falla cardiaca.⁷ La elevación de las resistencias vasculares periféricas lleva a un aumento en las presiones de llenado, lo que produce el signo o síntoma principal, la congestión/disnea. La presencia de tercer ruido, la elevación de la presión de la arteria pulmonar y la de la presión venosa yugular, son hallazgos que se relacionan con la congestión.

La mayoría de los casos de falla cardiaca aguda descompensada cursan con elevación de las resistencias vasculares periféricas, asociado con insuficiencia sistólica o diastólica de la reserva funcional miocárdica.

Diuréticos

Los diuréticos siguen siendo el punto cardinal del tratamiento, debido a su gran capacidad de reducir el nivel de exceso de agua a nivel extracelular, aliviando de esta manera la congestión. Su acción principal es la de aumentar

la cantidad de sodio urinario y por consiguiente el volumen urinario, teniendo como efectos aditivos la disminución de las presiones de llenado ventricular y disminución de las resistencias vasculares periféricas (RVP). Sin embargo, algunos estudios han demostrado que existe una mayor tasa de intubación con apoyo ventilatorio mecánico, infarto al miocardio y muerte cuando se usan elevadas dosis de diuréticos en pacientes con edema agudo pulmonar y saturaciones menores al 90%, comparados con aquellos pacientes que recibieron dosis bajas de diurético asociado a un dilatador IV.^{8,9} Los diuréticos aumentan el volumen urinario, la excreción de agua, cloruro de sodio y otros iones, diminuyen el líquido extracelular y el agua corporal total y sodio, con disminución secundaria de la presión ventricular, edema periférico y edema pulmonar.

La administración IV de diuréticos de asa, tienen un efecto vasodilatador que se manifiesta de 5-30 min después de la administración, condicionando disminución de la presión de la aurícula derecha y arteria pulmonar. Sin embargo, es importante mencionar que con altas dosis se puede obtener un reflejo vasoconstrictor.

Agentes inotrópicos

Aunque los agentes inotrópicos, como la milrinona y la dobutamina han sido usados colectivamente para mejorar la perfusión y el gasto cardiaco, estos parámetros no han demostrado asociación con una respuesta favorable en los pacientes con SFCA. De hecho los agentes inotrópicos han sido relacionados con isquemia miocárdica y arritmias.⁷ Estos agentes son utilizados más apropiadamente para el tratamiento a corto plazo de los pacientes que muestran un rápido deterioro hemodinámico, así como los pacientes con falla cardiaca crónica y niveles elevados de BUN, en los cuales no se han alcanzado unos adecuados gastos urinarios, posteriores a la administración de agentes diuréticos de ASA, vasodilatadores y/o péptidos natriuréticos.¹⁰

La dopamina a dosis menores de 2 mg/kg/min actúa sólo en los receptores dopaminérgicos. Con efecto predominantemente vasodilatador en vasos renales, esplélicos, coronarios y cerebrales, lo que condiciona mayor perfusión de estos órganos vitales. A dosis mayores, se estimulan los receptores beta-adrenérgicos, que condicionan aumento de la contractilidad miocárdica y gasto cardíaco. A dosis mayores de 5 mg/ kg/min actúa sobre los receptores alfa adrenérgicos, dando como consecuencia aumentos de las resistencias vasculares periféricas.

Vasodilatadores intravenosos

Los vasodilatadores intravenosos directamente afectan las presiones de llenado y las RVP, por lo que ofrecen una

respuesta más fisiológica en el tratamiento de los SFCA. Estos agentes no están relacionados con exacerbaciones de isquemia miocárdica o arritmias ventriculares y sí llevan a un menor consumo de oxígeno por el miocardio. El uso de los vasodilatadores IV en el Departamento de Urgencias ha demostrado reducir la estancia hospitalaria, la necesidad de procedimientos invasivos y la mortalidad intrahospitalaria.^{11,12} El nitroprusiato de sodio, rápidamente reduce las presiones de llenado ventricular y aumenta el gasto cardíaco por su efecto vasodilatador arterial y venoso, sin embargo su uso demanda frecuente monitorización y puede llevar en algunas ocasiones a toxicidad por tiocinatos. La nitroglicerina tiene un perfil de toxicidad más seguro que el nitroprusiato, sin embargo se presentan casos de taquifilaxia, por lo que se requiere escalar la dosis frecuentemente.

Péptido natriurético

El péptido natriurético tipo B (BNP), parece tener una utilidad clínica en excluir el diagnóstico de IC en pacientes con síntomas de disnea o retención de líquidos y puede proporcionar información pronóstica en aquéllos con IC. Tanto el péptido natriurético auricular (ANP) como el péptido natriurético cerebral (o tipo B, BNP) pertenecen a un grupo de hormonas peptídicas liberadas por las células miocárdicas. El ANP es liberado fundamentalmente en la aurícula. El BNP fue inicialmente identificado en el cerebro, pero también está presente en el corazón, particularmente en el ventrículo izquierdo (VI).¹³

El BNP causa natriuresis, diuresis, vasodilatación y relajación del músculo liso. Las concentraciones plasmáticas de ambos péptidos se elevan en varios estados patológicos, particularmente en casos de aumento de la distensibilidad de las cámaras cardíacas, expansión de volumen (IC, insuficiencia renal, hiperaldosteronismo primario) o reducción del aclaramiento de péptidos (insuficiencia renal). En condiciones normales, la concentración circulante de BNP es menor del 20% de la de ANP, y aunque ambas aumentan en pacientes con IC, la concentración de BNP puede igualarse o exceder a la del ANP.

Nesiritide, es un análogo recombinante del péptido natriurético tipo-B (BNP); este fármaco ha demostrado incrementar la natriuresis, diuresis y el índice cardíaco; así mismo reduce la presión en cuña, la presión de la arteria pulmonar, la presión arterial sistémica y las RVP. Los estudios demostraron que reduce la respuesta neurohumoral, por lo que los niveles de endotelina 1, aldosterona y norepinefrina se ven reducidos con su uso.¹⁴ Al compararlo con nitroglicerina, la nesiritide tiene una respuesta más efectiva y rápida con respecto a las presiones de llenado ventricular, por lo que la sintomatología mejora. A diferen-

cia de otros medicamentos usados en el tratamiento de la falla cardiaca, nesiritide no requiere de admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos, ni monitoreo invasivo, ya que su asociación con taquicardia y eventos arrítmicos es baja. El efecto adverso más frecuente con el uso de BNP es la hipotensión, que se reporta como dosis-dependiente y usualmente cursa asintomática. Existe literatura médica que señala que nesiritide puede aumentar los valores de creatinina sérica, sin embargo los estudios no son concluyentes, por lo que se considera un medicamento hasta ahora seguro, incluso en pacientes con falla renal preexistente.¹⁵

Antagonistas del receptor de vasopresina

La hormona vasopresina o también llamada hormona anti-diurética es secretada por la neurohipófisis o hipófisis posterior en respuesta a varios estímulos, dentro de los cuales se encuentran los niveles altos de angiotensina II, el estímulo de los osmorreceptores hipotalámicos, así como por la disminución de la presión intraarterial e intracardiacos, este último mediado por los barorreceptores. Los pacientes con falla cardiaca aguda descompensada cursan con niveles altos de vasopresina.¹⁶ La vasopresina actúa a dos niveles diferentes, en primer lugar a nivel de la pared vascular, en donde se une al receptor de vasopresina V1a, mismo que se encuentra en el músculo liso vascular y en el miocardio, produciendo de esta manera vasoconstricción; este efecto produce aumento en las RVP y en la postcarga y puede llevar a isquemia miocárdica por vasoconstricción coronaria. El segundo a nivel de acción se produce en las células tubulares renales en el túbulo colector, uniéndose al receptor V2, produciendo retención de agua y restauración del volumen circulante.¹⁷

La vasopresina aumenta en forma aguda la contractilidad ventricular y el gasto cardiaco. A largo plazo, sus efectos se pueden considerar como deletéreos, ya que incrementan la postcarga del VI por vasoconstricción periférica, provoca hipertrofia ventricular por estimulación de la síntesis proteica, y puede inducir isquemia miocárdica por vasoconstricción coronaria. Por su efecto antidiurético aumenta la precarga. Además, la AVP potencia la síntesis de endotelina 1 y facilita la liberación y/o los efectos de la angiotensina II.¹⁸

El antagonista más empleado ha sido el *conivaptan*, que es el primero en demostrar un efecto aditivo a la inhibición crónica de la ECA en IC, tanto en sus acciones hemodinámicas como humorales y en la remodelación ventricular. Udelson y cols, publicaron los efectos agudos de esta misma droga, administrada por vía endovenosa (dosis de 10, 20 y 40 mg) a 142 enfermos con IC en clase III y IV tratados en forma convencional (IECA, diuréticos, digital y bloqueadores o espironolactona).

Tolvaptan es clasificado como un antagonista selectivo del receptor V2, con una acción de 20 veces más sobre el receptor V2 que sobre el V1a. Los efectos principales son el aumento de la diuresis, incremento del sodio sérico y poca pérdida de sodio urinaria. Se demostró que reduce la mortalidad de los pacientes con disfunción renal y disminuye la mortalidad significativamente de los pacientes con gran congestión sistémica.¹⁹ En ensayos clínicos tolvaptan ha sido administrado a pacientes con falla cardiaca, a dosis de 30-90 mg/día por períodos de 25 a 60 días. La vida media del medicamento es de 6-8 horas.^{20,21}

Sensibilizadores de calcio

Levosimendan es un compuesto nuevo para el tratamiento de los SFCA, es un derivado piridazona-dinitrilo y ha demostrado mejorar la sobrevida de los pacientes con descompensación aguda de su falla cardiaca. Este medicamento mejora la respuesta de los miofilamentos ante el calcio, al unirse con la troponina C, por lo que mejora la contractilidad (de ahí su nombre de sensibilizador de calcio) y por otro lado abre el canal de K, ATP dependiente, en los miocitos y en el músculo liso, por lo que actúa como un vasodilatador con propiedades antiisquémicas y antimocardio aturrido. Levosimendan se une a la porción n-terminal de la troponina C, lo que provoca un cambio en la conformación de la troponina y tropomiosina. Junto con los niveles altos de calcio observados en la sístole, se produce una contracción más efectiva.

Su efecto cardioprotector y vasodilatador a nivel de los canales de potasio reduce la precarga y la postcarga, lo que se traduce en un mejor flujo sanguíneo sistémico.²² De esta manera, levosimendan ha demostrado que por sus efectos de calcio sensibilizador y apertura de canales de potasio, mejora el gasto cardiaco, disminuye las RVP y protege al miocardio de daño isquémico, sin mayor consumo de oxígeno. Se cree que tiene efectos cardioprotectores, ya que previene la apoptosis del miocito, mediante la inhibición de los canales de calcio. En las últimas décadas, se ha relacionado el síndrome coronario agudo con apoptosis de los miocitos, por aumento de las troponinas, las cuales aumentan la isquemia.

Su posología se divide en dosis de impregnación, típicamente 12 µg/kg, administrada por vía intravenosa en 10 minutos, seguido de una infusión de mantenimiento, de 0.1-0.2 µg/kg/min para 24 h. El medicamento tiene una gran afinidad a las proteínas, con uniones de 95% y una vida media de eliminación de 60 minutos.²³ Sólo el 5% de levosimendan es metabolizado a nivel intestinal, produciendo OR-1855 y OR 1896, este último con actividad

farmacológica y con una vida media de eliminación de 75-80 horas.²⁴

Durante un evento quirúrgico se ha demostrado que el uso de levosimendan produce un efecto inotrópico positivo y vasodilatador, por lo que aumenta el gasto cardíaco y disminuye la postcarga; así mismo disminuye la presión en cuña, la presión auricular derecha y las resistencias vasculares sistémicas.

Antagonista de receptores de endotelina

La endotelina, producida principalmente por el tejido vascular, ha demostrado no sólo ser un potente vasoconstrictor, sino una hormona involucrada con la remodelación vascular y ventricular. Los efectos de la endotelina están mediados por dos tipo de receptores: el receptor de la endotelina A, que se encarga predominantemente de la vasoconstricción y el receptor endotelial de la endotelina-B, que causa vasodilatación a través de la producción de óxido nítrico.^{25,26} Ambos receptores se encuentran involucrados en los efectos proarrítmicos, proisquémicos y en los efectos de remodelación mediados por la endotelina. Así mismo, hay estudios que demuestran una relación entre los niveles séricos de la endotelina y la frecuencia de arritmias, así como la mortalidad en pacientes con SFCA.²⁷

Tezosentan es un antagonista dual de los receptores de endotelina (A y B). A pesar de sus similitudes con bosentan, el primero tiene mayor solubilidad, motivo por el cual es ideal para su administración intravenosa.²⁸

CONCLUSIÓN

La insuficiencia cardíaca continúa siendo un problema de salud pública. Gracias a los adelantos en la terapéutica médica, la esperanza de vida se ha incrementado. Esto es particularmente cierto para los casos de enfermedad arterial coronaria, donde, gracias a las medidas de revascularización y tratamiento médico, se ha logrado mejorar su pronóstico. Sin embargo, esta mejoría en la esperanza de vida ha provocado también que un mayor número de pacientes alcance un estadio más avanzado de su enfermedad, con la consecuente aparición de complicaciones tardías, como lo es (entre otras) la insuficiencia cardíaca.

Los mecanismos que intentan compensar la progresión del daño miocárdico, independientemente de su etiología, son múltiples. Así, existen mecanismos sistémicos y locales. Los mecanismos sistémicos, tales como la regulación neurohumoral, de sodio, agua, tono vascular, capacidad venosa, retorno venoso, etc., han sido ampliamente descritos.

Toda vez que se suscita el daño al músculo cardíaco, ya sea por condiciones de sobrecarga hemodinámica o bien

por agresión directa, el miocito tiene que responder remodelando su estructura tanto anatómica como funcional. Dependiendo del daño primario será la respuesta, pero en general un mecanismo muy utilizado es la hipertrofia muscular. Cuando existe un daño agudo, múltiples mecanismos se despiertan, tratando de conservar la función y estructura.

El mejor ejemplo es la isquemia aguda, situación en la que ocurren cambios en la función y estructura, encaminados a tratar de conservar la estructura celular.

El corazón, al igual que muchos órganos, posee mecanismos intrínsecos de regulación. El cambio más frecuentemente observado es la hipertrofia. La inducción de la hipertrofia se lleva a cabo gracias al gran tráfico de señales que ocurre en el espacio extracelular que culmina con la estimulación de receptores ubicados en la membrana del miocito y que a su vez genera una cascada de señalización intracelular que puede estimular la proliferación celular.

Un evento estructural en la progresión de la insuficiencia cardíaca es la remodelación ventricular. Nuevos mecanismos han sido identificados a nivel celular y molecular en el proceso de remodelación. La compleja interacción entre las cascadas de señalización intra y extracelular han permitido mejorar el conocimiento de los posibles mecanismos que inducen la transición entre hipertrofia e insuficiencia cardíaca.

Los mecanismos compensadores mediante los cuales el corazón responde ante una mayor carga incluyen los siguientes: Hipertrofia concéntrica (hipertrofia sin dilatación), que proporciona células contráctiles más grandes, incremento de longitud de la fibra cardíaca o dilatación de la misma, que aumenta la fuerza de contracción, activación neurohumoral, incluyendo la activación del sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina, la endotelina y la liberación de la hormona antidiurética es característica de la insuficiencia cardíaca congestiva.²⁹

REFERENCIAS

1. Signal Transduction in Smooth Muscle, Invited Review: Arteriolar smooth muscle mechanotransduction: Ca^{2+} signaling pathways underlying myogenic reactivity. *J Appl Physiol* 2001; 91: 973-983.
2. Gheorghiade M, Mebazaa A. Introduction to acute heart failure syndromes. *The American Journal of Cardiology* Sept 19 2005.
3. Perna ER, Macin SM, Parras JL et al. Cardiac troponin T levels are associated with poor short-and-long term prognosis in patients with acute pulmonary edema. *Am Heart J* 2002; 149: 209-216.
4. Shulz R, Guth BD, Pieper K et al. Recruitment of an inotropic reserve in moderately ischemic myocardium at the expenses of metabolic recovery: a model of short-term hibernation. *Cir Res* 1992; 70: 1282-1295.
5. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-585.

6. Bayram M, De Luca L, Massie B et al. Dobutamina, dopamina, and milrinona in the management of acute heart failure syndromes: a reassessment. *Am J Cardiol* 2005; 96(Suppl 6A).
7. Graves EJ, Kozak LJ. National Hospital Discharge Survey: Annual Summary, 1996. *Vital Health Stat* 1999; 1-46[series 13].
8. Mendeep RM. Optimizing outcomes in patient with acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2006; 151: 571-579.
9. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290: 2581-2587.
10. Caldicot LD, Hawley K, Heppel R et al. Intravenous enoximone or dobutamine for severe heart failure after acute myocardial infarction: a randomized double-blind trial. *Eur Heart J* 1993; 14: 696-700.
11. Peacock F, Emerman CL, Costanzo MR et al. Early initiation of intravenous vasoactive therapy improves heart failure outcomes: an analysis from the ADHERE register database [abstract 92]. *Ann Emerg Med* 2003; 42(4 Suppl): S26.
12. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECEDENT Study. *Am Heart J* 2002; 144: 1102-1108.
13. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
14. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 246-253.
15. Butler J, Emerman C, Peacock WF et al. The efficacy and safety of B-type natriuretic peptide (nesiritide) in patients with renal insufficiency and acutely decompensated congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 391-399.
16. Goldsmith SR. Vasopressin, a therapeutic target in congestive heart failure? *J Cardiol Fail* 1999; 5: 347-356.
17. Yamane Y. Plasma ADH level in patients with chronic congestive heart failure. *Jpn Circ J* 1968; 32: 745-759.
18. Nielsen S, Know TH, Christensen BM et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 647-663.
19. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1963-1971.
20. Edes I, Kiss E, Kitada Y et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995; 77: 107-113.
21. Gheorghiade M, Teerlink JR, Mebazza A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *The American Journal of Cardiology* 2005; 96(6A): 68-73.
22. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS. Levosimendan a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K ATP channels. *Anesth Analg* 2000; 90: 5-11.
23. Lillberg J, Nieminen MS, Akkila J et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998; 19: 660-668.
24. Kivikko M, Antila S, Eha J et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 465-471.
25. Edes I, Kiss E, Kitada Y et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995; 77: 107-113.
26. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
27. Aronson D, Burger AJ. Neurohumoral activation and ventricular arrhythmias in patients with decompensated congestive heart failure: role of endothelin. *PACE PACINE Clin Electrophysiol* 2003; 26: 703-710.
28. Clozel M, Breu V, Gray GA et al. Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 228-235.
29. Rosas PM. Mecanismos de progresión en insuficiencia cardiaca. *Arch Inst Cardiol Mex* 2001; 71(Supl 1): 153-159.
30. Yamane Y. Plasma ADH level in patients with chronic congestive heart failure. *Jpn Circ J* 1968; 32: 745-759.