

Archivos de Cardiología de México

Volumen **73**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Abril-Junio **2003**
April-June

Artículo:




¿Nuevas terapéuticas para la insuficiencia cardíaca?

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

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

¿Nuevas terapéuticas para la insuficiencia cardíaca?

Sergio Olvera Cruz*

Resumen

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica aún requiere ser mejorado. El bloqueo de la ET-1, del TNF- α y la inhibición combinada de la ECA y la EN han demostrado beneficios limitados, por lo que otras estrategias continúan siendo evaluadas. En este artículo se revisan los conceptos actuales en relación con el bloqueo de los receptores de la arginina-vasopresina (AVP) y la inhibición selectiva de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs). Los resultados del bloqueo de la AVP en humanos han sido alentadores. Los inhibidores de las MMPs continúan en fase experimental preclínica y son controversiales.

Summary

NEW THERAPEUTICS FOR CONGESTIVE HEART FAILURE?

Treatment of chronic heart failure still needs to be improved. Blockade of ET-1 and TNF- α , as well as the combined inhibition of ACE and NE have demonstrated limited benefits, thus other strategies continue being evaluated. This article reviews current concepts regarding the blockade of arginine vasopressin receptors (AVP) and the selective inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs). Results with AVP blockade in humans have been encouraging, whereas inhibitors of MMPs continue under preclinical experimental phases and are controversial.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Vasopresina. Metaloproteinasas.

Key words: Heart failure, Vasopressin, Metalloproteinase.

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la patofisiología y en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica (ICCC), ésta sigue teniendo una morbi-mortalidad muy elevada, comparable a la de muchas neoplasias malignas. Ante estos hechos resulta clara la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos que modifiquen las tendencias que persisten.

El antagonismo de la ET-1, el bloqueo del TNF α y la inhibición combinada de la ECA y la endopeptidasa neutra, han sido revisadas por el Dr. Pastelín. En este artículo se discuten otras dos perspectivas que si bien aún se encuentran en fase experimental, son atractivas desde el punto de vista teórico.

Antagonistas de los receptores de la arginina vasopresina

El papel deletéreo que tiene la arginina vasopresina (AVP) en la ICCC se conoce desde hace más de 30 años. No obstante su inhibición se retrasó

hasta que se lograron sintetizar antagonistas no-peptídicos de sus receptores.

La sobreproducción de la AVP se ha correlacionado desde 1968 con la aparición y la progresión de la ICCC. Por esas fechas Yamane, del Japón, demostró que el 50% de los enfermos con ICCC avanzada tenían cifras elevadas del neuropéptido. El estudio SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) encontró que la elevación plasmática de dicha hormona después del infarto agudo del miocardio complicado con disfunción sistólica ventricular (DSV) tenía un valor predictivo para mayor índice de ICCC, recurrencia del infarto o muerte de origen cardiovascular en el seguimiento a corto plazo.

Las acciones hemodinámicas de la AVP son bien conocidas. Aumentan en forma aguda la contractilidad ventricular y el gasto cardíaco. A largo plazo sus efectos se pueden considerar como deletéreos ya que incrementan la postcarga del VI por vasoconstricción periférica, provoca hipertrofia

* Jefe de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.)

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.¹

Bajo circunstancias normales la liberación de AVP está mediada por la estimulación de los osmorreceptores hipotálamo-hipofisarios. Sin embargo, en la ICC y en la DSV otras vías no osmóticas asumen un papel más significativo. Incluso en animales sometidos a sobrecarga de presión se ha demostrado que tanto la aorta como el corazón pueden sintetizar “de novo” AVP, principalmente en las células endoteliales y las del músculo liso vascular.

Las acciones de la AVP se ejercen por estimulación de 2 tipos principales de receptores: 1) el V_{1a} localizado en el músculo liso vascular y en los miocitos -efectos vasoconstrictores y de hipertrofia ventricular- y 2) el V_2 que se encuentra en el túbulo colector renal y produce la acción antidiurética de la hormona por translocación de los canales de agua, aquaporin 2.²

El bloqueo crónico de la AVP se sustenta en las mismas bases teóricas que la inhibición del sistema simpático adrenérgico y el de renina-angiotensina-aldosterona. De hecho, constituye el tercer componente del llamado “eje neurohumoral” de la ICC, cuya modulación ha sido la más efectiva para modificar la historia natural de la falla crónica ventricular.

A la fecha se dispone tanto de bloqueadores selectivos para cada receptor como de no selectivos. Estos últimos son los más atractivos.

El bloqueo de ambos receptores en animales con ICC tratados en forma simultánea con captopril por 4 semanas produce una reducción significativa de la presión arterial sistémica, aumento de la excreción de agua, disminución de las concentraciones en suero del péptido natriurético auricular y de la congestión pulmonar. También se reduce en forma importante la masa de ambos ventrículos.³ 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.,⁴ publicaron los efectos agudos de esta misma droga, administrada por vía endovenosa (dosis de 10, 20 y 40 mg) a 142 enfermos

con ICC en clase III y IV tratados en forma convencional (IECA, diuréticos, digital y β -bloqueadores o espironolactona). El antagonismo de la AVP produjo un aumento estadísticamente significativo del gasto urinario y reducción de la PCP Y PMAD sin modificaciones en la frecuencia cardíaca o presión arterial.

De estos datos se concluye que el bloqueo de la AVP puede ser un recurso útil en el tratamiento del enfermo con ICC. Obviamente se requiere de un mayor número de estudios que lo confirmen.

Inhibición de las metaloproteinasas de la matriz extracelular

La remodelación ventricular es un determinante bien conocido en la progresión de la DSV y la ICC. Involucra fundamentalmente a los miocitos pero también participan los fibroblastos y la matriz extracelular (ME). Los cambios estructurales que sufre esta última (desnaturalización de la colágena fibrilar, disminución de sus fibras gruesas del endomicio, aumento de la colágena tipo III y mayor síntesis de colágena con poca cantidad de uniones cruzadas) facilita la dilatación de la cavidad ventricular, así como una fibrosis miocárdica inapropiada.

El proceso de reestructuración de la ME está modulada por diversas enzimas localizadas en el miocardio que son capaces de degradar todos sus componentes. Se conocen como las metaloproteinasas de la ME (MMPs) y tanto éstas como sus correspondientes inhibidores tisulares (TIMPs) se han asociado a la ICC en diversos modelos experimentales y en enfermos con DSV.⁵ La inhibición directa de algunas de estas MMPs (la colagenasa MMP-1, la estromelina-MMP-3 y las gelatinasas MMP-9 y MMP-2) ha demostrado que puede atenuar la dilatación y la fibrosis ventricular, especialmente en las etapas iniciales de sobrecarga de volumen o de presión.⁶ Lamentablemente en otros modelos de ICC no ha sido tan eficaz ya que ha provocado depósito de colágena en lugares inapropiados y no ha logrado restituir la arquitectura tridimensional de las fibras originales. Por esto último la inhibición directa de las MMPs se sigue observando con mucho escepticismo no obstante que su modulación al través de otros sistemas tales como ECA y citocinas inflamatorias ha tenido buenos resultados.

Referencias

1. GOLDSMITH SR: *Vasopressin, a therapeutic target in congestive heart failure?* J Cardiol Fail 1999; 5: 347-356.
2. SCHIER RW, ABRAHAM TW: *Hormones and hemodynamics in heart failure.* N Engl J Med 1999; 341: 577-584.
3. NAITOH M, RISVANIS J, BALDING LC, JOHNSTON CI, BURRELL LM: *Neurohormonal antagonism in heart failure; beneficial effects of vasopressin V_{1a} and V_2 receptor blockade and ACE inhibition.* Cardiovasc Res 2002; 54: 51-57.
4. UDELSON JE, SMITH WB, HENDRIX GH, PAINCHAUD CA, GHAZZI M, THOMAS I, ET AL: *Acute hemodynamic effects of Conivaptan, a dual V_{1a} and V_2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure.* Circulation 2001; 104: 2417-2423.
5. SPINALE FG, COKER ML, BOND BR, ZELLNER JL: *Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target.* Cardiovasc Res 2000; 46: 225-228.
6. PETERSON JT, HALLAK H, JOHNSTON L, LI H, O'BRIEN PM, SLISKOVIC DR, ET AL: *Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in rat model of progressive heart failure.* Circulation 2001; 103: 2303-2309.

