

Tratamiento neurohormonal de la insuficiencia cardíaca

Jesús Martínez Reding*

Resumen

En los años recientes se han formulado dos hipótesis acerca de la Insuficiencia Cardíaca (IC), la hipótesis hemodinámica (HH) y la hipótesis neurohormonal (HN). De acuerdo a la HN la IC progresa, debido a que sistemas endógenos neurohormonales son activados por el daño inicial al corazón que ejerce un efecto deletéreo sobre la circulación. El primer estudio que comprobó la HN, fue el Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, (CONSENSUS). El bloqueo de angiotensina II conlleva a menor remodelación ventricular y vascular, disminuye la síntesis de colágena, favorece y mejora la función endotelial aumentando la producción de óxido nítrico y disminuye la vasoconstricción periférica. Es por esto que en la actualidad, se considera como tratamiento de primera línea el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona para el manejo de pacientes con IC. Otra evidencia adicional a favor de la HN, la dieron estudios clínicos con drogas que bloqueaban la actividad del sistema nervioso simpático como los betabloqueadores. Finalmente, hace 20 años el Dr. Burnett, publica en la revista Science, que existe un grupo de péptidos natriuréticos (PNB) que son liberados en el corazón como respuesta al estiramiento de miocitos. La aplicación clínica de PNB se ha limitado a pacientes hospitalizados con IC aguda descompensada y no debe ser utilizado en pacientes externos para uso repetitivo con la intención de mejorar la función renal o mejorar la diuresis.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Tratamiento neurohormonal. Péptido atrial natriurético.

Key words: Heart failure. Neurohormonal treatments. Atrial natriuretic peptide.

Los avances en el tratamiento del síndrome de insuficiencia cardíaca, se pueden considerar como uno de los grandes logros que la ciencia médica ha podido alcanzar. Esto surge de un mayor y mejor conocimiento de los procesos fisiopatológicos que la desencadenan, perpetúan y agravan. La historia de este desarrollo científico se remonta a unos 40 años atrás y además de interesante, sin duda alguna, se pue-

Summary

HEART FAILURE. NEUROHORMONAL TREATMENT

Two hypothesis on the cause of heart failure (HF) have been postulated, one of hemodynamic character and another one of neurohormonal nature. According to the second one, HF is consequence of the overactivity of endogenous endocrine systems such as the renin-angiotensin aldosterone or the autonomic system. Angiotensin-II blockage is actually the first option in the medical treatment of HF. Since it reduces cardiac and vascular remodeling, synthesis of collagen and improves the endothelial function. Preceding to this option one can find the use of beta adrenergic blockers. Recently it was discovered that atrial myocardium liberates, in response to stretching, several peptides with natriuretic properties, specially one denominated B. Such compound has utility in the treatment of decompensated heart failure exclusively in hospitalized patients.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77, S4, 106-110)

de considerar que ha sido apasionante. No muchas son las enfermedades en las cuales la medicina ha podido influir para cambiar su historia natural, ofrecer mejor calidad y esperanza de vida. En México al igual que muchos otros países considerados como emergentes, ha comenzado a darse el fenómeno de transición epidemiológica.^{1,2} Esto representa que en las próximas décadas, tendremos un número mayor de pacien-

* Jefe de Servicio. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dr. Jesús Octavio Martínez Reding García. Jefe de Cardiología Adultos 7 piso, Hospitalización. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México, D.F.). Tel. 5573-2911 (ext 1214, 1390).

tes que serán afectados por una prevalencia elevada de enfermedades crónicas no transmisibles, también denominadas Enfermedades Crónicas Esenciales del Adulto, tales como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, obesidad y aterosclerosis entre otras, sin dejar de mencionar el grave problema del tabaquismo y sus consecuencias; es de esperar que en consecuencia se tendrán más casos de insuficiencia cardíaca (IC). En la Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA),³ se destaca que la prevalencia de hipertensión arterial sistémica para el año 2000, fue del 30%, es decir más de 16 millones de mexicanos entre los 20 y 69 años, siendo considerada en la actualidad uno de los principales factores de riesgo cardiovascular.⁴ La prevalencia de diabetes en la población hipertensa en ese año fue también del 30%, mostrando un incremento relativo en los últimos 4 años del 100%, para hipercolesterolemia fue del 36% y del 77% al sumar obesidad y sobrepeso.

Este preámbulo epidemiológico de lo que ocurre en nuestro país, sienta las bases de reconocer al síndrome de insuficiencia cardíaca como un problema real de salud pública, al que deberemos de enfrentarnos y en lo posible prevenirlo. En los últimos 40 años se había considerado a la IC como un trastorno meramente hemodinámico⁵ y la fisiopatología que conocíamos se centraba en el conocimiento y aplicación de la precarga, post-carga, resistencias vasculares sistémicas y cómo estas variables podían influir en el gasto cardíaco. Cuando se requería delinear un pronóstico, se medía el tamaño del corazón y la fracción de expulsión, pensando que al mejorar estas variables se podía prolongar la vida. Sin embargo, este punto de vista hemodinámico, ayudó a entender y aliviar las manifestaciones clínicas cardinales como es la inestabilidad para tolerar el ejercicio, limitada por una combinación de factores hemodinámicos centrales y periféricos. Estos síntomas se desarrollan ya sea cuando la presión venosa pulmonar aumenta a valores críticos, o cuando el flujo sanguíneo al músculo esquelético se encuentra severamente limitado,⁶ siendo muy difícil la separación de estos factores debido a que la función cardíaca es el mayor determinante de la perfusión periférica y la circulación periférica es el mayor determinante del desempeño ventricular.⁷ Aún así, debido a esta estrecha correlación que existe entre estos factores, (anormalidades hemodiná-

micas específicas y la intolerancia al ejercicio), drogas que aumentan la contractilidad cardíaca o que disminuyan la vasoconstricción periférica, generalmente atenúan la invalidez de estos pacientes.

Sin embargo la IC no solamente es invalidante, también es progresiva y en un período de meses o años, el desempeño cardíaco se deteriora, la capacidad al ejercicio declina, se compromete la función de órganos periféricos y emerge la retención de líquidos.

Aunque los factores hemodinámicos juegan un papel esencial causantes de los síntomas en los pacientes, indudablemente la IC progresa debido a la persistencia o recurrencia de su causa primaria, o bien, porque la causa primaria disparó mecanismos endógenos, (neurohormonales), que una vez puestos en marcha llevan a la pérdida inexorable de células miocárdicas. Lo anterior llevó a formular dos importantes hipótesis para tratar de comprender el comportamiento de la IC, la hipótesis hemodinámica (HH) y la hipótesis neurohormonal (HN).

Para comprobar la HH se emplearon drogas vasodilatadoras e inotrópicas. El primer estudio clínico con vasodilatadores para comprobar la HH, fue el first Veterans Affaire Heart Failure Trial (V-HeFT trial),⁸ que comenzó en 1978 y los resultados se publicaron en 1986. El principal propósito era determinar si la reducción en el estrés de la pared, podía reducir el riesgo de que progresara la enfermedad y como consecuencia se prolongara la vida en pacientes con IC. Las drogas utilizadas fueron prazosin vs hidralazina-isosorbid. Interesante es que el estudio mostró que uno, pero no ambos tratamientos se asoció con una reducción en la mortalidad. Prazosin produjo el mayor descenso en la presión sanguínea sistémica, pero no redujo la mortalidad, en cambio la combinación hidralazina-isosorbid, sin efecto significativo hipotensor, redujo la mortalidad en un 28%. Similares efectos se notaron en otros estudios controlados con otras drogas vasodilatadoras.

Los estudios con drogas inotrópicas, ejemplo milrinona, no solamente no redujeron la mortalidad sino que incluso la aumentaron.⁹ La excepción han sido los estudios en los cuales se administró digital, ya que a diferencia de los agentes dependientes de AMP cíclico, además de reducir síntomas y prolongar la tolerancia al ejercicio, se redujo la activación de los sistemas renina-angiotensina y nervioso-simpático, al res-

taurar el efecto inhibitorio de los barorreceptores cardíacos.¹⁰

De acuerdo a la HN la IC progresa, debido a que sistemas endógenos neurohormonales son activados por el daño inicial al corazón que ejerce un efecto deletéreo sobre la circulación. Tal efecto puede ocurrir ya sea porque la activación neurohormonal agrava las anormalidades hemodinámicas, o bien, porque esta activación ejerce un efecto tóxico directo sobre el miocardio.¹¹

El primer estudio que comprobó la HN, fue el Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, (CONSENSUS),¹² seguido por otros que confirmaron el efecto favorable sobre la mortalidad al bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, destacando entre ellos el Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)¹³ y el Veterans Affairs Heart Failure Trial (V-HeFT II).¹⁴ En este último estudio, se tuvo la oportunidad de comparar los dos regímenes de tratamiento que habían mostrado mayores beneficios, tanto en sintomatología como en mortalidad; enalapril vs hidralazina-isosorbide. La primera droga con efectos vasodilatador y neurohormonal y las segundas con beneficio hemodinámico pero sin efecto favorable neurohormonal, oportunidad única que se tuvo para evaluar las hipótesis neurohormonal y hemodinámica. Los efectos hemodinámicos se vieron claramente favorecidos con la combinación hidralazina-isosorbide, incrementándose la fracción de expulsión debido a la vasodilatación y al aumento en la contractilidad, la cual aumentó con hidralazina. En contraste enalapril disminuyó la contractilidad, pero fue el único en disminuir los niveles de norepinefrina plasmáticos al bloquear el sistema renina-angiotensina. Después de 2 años de seguimiento, la mortalidad fue significativamente menor en aquellos que recibieron enalapril, siendo esta diferencia mayor en pacientes con un mayor grado de activación neurohormonal. Ambas observaciones dieron fuerte soporte a la hipótesis neurohormonal.

El bloqueo de angiotensina II conlleva a menor remodelación ventricular y vascular, disminuye la síntesis de colágena, favorece y mejora la función endotelial aumentando la producción de óxido nítrico y disminuye la vasoconstricción periférica. Es por esto que en la actualidad, se considera como tratamiento de primera línea el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona para el manejo de pacientes con IC.¹⁵

Otra evidencia adicional a favor de la HN, la dieron estudios clínicos con drogas que bloqueaban la actividad del sistema nervioso simpático. Los betabloqueadores que por muchos años se les consideró contraindicados en pacientes con IC, en varios estudios han demostrado que pueden mejorar los síntomas e incluso mejorar la función ventricular en pacientes con miocardiopatía dilatada y reducir la mortalidad en enfermos con disfunción ventricular secundaria cardiopatía isquémica. Al igual que con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina o antagonistas de la aldosterona, el efecto benéfico de los betabloqueadores, se encuentra relacionado con la disminución en los niveles de norepinefrina circulante y la inhibición del propio sistema renina-angiotensina, al bloquear la actividad simpática.¹⁶

Finalmente, hace 20 años el Dr. Burnett, publica en la revista Science,¹⁷ que existe un grupo de péptidos natriuréticos que son liberados en el corazón como respuesta al estiramiento de miocitos, situación presente en pacientes con IC. El péptido atrial natriurético (PAN) es un 28-amino-ácido que normalmente es sintetizado en la aurícula, en menor cantidad en el ventrículo y éste es liberado a la circulación durante la distensión auricular. En pacientes con IC, las concentraciones del PAN aumentan a medida que la presión auricular aumenta. El péptido cerebral o péptido natriurético tipo-B (PNB), es un péptido 32-amino-ácido que es sintetizado primariamente en los ventrículos y su liberación a la circulación se encuentra también aumentada en pacientes con IC. El PAN ejerce sus efectos primarios en el riñón a nivel del glomérulo y el túbulo colector. En el glomérulo causa vasoconstricción arteriolar eferente y vasodilatación arteriolar aferente, por lo tanto aumenta la filtración glomerular. En los túbulos colectores disminuye la reabsorción de sodio aumentando su excreción. El PAN también inhibe la secreción de renina y aldosterona. Los efectos del PNB sobre el riñón y la actividad de renina plasmática, así como las concentraciones de aldosterona plasmática, parecen ser muy similares al PAN. Estos péptidos promueven diuresis, natriuresis, suprimen la activación neurohormonal, (al inhibir la actividad de renina plasmática), en los miocitos disminuyen la hipertrofia, la hiperplasia en los fibroblastos, producen vasodilatación en arterias periféricas y coronarias y mejoran la función endotelial.¹⁸

Existe la controversia de que pacientes con IC son resistentes a los efectos natriuréticos administrados exógenamente, (down-regulation de receptores péptido natriuréticos renales), sin embargo un argumento en contra la existencia de resistencia es el hallazgo de una correlación lineal entre las concentraciones del PAN y la excreción urinaria de monofosfato cíclico de guanosina, el mensajero secundario de la hormona. Finalmente, la mejor correlación de la respuesta natriurética de la infusión del péptido natriurético en pacientes con IC, es la liberación de sodio en el túbulo distal.

En pacientes con IC temprana, el aumento en la secreción del PAN y del PNB, pueden atenuar o retardar la vasoconstricción arterial renal y sistémica, con un aumento en la precarga cardíaca y en retención renal de sodio. Por ejemplo en animales con IC, la administración de anticuerpos o antagonistas de los receptores del PAN, disminuye el flujo sanguíneo renal, aumenta la presión auricular derecha, la actividad de la renina plasmática y la retención de sodio, lo que en consecuencia empeora la disfunción diastólica al alterar la relajación miocárdica. La infusión de PNB sintético en pa-

cientes con IC disminuye la presión capilar pulmonar, las resistencias vasculares sistémicas y aumenta el gasto cardíaco.¹⁹ A pesar de lo descrito, dos análisis por Sackner-Bernstein et al han publicado la posibilidad que el PNB administrado en forma exógena puede estar asociado con el desarrollo de insuficiencia renal y mayor mortalidad.^{20,21}

A raíz de lo publicado por Sackner-Bernstein, se ha integrado un panel de expertos liderados por el Dr. Eugene Braunwald, para investigar estas observaciones, por lo pronto el panel hace las siguientes importantes recomendaciones: 1) el uso de neseritide (PNB), debe estar limitado a pacientes quienes están hospitalizados con IC aguda descompensada, 2) neseritide no debe ser utilizado en pacientes externos para uso repetitivo con la intención de mejorar la función renal o mejorar la diuresis. Las dudas acerca del empleo de neseritide para el tratamiento de la IC crónica, permanecen ser clarificadas en espera de los resultados del estudio FUSION II.

Se podría concluir: "el tratamiento de la falla cardíaca, ha tenido diversas formas de abordarse y que van de acuerdo con los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la misma".

Referencias

1. Guidelines Sub-Committee: *1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting*. J Hypertens 1993; 11: 905-918.
2. VELAZQUEZ MO, ROSAS PM, LARA EA, PASTELIN G. ENSA 2000, Attie F, Conyer T: *Prevalencia e interrelación de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles y Factores de Riesgo Cardiovascular en México*. Arch Cardiol Mex 2003; 73: 62-77.
3. ROSAS PM, LARA EA, PASTELIN G, VELAZQUEZ MO, MARTINEZ REDING J, MENDEZ OA, ET AL: *Re-encuesta Nacional de Hipertensión Arterial (RENAHTA): Consolidación Mexicana de los Factores de Riesgo Cardiovascular. Cohorte Nacional de Seguimiento*. Arch Cardiol Mex 2005; 75: 96-111.
4. LENFANT C: *Reflections of hypertension control rates*. Arch Intern Med 2002; 162: 131-132.
5. PACKER M: *The Neurohormonal Hypothesis: A Theory to Explain the Mechanism of Disease Progression in Heart Failure*. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 248-254.
6. FINK LI, WILSON JR, FERRARO N: *Exercise ventilation and pulmonary wedge pressure in chronic stable congestive heart failure*. Am J Cardiol 1986; 57: 249-253.
7. COHN JN: *Vasodilator therapy for heart failure: the influence of impedance on left ventricular performance*. Circulation 1973; 48: 5-8.
8. COHN JN, ARCHIBALD DG, ZIESCHE S, FRANCIOSA JA, HARSTON WE, TRISTANI FE, ET AL: *Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study*. N Engl J Med 1986; 314: 1547-1552.
9. PACKER M, CARVER JR, RODEHEFFER RJ: *Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure*. N Engl J Med 1991; 325: 1468-1475.
10. PACKER M, GHEORGHIADE M, YOUNG JB: *Randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal study of digoxin in patients with chronic heart failure treated with converting-enzyme inhibitors*. J Am Coll Cardiol 1992; 19 (suppl A): 260 A.
11. SCHRIER R, ABRAHAM W: *Hormones and Hemodynamics in Heart Failure*. N Engl J Med 1999; 341: 577-585.
12. The CONSENSUS trial Study Group. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*. N Eng J Med 1987; 316: 1429-1435.

13. The SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure*. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
14. Cohn JN, Jhonson G, Ziesche S: *A comparison of enalapril with hydralazina-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure*. N Engl J Med 1991; 325: 303-310.
15. HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH: *ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult*. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1116-1143.
16. SCHWARTZ BM, SACKNER-BERNSTEIN J: *Which patients with chronic heart failure are most likely to show hemodynamic and functional improvement following beta-blockade?* J Am Coll Cardiol 1992; 19(suppl A): 341 A.
17. BURNETT JC, KAO PC, HU DC, HESER DW, HEUBLEIN D, GRANGER JP, ET AL: *Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human*. Science 1986; 231: 1145-1147.
18. WEI CM, HEUBLEIN DM, PERRELLA MA, LERMAN A, RODEHEFFER RJ, BURNETT JC: *Natriuretic peptide system in human heart failure*. Circulation 1993; 88: 1004-1009. J Hypertens 1999; 17(suppl 1): S37-S43.
19. ABRAHAM WT, LOWES BD, FERGUSON DA: *Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure*. J Card Fail 1998; 4: 37-44.
20. SAKNER-BERNSTEIN JD, SKOPICKI HA, AARONSON KD: *Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure*. Circulation 2005; 111: 1487-1491.
21. SAKNER-BERNSTEIN JD, KOWALSKI M, FOX M, AARONSON K: *Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure pooled analysis of randomized controlled trials*. JAMA 2005; 293: 1900-1905.