REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 47. 2018
Insuficiencia Cardíaca
Suplemento 1

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en
- **Free Medical Journals**
- **IMBIOMED**
- **Latindex**
- **Lilacs**
- **Periódica UNAM**
- **Scopus**



La Revista de la Federación Argentina de Cardiología, adhiere a los principios éticos del Grupo Heart.

¿Por qué el paciente hipertenso desarrolla insuficiencia cardíaca?
Irene L. Ennis, Alejandra M. Yeves

Insuficiencia cardíaca aguda: ¿Cuál es el rol del monitoreo hemodinámico invasivo?
Lilia Lobo Márquez

El bloqueo del receptor mineralocorticoide en insuficiencia cardíaca
Daniel Piskorz

1 TOMA DIARIA

OLDRÉN

EPLERENONA



Cuando la selectividad marca la diferencia

50% PAMI DESCUENTO

Recetario Solidario

OLDRÉN 25 Comprimidos x 30
OLDRÉN 50 Comprimidos x 15 y x 30

crd Línea Cardio Metabólica Roemmers

ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Vol. 47. 2018
Insuficiencia Caríaca
Suplemento 1

Autoridades de la Revista

Editor Jefe
- Héctor Luciardi *(2010-a la fecha)*
  UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Editor del Suplemento
- Daniel Piskorz
  Sanatorio Británico de Rosario

Editores Asociados
- Daniel Piskorz
  Sanatorio Británico de Rosario
- Luis Guzmán
  UNC-Universidad Nacional de Córdoba
- Armando Pacher
  UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Editores Consultores
- Gianni Tognoni
  Instituto Mario Negri de Milán. Italia
- Juan Badimón
  Mount Sinai de Nueva York. USA

Comité Editorial Nacional

Luis Aguinaga
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Raúl Altman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Carlos Becker
UNL-Universidad Nacional del Litoral

Juan Beloscar
UNR-Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe

Mario Bendersky
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

Sofía Berman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Julio Bono
Sanatorio Allende. Córdoba

Edmundo Cabrera Fisher
CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires

Eduardo Conci
Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba

Daniel Corsiglia
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

Carlos Cuneo
Instituto de Prevención Cardiovascular. Salta

Sergio Chaín
Centro Radiológico Méndez Collado. Tucumán

Fernando de la Serna
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Rafael Díaz
ECLA-Estudios Clínicos de LatinoAmérica

Adrián D'Ovidio
UCC-Universidad Católica de Cuyo

Eduardo Escudero
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

Fernando Faccio
UNL-Universidad Nacional del Litoral

Eduardo Farías
UNN-Universidad Nacional del Nordeste

Gabriela Feldman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Francisco Femenia
Hospital Español. Mendoza

Arturo Fernández Murga
Isntituto de Cardiología. Tucumán

Jorge Garguichevich
Sanatorio Los Arroyos. Rosario

Lilia Lobo Márquez
Isntituto de Cardiología. Tucumán

Roberto Lombardo
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Hugo Londero
Sanatorio Allende. Córdoba

Ricardo López Santi
Hospital Italiano de La Plata

Alberto Lorenzatti
Instituto Médico DAMIC. Córdoba

Stella Macín
UNN-Universidad Nacional del Nordeste

Felipe Martínez
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

José Milei
UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires

Juan Muntaner
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Marcelo Orias
Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra. Córdoba

Raúl Bevacqua
UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires

Raúl Ortego
UNM- Universidad Nacional de Mendoza

Jorge Pasca
UBA-Universidad de Buenos Aires

Eduardo Perna
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

Sergio V. Perrone
UCA-Universidad Católica Argentina

Ricardo Pichel
UF-Universidad Favaloro. Buenos Aires

Domingo Pozzer
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

Aldo Prado
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Hugo Ramos
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

José Luis Ramos
Hospital Italiano. Rosario

Alberto Robredo
Hospital Público Materno Infantil. Salta

Ricardo Ronderos
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

José Sala
Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba

Alberto Sampaolesi
UCC-Universidad Católica de Córdoba

Felipe Somoza
Hospital Materno Neonatal. Córdoba

Walter Stoerman
CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad

Miguel Tibaldi
UCC- Universidad Católica de Córdoba

Jorge Vilariño
USAL-Universidad del Salvador. Buenos Aires

Comité de Honor

Raúl Breglia *(Córdoba)*
Luis de la Fuente *(Buenos Aires)*
Sergio Hauad *(Tucumán)*
Juan Carlos Linares Casas *(Rosario)*
Emilio Kuschnir *(Córdoba)*
Adolfo Poliche *(Tucumán)*

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Vol. 47. 2018
Insuficiencia Caríaca
Suplemento 2

Comité Editorial Internacional

Juan Badimon
Mount Sinai Hospital. New York, USA
Josep Brugada
Hospital Clinic. Barcelona, España
Alain Carpentier
Free University of Brussels, ULB Belgium
Juan Chachques
Pompidou Hospital, University of Paris
Descartes, France
Costantino Costantini
Fundación Costantino Costantini Curitiba, Brasil
Adolfo De Bold
Universidad de Ottawa. Ontario, Canadá
Alejandro De La Sierra
University of Barcelona, España
Marcelo Di Carli
Harvard Medical School, Boston, MA, USA
Valentín Fuster
School of Medicine at Mount Sinai New York, USA
Mario García
Montefiore Medical Center-Albert Einstein College of Medicine, NYC, USA
Carlos García Guevara
Cardiocentro Pediátrico "William Soler", La Habana, Cuba
Mario González
Milton S. Hershey Medical Center Penn State Health, USA
Vicente Lahera
Universitat Autònoma de Barcelona, España
Robert Lang
University of Chicago hospital. Chicago, USA
Carlos Martínez Sánchez
Instituto Nacional de Cardiología, México
Alberto Morganti
University of Milan, Italia
Natesa Pandian
Tufts Medical Center - Boston, USA
Andrés Pérez Riera
Fund. do ABC Fac. de Medicina, São Paulo, Brasil
Julio Sandoval Zárate
Instituto Nacional de Cardiología, México
Julia Segura
Hospital 12 de Octubre, Madrid, España
Gianni Tognoni
Instituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italia
Héctor Ventura
University of Queensland New Orleans, USA
Raúl Weiss
Ohio State University, USA

Autoridades Mesa Directiva 2018

Presidente
Adrián H. D'Ovidio
Vicepresidente 1°
Jorge Camilletti
Vicepresidente 2°
Alberto Lorenzatti

Secretario
Gustavo Alcalá
Pro-Secretario
Juan Erriest

Tesorero
Gustavo Beder Farez
Pro-Tesorero
Diego Martínez Demaría

Vocales
Dr. Fausto Cerruti
Dr. Sergio Giménez
Dra. Moira Alvarez
Dr. Cristian Nuñez
Dr. Nicolás Renna

Sumario / *Contents*

5-9 ¿Por qué el paciente hipertenso desarrolla insuficiencia cardíaca?
Palabras clave: Hipertensión. Hipertrofia cardíaca. Insuficiencia cardíaca. NHE-1. Entrenamiento físico.
Why the hypertensive patient develops heart failure?
Keywords: Hypertension. Cardiac hypertrophy. Heart failure. NHE-1. Physical training.
Irene L. Ennis, Alejandra M. Yeves

10-14 Insuficiencia cardíaca aguda: ¿Cuál es el rol del monitoreo hemodinámico invasivo?
Palabras clave: Insuficiencia cardiaca aguda. Monitoreo hemodinámico invasivo. Catéter de Swan Ganz.
Acute heart failure: What is the role of invasive hemodynamic monitoring?
Keywords: Acute heart failure. Invasive hemodynamic monitoring. Swan Ganz Catheter.
Lilia Lobo Márquez

15-18 El bloqueo del receptor mineralocorticoide en insuficiencia cardíaca
Palabras clave: Receptor mineralocorticoide. Aldosterona. Insuficiencia cardíaca. Antagonistas de aldosterona.
Mineralocorticoid receptor blockade in heart failure
Keywords: Mineralocorticoid receptor. Aldosterone. Heart failure. Aldosterone antagonism.
Daniel Piskorz

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA
Propiedad intelectual N° 157282. **Gerencia Editorial:** *Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com.* **Editorial FAC:** *edifac@fac.org.ar* / **Editor:** *hectorlucasluciardi@gmail.com* / **www.revistafac.org.ar. Comercialización:** *Raúl J. Bevacqua.* **Diseño:** *Mali Bernachea.* **Tirada de esta edición:** *5.000 ejemplares.* *Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.*

Artículo de Revisión

¿Por qué el paciente hipertenso desarrolla insuficiencia cardíaca?

Why the hypertensive patient develops heart failure?

Irene L. Ennis[1], Alejandra M. Yeves[2]

Centro de Investigaciones Cardiovasculares "Dr. Horacio E. Cingolani". Facultad de Ciencias Médicas. UNLP-CONICET, La Plata, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de mayo de 2018
Aceptado el 20 de junio de 2018

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Hipertensión. Hipertrofia cardíaca. Insuficiencia cardíaca. NHE-1. Entrenamiento físico.

RESUMEN

La hipertensión arterial implica una situación de sobrecarga hemodinámica para el miocardio. El corazón responde aumentando su masa y dando lugar al desarrollo de hipertrofia cardíaca patológica. Ésta es una entidad que se caracteriza por aumento de la fibrosis intersticial, disminución de la densidad vascular, aumento de la apoptosis, re expresión del patrón génico fetal y deterioro de la contractilidad. Este remodelado estructural irreversible conlleva un aumento del riego cardiovascular, evolucionando muy frecuentemente hacia la insuficiencia cardíaca y muerte. Numerosas evidencias sustentan el papel protagónico en la fisiopatología de la hipertrofia cardíaca hipertensiva del intercambiador Na+/H+ cardíaco (NHE-1). El estiramiento miocárdico que resulta de la carga hemodinámica impuesta por la hipertensión arterial induce la hiperactividad del NHE-1 por un mecanismo autócrino/parácrino que involucra al sistema renina-angiotensina-aldosterona, entre otros actores. La consecuencia de la mayor actividad del NHE-1 es el aumento de la concentración intracelular de sodio y calcio y la activación de la vía prohipertrófica patológica calcineurina/NFAT. Evidencias recientes sustentan que el entrenamiento físico sostenido y el aumento de su principal efector humoral, el factor de crecimiento similar a insulina 1, son capaces de evitar la hiperactividad del NHE-1 permitiendo el desarrollo del remodelado miocárdico fisiológico con mejoría de la función contráctil.

Keywords:
Hypertension. Cardiac hypertrophy. Heart failure. NHE-1. Physical training.

Why the hypertensive patient develops heart failure?.

ABSTRACT

High blood pressure increases the hemodynamic load to the heart inducing the development of pathological cardiac hypertrophy. This entity is characterized by myocardial fibrosis, decreased myocardial vascular density, increased apoptosis, re-expression of fetal genes and cardiac dysfunction. It implies higher cardiovascular risk usually evolving to heart failure and cardiac death. Great amount of evidence supports that a key role of the cardiac Na+/H+ exchanger (NHE-1) in the pathophysiology of pathologic of hypertensive cardiac hypertrophy. Myocardial stretch due to hypertension triggers an autocrine/paracrine signaling cascade involving the renin-angiotensin-aldosterone system that stimulates NHE-1 activity increasing intrecellular sodium and calcium. This favors calcineurin/NFAT activity and pathologic remodeling of the heart. Interestingly, it was recently proposed that training and insulin like growth factor 1 prevent NHE-1 hyperactivity allowing physiological remodeling in response to hemodynamic overload.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo que puede reconocer distintas etiologías, entre ellas la hipertensión arterial ocupa definitivamente un lugar en el podio. Típicamente se caracteriza por disfunción ventricular izquierda progresiva y deterioro hemodinámico. El corazón insuficiente es incapaz de mantener el gasto cardíaco adecuado para satisfacer los requerimientos metabólicos del organismo, o lo logra sólo a expensas de la activación neurohumoral.

Se trata de una pandemia que afecta a más de 26 millones de personas en la actualidad [1]. A pesar de los avances logrados en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, se estima que la prevalencia de IC,

Autor para correspondencia: **Dra. Irene Lucía Ennis.** Centro de Investigaciones Cardiovasculares. Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. Calle 60 y 120, 1900, La Plata. Argentina. Fax/Phone: 54-221-483-4833, Argentina. *e-mail:* iennis@med.unlp.edu.ar

su mortalidad y los altos costos en salud que ocasiona seguirán aumentando, en parte debido al envejecimiento de la población mundial.

En el caso puntual de los pacientes hipertensos la IC generalmente se instala en un corazón que ha desarrollado previamente hipertrofia cardíaca (HC). La HC es el aumento de la masa miocárdica que ocurre como respuesta a situaciones de sobrecarga hemodinámica. Si el corazón se adapta a esta sobrecarga, como ocurre en el ejercicio físico regular o durante el embarazo, se desarrolla HC fisiológica. En cambio, cuando el remodelado cardíaco ocurre en el marco de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial, se desarrolla HC patológica. Esta última, en amplio contraste con la primera, constituye un factor de riego independiente de morbimortalidad, evolucionando a menudo hacia la IC y muerte [2,3]. Aquí reside el punto crítico de esta revisión. ¿Cuál es el motivo por el que ante situaciones de sobrecarga hemodinámica el corazón puede responder de forma adaptativa (HC fisiológica) o maladaptativa (HC patológica), definiendo evoluciones diametralmente opuestas para los individuos?

En los próximos párrafos discutiremos algunos conocimientos recientes sobre los eventos subcelulares que contribuyen a responder el interrogante planteado. En este contexto, el intercambiador Na+/H+ cardíaco (NHE-1), una proteína integral de la membrana de los miocitos involucrada en el mantenimiento del pH intracelular, juega un papel protagónico. El NHE-1 parecería ser el interruptor de encendido/apagado de las vías de señalización intracelular que inclinan la balanza hacia el desarrollo de HC patológica [4,5]. De ser así, se convierte en un blanco terapéutico privilegiado, abriendo el camino hacia el diseño de nuevas estrategias destinadas no sólo a disminuir la prevalencia de HC patológica sino también, a inducir su reemplazo por HC fisiológica, lo que resultaría en un beneficio aún mayor.

HIPERTROFIA CARDIACA (HC).

La HC, tal como ya lo mencionáramos, se define como un aumento de la masa miocárdica que excede al crecimiento embrionario y postnatal normal del corazón. Si bien existen ciertas cardiomiopatías hipertróficas familiares como consecuencia de mutaciones genéticas, es mucho más frecuente la hipertrofia cardíaca reactiva, provocada por sobrecarga hemodinámica. A este último grupo pertenece la HC inducida por hipertensión arterial, objeto de revisión en este trabajo.

El corazón está formado por cardiomiocitos (células musculares estriadas) y otros tipos celulares que incluyen principalmente fibroblastos, células musculares lisas vasculares y células endoteliales, rodeadas de matriz extracelular. Aunque los cardiomiocitos sólo representan aproximadamente un tercio del número total de células, constituyen el 70-80% de la masa. El crecimiento postnatal normal del corazón así como el que tiene lugar durante el desarrollo de HC, ocurre fundamentalmente a expensas del aumento del tamaño de los cardiomiocitos. Al respecto, continúa siendo controvertida la capacidad mitogénica del músculo cardíaco. Existen evidencias que sustentan la presencia en el corazón adulto de células madre/progenitoras capaces de generar nuevos miocitos que cumplirían una función de autorrenovación permanente [6]. Por otro lado, recientemente ha sido publicado un artículo en el que se propone que los propios cardiomiocitos pueden entrar en división celular [7]. Sin embargo, la magnitud y el peso relativo de estos procesos en el desarrollo de HC no han sido fehacientemente determinados y parecerían ser muy escasos.

Tipos de hipertrofia cardiaca: patológica vs fisiológica.

Como ya hemos dicho, la HC puede clasificarse en fisiológica o patológica. La HC fisiológica se observa en individuos que cumplen rutinas de entrenamiento aeróbico intenso ("corazón del atleta") o durante el embarazo. La HC patológica tiene lugar en el marco de distintas enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo la hipertensión arterial, algunas valvulopatías o el post infarto agudo de miocardio, entre las más frecuentes. Si bien ambas formas de HC en etapas tempranas de su desarrollo parecen compartir un mismo fenotipo, son numerosas y categóricas las evidencias que indican que se trata de entidades diferentes. El estímulo para el desarrollo de HC en ambos casos parece ser el estiramiento del miocardio que es percibido por las células cardíacas de un modo aún no completamente esclarecido. Los cardiomiocitos tendrían un mecanismo mecanosensor intrínseco en el que las integrinas, canales iónicos activados por estiramiento y el NHE-1 serían posibles nexos entre la matriz extracelular, el citoesqueleto y las vías de señalización intracelular prohipertróficas. Las razones por las que ante un mismo estímulo (estiramiento del miocardio) en un caso se desarrolla una respuesta adaptativa que preserva o mejora la función cardíaca (HC fisiológica) y en el otro un proceso que conlleva morbimortalidad (HC patológica) aún no han sido dilucidadas.

La HC fisiológica se caracteriza por el aumento reversible de la masa cardíaca a expensas del crecimiento de los cardiomiocitos con aumento proporcional del resto de los elementos estructurales del miocardio. En contraste, en la HC patológica el crecimiento de los cardiomiocitos se acompaña de un aumento del depósito de colágeno en la matriz extracelular produciendo fibrosis intersticial; mayor incidencia de muerte celular; disminución de la densidad capilar y reprogramación de la expresión génica con inducción de genes fetales. En cuanto al metabolismo celular, en la HC patológica el miocardio deja de utilizar como principal sustrato energético a los ácidos grasos y aumenta su dependencia del metabolismo glucolítico[8], mientras que ha sido descripto que la sobreexpresión miocárdica de una forma constitutivamente activa de la quinasa PI3K (uno de los principales mediadores intracelulares de la HC fisiológica) aumenta la capacidad mitocondrial de oxidación de ácidos grasos [9]. Por último, en la HC patológica, pero no en la fisiológica, existe un aumento del estrés oxidativo producido

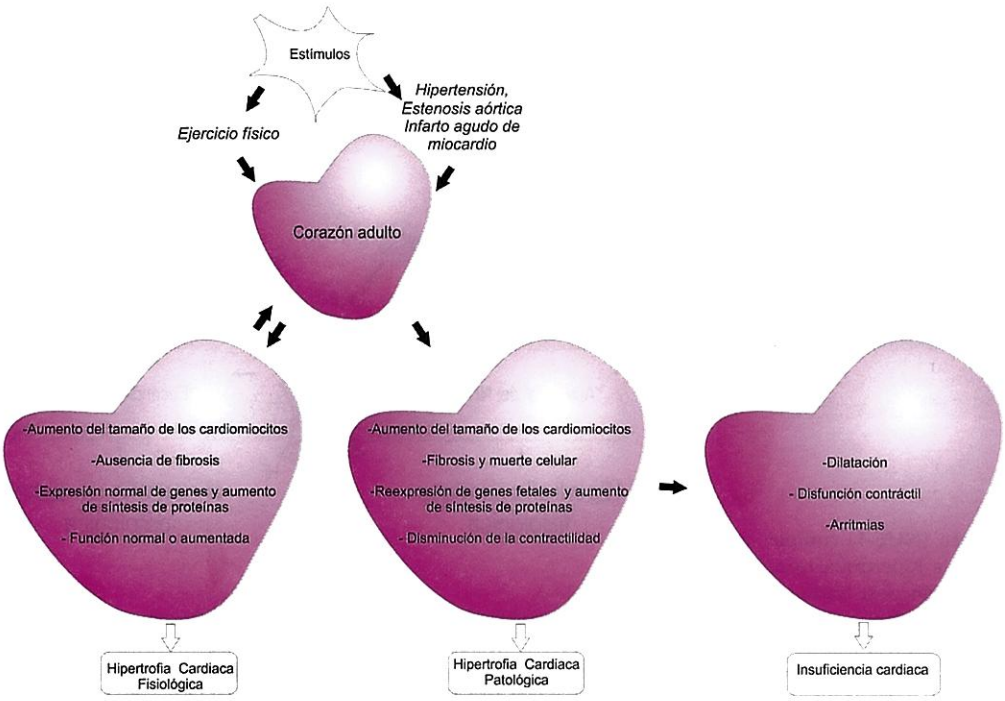


FIGURA 1.
La hipertrofia cardíaca fisiológica es una respuesta adaptativa a la sobrecarga hemodinámica provocada por en el entrenamiento físico intenso y el embarazo. Es reversible y se caracteriza preservar o aun mejorar la contractilidad. En cambio, la hipertrofia cardíaca patológica se desarrolla en el marco de una enfermedad cardiovascular como la hipertensión arterial, favoreciendo el desarrollo de insuficiencia cardíaca y muerte.

por el desequilibrio entre los mecanismos de producción y eliminación de especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) que juega un rol clave en la progresión hacia la IC [10]. En este sentido, nosotros hemos demostrado que el miocardio hipertrófico de las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) presenta mayor daño oxidativo que el miocardio no hipertrófico de ratas normotensas[11]. En la *Figura 1* se resumen las diferencias estructurales y funcionales que caracterizan a la HC fisiológica y patológica.

El aumento de la masa cardíaca contráctil podría interpretarse "a priori", en todos los casos, como una respuesta beneficiosa del miocardio frente a la mayor carga hemodinámica. De acuerdo a lo enunciado por la Ley de Laplace (Tensión: Presión x Radio/2 x Espesor) al aumentar el espesor de la pared ventricular, se favorecería la normalización del estrés al que está sometido el ventrículo ante una sobrecarga hemodinámica permitiendo una mejor función contráctil. Por ello, no caben dudas de que un aumento de la masa contráctil que mantenga las características del músculo normal sería deseable en el paciente con hipertensión arterial. Sin embargo, existen numerosas evidencias que sustentan que la HC patológica no es ventajosa para la compensación funcional a pesar de prevenir o atenuar el aumento del estrés parietal. La inhibición de su desarrollo en distintas condiciones experimentales, así como la inducción de su regresión mediante el tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos, no perjudican la función contráctil y por el contrario se ha demostrado que reducen el riesgo cardiovascular independientemente del tratamiento por el que se logre [12-15]. La causa de este efecto contradictorio de la HC hipertensiva parece residir en las alteraciones estructurales y ultraestructurales ya mencionadas que caracterizan a la HC patológica. Por ello, quizás lo más oportuno ante situaciones patológicas de sobrecarga hemodinámica, como lo es la hipertensión arterial, sería no impedir el desarrollo de HC, sino generar intervenciones que favorezcan el fenotipo de HC fisiológica y repriman el patológico. De esta forma permitiríamos al corazón situarse en mejores condiciones para afrontar con éxito el aumento del trabajo cardíaco. En este sentido, existen evidencias que nos permiten postular que el entrenamiento aeróbico crónico constituye una buena maniobra para conseguirlo [16,17]. Por otro lado, el conocimiento cada vez más detallado de los eslabones moleculares que favorecen la respuesta adaptativa al ejercicio sostenido en el miocardio patológico permitirá, posiblemente, diseñar también nuevas estrategias farmacológicas destinadas a evitar las consecuencias de la HC patológica. En relación a lo expuesto anteriormente, no resulta tan irreal pensar en una "píldora" que remede los efectos del entrenamiento y pueda sumarse en no tan largo plazo al esquema terapéutico de los pacientes con hipertensión arterial e HC patológica.

Bases moleculares de la hipertrofia cardiaca.

En relación a los mecanismos celulares y moleculares, las evidencias indican que la HC es el resultado del balance de la activación de señales disparadas por el estiramiento miocárdico y la activación neurohumoral [18 19]. Sin embargo, la predominancia de ciertas vías de señalización determina el desarrollo de un tipo u otro de HC. Mientras que en la HC patológica predominan los niveles crónicos aumentados de angiotensina II (Ang II), endotelina 1 (ET-1) y catecolaminas, en la HC fisiológica son importantes los aumentos del factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) y la apelina, entre otros [18, 20-22].

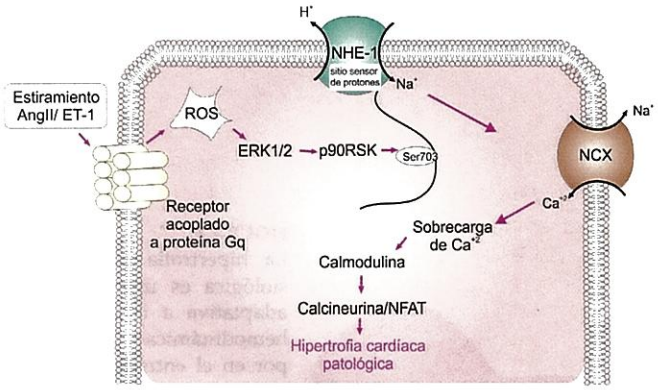


FIGURA 2.
El intercambiador Na+/H+ cardíaco (NHE-1) cumple un papel protagónico en la fisiopatología de la hipertrofia cardíaca hipertensiva. Se activa por una modificación post traduccional de su porción citoplasmática regulatoria (fosforilación del residuo serina 703) disparada por el estiramiento del miocardio. Su hiperactividad conduce al aumento secuencial de las concentraciones intracelulares de sodio y de calcio y la consecuente activación de la vía prohipertrófica patológica de la calcineurina/NFAT, lo que culmina con el desarrollo de hipertrofia cardíaca patológica.

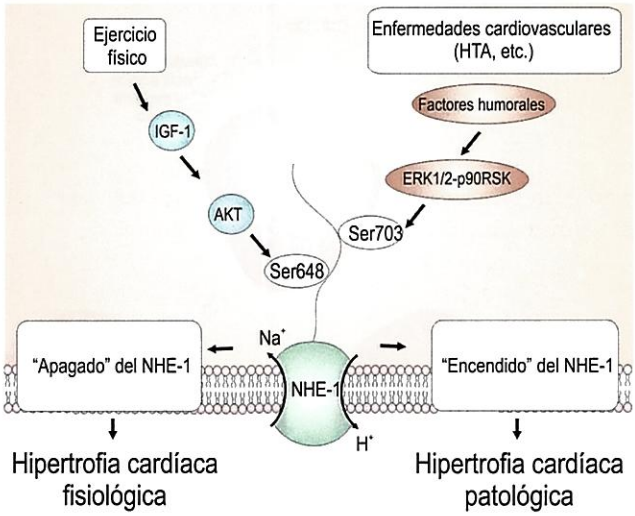


FIGURA 3.
El intercambiador Na+/H+ cardíaco (NHE-1) actuaría como interruptor o "tecla" de encendido o apagado de la HC patológica frente a situaciones de sobrecarga hemodinámica. El entrenamiento físico sostenido a través del aumento del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) es capaz de evitar la hiperactividad del NHE-1 a través de una fosforilación inhibitoria en el residuo serina 648 de la cola citosólica del intercambiador, inclinando la señalización intracelular hacia el remodelado fisiológico del miocardio.

NHE-1 E HIPERTROFIA CARDIACA PATOLÓGICA.

El NHE-1 es una proteína integral de la membrana de los cardiomiocitos, que consta de un dominio de transporte para el sodio y los protones, un sitio alostérico de sensado de protones y un dominio o "cola" citoplasmática regulatoria, con múltiples sitios sensibles a modificaciones postraduccionales [23] *(Figura 2)*. Entre ellas, la fosforilación de residuos específicos del dominio regulatorio induce la hiperactividad del NHE-1 posiblemente por un cambio conformacional que "acerca" la cola citoplasmática al sitio alostérico aumentando su afinidad por los protones [23].

Trabajos de nuestro grupo de investigación realizados durante las últimas dos décadas han contribuido a esclarecer el mecanismo molecular disparado por el estiramiento miocárdico (sobrecarga hemodinámica) que lleva al desarrollo de HC. Cuando el miocardio es sometido a estrés biomecánico tiene lugar una cascada de eventos autocrinos/paracrinos que comprenden la liberación de Ang II y ET-1, transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, activación del receptor de mineralocorticoides, producción de ROS y activación de las quinasas ERK1/2 y p90RSK [24]. Estas quinasas redox sensibles fosforilan el residuo serina 703 de la cola citoplasmática del NHE-1 e inducen su hiperactividad. La hiperactividad del NHE-1 provoca una sobrecarga de sodio que a su vez modifica la actividad de otro intercambiador de membrana, el intercambiador Na+/Ca2+ (NCX), provocando el aumento del calcio intracelular. Este último sería uno de los principales responsables de la activación de señales moleculares, fundamentalmente la fosfatasa calcineurina, que estimulan la transcripción génica y el desarrollo específicamente de HC patológica *(Figura 2)* [19]. La calcineurina induce la transcripción génica al desfosforilar una familia de factores de transcripción denominada NFAT. Tanto su rol protagónico en el desarrollo de HC patológica, como su no participación en la HC fisiológica han sido ampliamente demostradas en numerosos modelos experimentales [25]. En el caso particular de la HC hipertensiva, hemos demostrado que la activación de la calcineurina depende del aumento de las concentraciones de calcio intracelular que ocurre, al menos parcialmente, como consecuencia del aumento del sodio intracelular provocado por la hiperactividad del NHE-1 inducida por el estiramiento del miocardio [12].

El protagonismo de la hiperactividad del NHE-1 en la fisiopatología de la HC patológica ha sido ampliamente demostrado no solo en numerosos modelos experimentales, sino también en biopsias miocárdicas de pacientes con IC [26]. Más aun, la sobrexpresión génica de una forma constitutivamente activa del NHE-1 a nivel cardíaco fue demostrada como suficiente para inducir el desarrollo de HC patológica [27]. Por otro lado, la inhibición del NHE-1 por distintos métodos induce la regresión e impide el desarrollo de HC patológica aun en modelos experimentales en los que persiste la sobrecarga hemodinámica [12, 28]. Lamentablemente, a pesar de los resultados alentadores del uso de inhibidores farmacológicos del NHE-1 en estudios preclínicos, los ensayos clínicos realizados hasta el momento no han corroborado de forma concluyente dichos resultados[29,30,31]. Las

especulaciones respecto a la causa de estas discrepancias involucran diferencias en el régimen de administración, dosis y duración de la acción de las drogas, entre otras [32]. Es posible también que la magnitud de la inhibición NHE-1 sea un factor a considerar. La inhibición farmacológica podría estar interfiriendo con la actividad basal del intercambiador, imprescindible para una correcta homeostasis del pH intracelular, limitando sus potenciales beneficios.

Un enfoque más racional, basado en las evidencias existentes, sería evitar exclusivamente la hiperactividad del intercambiador (provocada por la fosforilación de su dominio regulatorio inducida por el estiramiento del miocardio) y por ende la sobrecarga intracelular de sodio y de calcio, sin interferir en su actividad basal. Al respecto, en nuestro grupo hemos demostrado que el sildenafil, inhibidor de la fosfodiesterasa 5A, al estimular la actividad de fosfatasas por efecto del aumento de la proteína quinasa G, evita la sobreactivación del NHE-1 por desfosforilación de su residuo serina 703 y previene el remodelado cardíaco patológico post infarto agudo de miocardio [33,34,35].

Entrenamiento, IGF-1 e hipertrofia cardíaca patológica.

En el año 2009 arribamos a un hallazgo muy interesante; demostramos en un modelo experimental que la HC patológica inducida por hipertensión arterial, podía reconvertirse en un fenotipo fisiológico de HC en respuesta a una rutina de natación [16]. Además observamos que en estos corazones la vía de señalización de calcineurina (que se encuentra rio abajo de la activación del NHE-1) estaba inhibida, sugiriendo que posiblemente no hubiese hiperactividad del intercambiador en estas condiciones. Otro hallazgo importante fue que las ratas hipertensas que fueron sometidas a la rutina de entrenamiento presentaron una mejoría en la contractilidad cardíaca evaluada por ecocardiografía aún sin descensos significativos en los valores de presión arterial.

Más recientemente demostramos que tanto el entrenamiento como su principal efector, el IGF-1, son capaces de evitar la hiperactividad del NHE-1 a pesar de la activación por el estiramiento miocárdico de las quinasas estimuladoras del intercambiador [4,17]. Esto se debe a que el entrenamiento/IGF-1 inducen la activación de la vía de las quinasas PI3K/AKT y esta última quinasa es responsable de una fosforilación inhibitoria en el aminoácido serina 648 del NHE-1 [4,17]. Evitar la hiperactividad del NHE-1, y por ende el aumento de sodio y calcio intracelular, en el contexto de sobrecarga hemodinámica/estiramiento miocárdico parece ser la clave para el desarrollo del fenotipo fisiológico de HC.

En resumen, estas evidencias posicionan al NHE-1 en un papel protagónico como interruptor de encendido o apagado de la HC patológica *(Figura 3)*. Por lo tanto, la inhibición de la hiperactividad del NHE-1 preservando su actividad basal que puede lograrse mediante ejercicio físico regular o factores que activen la vía de IGF-1/AKT representan herramientas terapéuticas potencialmente efectivas para inducir un remodelado fisiológico del corazón en situaciones de sobrecarga hemodinámica patológica.

CONCLUSIONES.

Los corazones sometidos a la sobrecarga hemodinámica representada por la hipertensión arterial, así como otras patologías cardiovasculares, desarrollan un tipo de HC maladaptativo, que habitualmente constituye el primer hito del camino hacia la IC. En este proceso la hiperactividad del NHE-1 disparada por el estiramiento del miocardio juega un papel protagónico. Provoca la sobrecarga intracelular de sodio y calcio que culminarán con la activación de la vía de la calcineurina/NFAT y transcripción de genes responsables del desarrollo de HC patológica. El entrenamiento físico regular, así como el IGF-1, constituye una herramienta útil para evitar la hiperactividad del NHE-1 permitiendo el desarrollo de HC fisiológica. El aumento de la masa miocárdica respetando las características estructurales y funcionales del miocardio sano posiciona al corazón en una situación ventajosa para hacer frente al aumento del trabajo impuesto por la sobrecarga hemodinámica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail **2014**; 1: 4-25.
2. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation **1994**; 90: 1786-93.
3. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Ann Intern Med **1986**; 105: 173-8.
4. Yeves AM, Villa-Abrille MC, Perez NG, et al. Physiological cardiac hypertrophy: critical role of AKT in the prevention of NHE-1 hyperactivity. J Mol Cell Cardiol **2014**; 76: 186-95.
5. Weeks KL, Avkiran M. Exchanging cardiac phenotype: Is AKT-mediated NHE1 inhibition a permissive switch in physiological hypertrophy? J Mol Cell Cardiol **2014**; 77: 175-7.
6. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. Proc Natl Acad Sci USA **2003**; 100: 10440-5.
7. Chen X, Wilson RM, Kubo H, et al. Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. Circ Res **2007**; 100: 536-44.
8. Abel ED, Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. Cardiovasc Res **2011**; 90: 234-42.
9. O'Neill BT, Kim J, Wende AR, et al. A conserved role for phosphatidylinositol 3-kinase but not Akt signaling in mitochondrial adaptations that accompany physiological cardiac hypertrophy. Cell Metab **2007**; 6: 294-306.
10. Munzel T, Gori T, Keaney JF, et al. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. Eur Heart J **2015**;
11. Alvarez MC, Caldiz C, Fantinelli JC, et al. Is cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats the cause or the consequence of oxidative stress? Hypertens Res **2008**; 31: 1465-76.
12. Ennis IL, Garciarena CD, Escudero EM, et al. Normalization of the calcineurin pathway underlies the regression of hypertensive hypertrophy induced by Na+/H+ exchanger-1 (NHE-1) inhibition. Can J Physiol Pharmacol **2007**; 85: 301-10.
13. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation **1998**; 97:48-54.

Bibliografía completa disponible en **www.revistafac.org.ar**

Artículo de Revisión

Insuficiencia cardíaca aguda: ¿Cuál es el rol del monitoreo hemodinámico invasivo?

Acute heart failure: What is the role of invasive hemodynamic monitoring?

Lilia Lobo Márquez

Instituto de Cardiología. Tucumán, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 29 de marzo de 2018
Aceptado el 17 de abril de 2018

www.revistafac.org.ar

La autora declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Insuficiencia cardiaca aguda.
Monitoreo hemodinámico invasivo.
Catéter de Swan Ganz.

RESUMEN

Hace más de 80 años surgió la idea de que el cateterismo de la arteria pulmonar era una estrategia factible y útil en la comprensión de la fisiología y patología cardíaca. La aplicación clínica fuera del laboratorio de hemodinamia, particularmente en el manejo de pacientes inestables y críticamente enfermos, se retrasó hasta que los catéteres de flotación con balón fueron introducidos en la práctica clínica. Como era de esperar, estos catéteres no escaparon del fenómeno del uso y abuso, que resultó en complicaciones indeseables.

Como contrapartida, debemos destacar, que esta estrategia invasiva amplió el conocimiento de la fisiopatología y hemodinámia cardíaca. Los estudios hemodinámicos al pie de la cama de pacientes críticamente enfermos, permitieron conocer la correlación entre hemodinamia, hallazgos clínicos y datos ecocardiográficos anormales; sin dudas esto significó un gran aporte para unidades coronarias y terapias intensivas..

Keywords:
Acute heart failure.
Invasive hemodynamic monitoring.
Swan Ganz Catheter.

Acute heart failure: What is the role of invasive hemodynamic monitoring?

ABSTRACT

More than 80 years ago the idea arose that pulmonary artery catheterization was a feasible and useful strategy in the understanding of cardiac physiology and pathology. Clinical applications outside the laboratory of hemodynamics, particularly in the management of unstable and critically ill patients, was delayed until balloon flotation catheters were introduced into clinical practice. As expected, these catheters did not escape the phenomenon of use and abuse, which resulted in undesirable complications.

In contrast, we must emphasize that this invasive strategy broadened the knowledge of cardiac pathophysiology and hemodynamics. The hemodynamic studies at the bed of critically ill patients allowed to know the correlation between hemodynamics, clinical findings and abnormal echocardiographic data; undoubtedly this meant a great contribution for coronary units and intensive therapies.

LA HISTORIA DEL MONITOREO HEMODINÁMICO: RECORDANDO A UN VIEJO AMIGO.

Después de investigar con cateterismo derecho los cambios hemodinámicos en gran número de pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), se introdujo en la práctica clínica el concepto de identificar diferentes subgrupos hemodinámicos (Clasificación de Forrester) y ajustar según éstos hallazgos, el manejo de terapias endovenosas (EV)[1-2-3]. Se distinguieron así, cuatro diferentes grupos teniendo como límite hemodinámico un indice cardíaco (IC) mayor o menor a 2,2 L/min/m2, y la presión capilar pulmonar (PCP) mayor o menor a 18mm de Hg. *(Figura 1)*. En aquellos años, esta estrategia resultó sumamente útil para realizar un diagnóstico preciso y manejo de las principales complicaciones del IAM: shock cardiogénico (SC), insuficiencia mitral (IM) aguda, ruptura del septo interventricular.

Se conoció en ese entonces, mediante el enclavamiento del balón en el capilar pulmonar de pacientes con IAM, que el nivel óptimo de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI) era entre 14 a 18 mm Hg[4]. Aprendimos ade-

Autor para correspondencia: **Dra. Lilia Lobo Marquez.** Departamento de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Avenida Mitre 760. San Miguel de Tucumán (CP 4000). Tucumán, Argentina. *e-mail:* cucu@tucbbs.com.ar

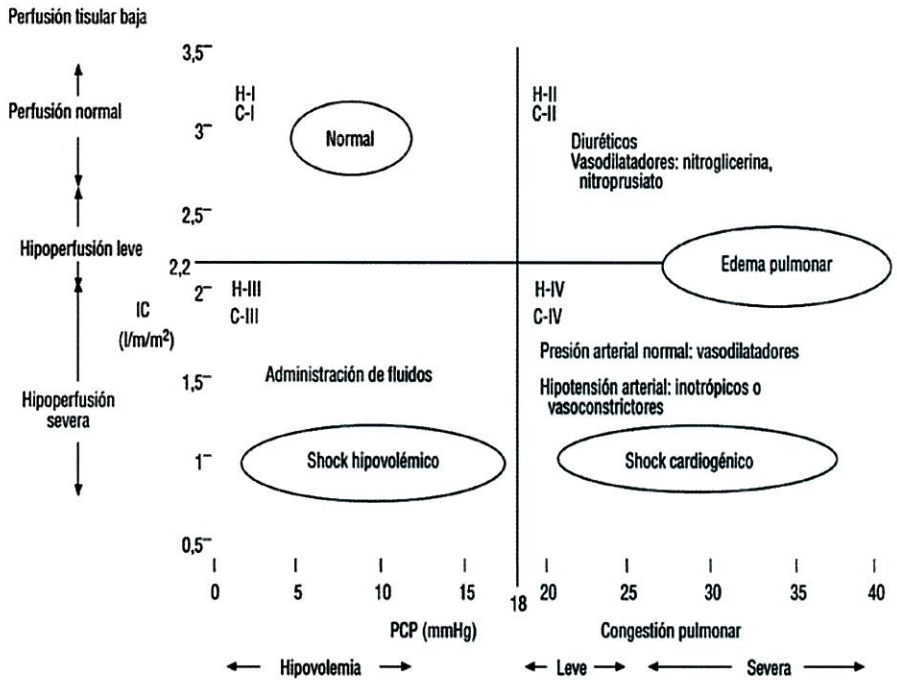


FIGURA 1.
Clasificacion clinica del tipo de insuficiencia cardiaca (clasificacion de Forrester). La sigla H I-IV se refiere al estadio de severidad hemodinamica (I: normal, IV: muy severa), con valores de referencia para el indice cardiaco (IC) y las presiones capilares pulmonares (PCP), que se muestran en los ejes vertical y horizontal, respectivamente. La sigla C I-IV se refiere al estadio del compromiso de severidad clinica (I: normal, IV: muy severa)..

más, desconocidas respuestas hemodinámicas de alguna de las drogas que habitualmente usábamos: la furosemida podía disminuir la PCP y la presión de aurícula derecha (AD) incluso antes del inicio de la diuresis[5]. Los digitálicos podían producir efectos nocivos en pacientes con IAM[6]. El nitroprusiato de sodio (NPS) producía beneficiosos efectos hemodinámicos en pacientes con IM severa[7].

Si bién se disponían de certeros indicadores clínicos y radiológicos para evaluar el pronóstico de pacientes con IAM, pudimos identificar variables hemodinamicas relacionadas a deterioro de la función sistólica del VI y a evolución clínica desfavorable: disminución del gasto cardíaco (GC), descenso del trabajo sistólico del VI (TSVI), aumento de la PCP[1-8].

En la actualidad muchas complicaciones del síndrome coronario agudo pueden ser diagnosticadas por ecocardiografía, sin embargo, el conocimiento de la hemodinamia resulta aún necesario y útil para el manejo de pacientes críticamente enfermos, particularmente aquellos en SC[9]. Debemos reconocer con gran entusiasmo, que en las Unidades Coronarias el actual manejo del IAM con efectivas estrategias de reperfusión ha modificado el pronóstico de estos pacientes. Es así que en las últimas décadas, se registró una franca disminución en la incidencia del SC lo que generó un drástico descenso en la necesidad del monitoreo hemodinámico invasivo. Al mismo tiempo, en aquellos años, se publicaron reportes clínicos que alertaban de un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad asociados con el empleo del catéter de SG[10,11,12,13]. Esta situación llevó a desaconsejar su uso rutinario.

Como *"Abogado del diablo"* podemos pensar que parte de los resultados adversos reportados en aquella época, podrían no relacionarse con la colocación del catéter, sino deberse a otros factores como gravedad de la enfermedad de base, falta de una adecuada interpretación de las variables hemodinámicas, amplia variación en la elección de las terapias EV usadas, manejo de distintas drogas / distintas dosis, *"Know How"* del médico interviniente. Estas consideraciones pueden ser sólo algunos argumentos que podrían haber enmascarado el potencial beneficio del manejo hemodinámico[3]. Finalmente, más allá de algunos comentarios a favor otros en contra, no podemos dejar de reconocer cuánto aprendimos con el uso del monitoreo hemodinámico. La expresión *"Al Cesar, lo que es del Cesar"* parece muy oportuna.

INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA DESCOMPENSADA. OTRA POSIBILIDAD PARA UN VIEJO AMIGO.

Se debe recordar que el Registro **ADHERE** *(Acute Decompensated Heart Failure National Registry)* [14 15] considera dos poblaciones muy diferentes de pacientes con IC aguda basadas en un punto de vista fisiopatológico y forma de presentación clínica al momento del ingreso hospitalario: 1) *los vasculares* y 2) *los miocárdicos*. Existen también fenotipos

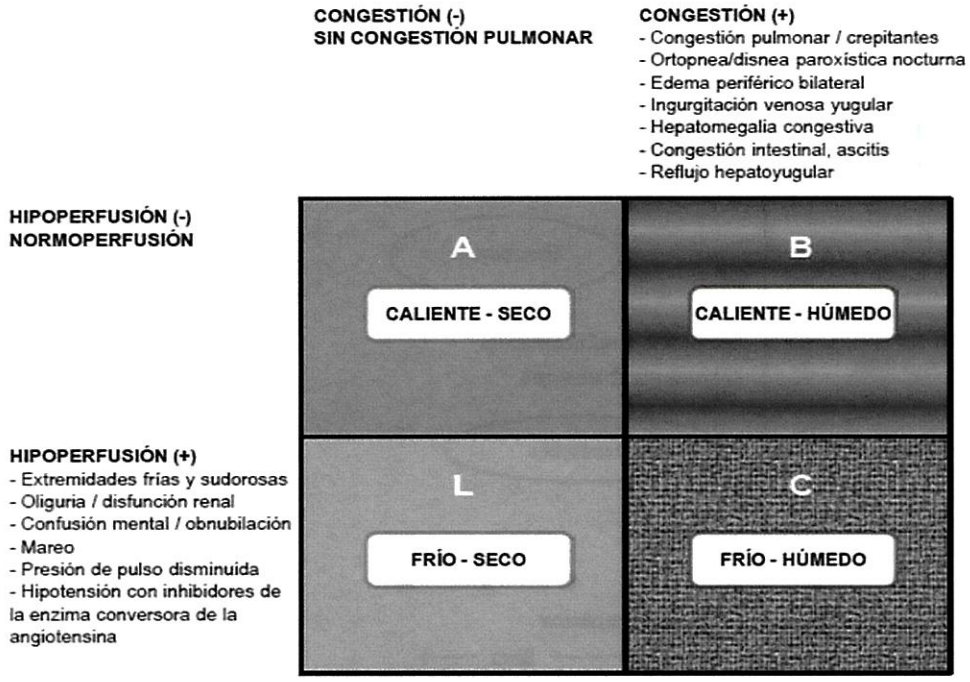


FIGURA 1.
Clasificación clínica de IC aguda: compara pacientes según presencia / ausencia de congestión o hipoperfusión.

denominados *mixtos* que presentan características de uno y otro de éstos grupos.

Estos fenotipos comparten una clínica común, el patrón congestivo, es decir las presiones de llenado ventricular izquierda están elevadas, y se diferencian por el tipo de disfunción ventricular presente: los vasculares, en su mayoría con función sistólica preservada y los miocárdicos con alteración de la misma.

El comportamiento de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) confiere además a cada uno de ellos, una característica especial. En el *fenotipo vascular,* la RVS está generalmente elevada y los pacientes suelen ingresar hipertensos. En el *fenotipo miocárdico,* la RVS suele ser normal o baja y los pacientes ingresan normotensos o hipotensos; en este último caso con o sin evidencia de hipoperfusión periférica [15].

En este artículo nos referiremos exclusivamente al **fenotipo miocárdico,** representado en la población de IC crónica descompensada. Estos pacientes refieren en su historia clínica, empeoramiento gradual de síntomas (en días), presentan retención hídrica con congestión sistémica más que pulmonar. A pesar del proceso congestivo basal, los rales pulmonares, la taquicardia, el tercer ruido y la evidencia radiográfica de congestión pueden estar ausentes. Existe incremento del peso corporal e importantes edemas periféricos, si bién en algunos casos podrían también estar ausentes. Resulta interesante que pacientes con IC crónica severa que inicialmente no presentan síntomas clínicos de congestión hayan reportado hospitalizaciones reiteradas por descompensaciones [16,17,18].. Este panorama de disociación clínica-hemodinámica se explica por múltiples mecanismos compensadores que caracterizan a una IC crónica y que serían los responsables de reducir la exactitud y precisión de los hallazgos clínicos[19,20].

Complejizando el tema, en los últimos años el mejor manejo terapéutico de estos pacientes crónicos permitió que sobrevivan sujetos cada vez más graves y añosos con nuevos fenotipos de presentación clínica como IC más falla ventricular derecha (VD), IC más hipertensión pulmonar (HTP), IC asociada a múltiples comorbilidades. Frente a éstos nuevos fenotipos, aún aquellos signos de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de congestión, como la ingurgitación yugular o el reflujo hepatoyugular positivo, parecen confundirse y perder su valor clínico [20,21].

Parece entonces que *"Lo esencial es invisible a los ojos" ¿Cómo podemos en pacientes con IC crónica, diagnosticar y tratar una descompensación aguda, si no vemos la congestión?* Esta situación genera en la práctica diaria grandes desafíos, no sólo diagnósticos sino también terapéuticos. En particular esta limitación clínica resulta preocupante cuando recordamos que la mayoría de éstos pacientes ingresan con un perfil clínico tipo B, es decir bién perfundidos pero congestivos (caliente / húmedo)[14,15,22,23,24].

Otra problemática de éstos pacientes, es la etapa de congestión silente denomina "congestión hemodinámica" (etapa pre clínica, lo que no se ve) en oposición a la "congestión clínica" (lo que se ve) que es más tardía y evidenciada por signos y síntomas de congestión cardiopulmonar y/o sistémica, que como vimos no siempre están presentes (lo que a veces, se ve). Experimentamos una verdadera problemática al tratar solamente la congestión

clínica ya que su resolución no significa necesariamente resolución de la congestión hemodinámica (sólo veo la punta del iceberg)[25,26].

Fueron éstos hallazgos los que algunos años atrás estimularon el uso del cateterismo derecho en esta población. Esta estrategia se conoció con el nombre de *"Terapia de Ajuste"* (Taylor Therapy) [27,28,29,30,31]. La estrategia invasiva de ajuste hemodinámico con catéter de SG aconsejaba el uso de drogas vasodilatadores y diuréticos EV para descender la PCP elevada hasta valores próximos a los normales, sin comprometer en ese intento el volumen minuto (VM).

El uso de terapia inotrópica no era recomendado por lo menos inicialmente ya que empezábamos a conocer los efectos deletéreos de éstas drogas con varios reportes de aumento de mortalidad con su uso. Aprendimos así, que el objetivo hemodinámico más adecuado para pacientes con severo daño cardíaco era descender las cargas, PCP y RVS y no aumentar o mejorar el IC con inotrópicos, la mejoría sintomática inicial atribuible al uso de un inotrópico se pagaría luego con un mayor número de eventos adversos, incluido mayor mortalidad.

En aquellos años los centros médicos que aplicaron la estrategia invasiva en el manejo de pacientes con IC crónicos y avanzados, reportaron las primeras experiencias de la terapia de ajuste, informando que ésta nueva estrategia invasiva mejoraba síntomas, capacidad funcional y sobrevida en aquellos capaces de alcanzar los objetivos hemodinamicos propuestos [32,33,34].

¡TE PONGO A PRUEBA! ¿SOS AMIGO, ENEMIGO O CÓMPLICE?

Basado en el beneficio reportado de la *Terapia de Ajuste* en pacientes con IC crónica grave y avanzada, se diseño el estudio **ESCAPE** *(Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization)* [35]. Este estudio sometió al rigor de la investigación clínica, lo que la comunidad médica defendía con tanto entusiasmo. El ESCAPE comparó el manejo terapéutico guiado por variables clínicas con el manejo guiado por Monitoreo Hemodinámico con catéter de SG. A pesar de entusiasmo inicial de ésta estrategia invasiva el estudio no logró observar diferencias significativas en los puntos finales de muerte u hospitalización a los 6 meses de seguimiento. Fueron estos resultados, los que determinaron que a la fecha, el cateterismo derecho no sea una indicación de rutinaria en el manejo de pacientes con IC crónica descompensada.

Resulta interesante que a pesar de la falta de beneficio del grupo invadido, la colocación del SG no se acompañó de mayor mortalidad. Podríamos decir que la participación de centros especializados en IC explicaría la baja incidencia de complicaciones relacionadas a la colocación del catéter. La experiencia de estos centros explicaría también, la correcta interpretación de perfiles clínicos y un manejo terapéutico adecuado sin necesidad de la realización de un Monitoreo Hemodinámico (grupo no invadido). Visto así, los pacientes con IC crónica descompensada podrían beneficiarse de esta estrategia invasiva ya que no se registraría un aumento de mortalidad con este procedimiento y sí se alcanzaría una mejoría sintomática siempre y cuando, la estrategia invasiva sea manejada por centros con experiencia, no sólo en la colocación del catéter de SG sino en el manejo e interpretación de los datos hemodinámicos. Tal vez el problema sea justamente éste, aún no sabemos cómo interpretar y manejar esta valiosa información hemodinamica[3].

Los pacientes con clara indicación de monitoreo hemodinámico invasivo fueron excluidos del estudio ESCAPE e inscriptos en un registro [36]. El registro incluyó a 439 pacientes refractarios, inestables, con IC avanzada. Estos pacientes registraron menor presión arterial sistólica, peor función renal, menos tratamiento con antagonistas neurohormonales y mayor uso de inotrópicos por vía intravenosa en comparación con los pacientes del estudio ESCAPE. Es sin dudas una población de pacientes críticamente enfermos y con un riego de mortalidad elevado, claramente este registro identificó a una población que se beneficiaría en su manejo con el monitoreo hemodinámico [27]. Bajo esta perspectiva, el monitoreo hemodinamico ciertas circunstancias resultaría un fiel aliado.

A PESAR DE TODO... AÚN SOMOS ALIADOS.

Basados en el estudio **ESCAPE** no existe actualmente, durante la hospitalización por una IC crónica descompensada, indicación para el uso rutinario del catéter de SG. Sin embargo, es posible que algunos pacientes y algunas terapias logren optimizar resultados con su uso. El estudio ESCAPE no proporcionó información sobre el uso de catéter en pacientes con SC o en aquellos candidatos a terapia de asistencia VI y/o trasplante cardíaco, situaciones éstas en donde su uso probablemente resulte útil y aconsejable[35,37]. Para pacientes en quienes los signos y los síntomas de congestión no se resuelven con la terapia EV inicial y cuyo estado hemodinámico no resulta claro, parece una idea razonable que sitios experimentados en el manejo de pacientes con IC puedan optar por un monitoreo hemodinámico invasivo. Debe ser considerado también, en pacientes en quienes una evaluación ecocardiográfica diagnostica hipertensión pulmonar a fin de confirmar tal sospecha antes de proceder a la corrección de una enfermedad cardíaca, valvular o estructural [37].

La mayoría de los ensayos clínicos en una población de alto riesgo se han centrado en la reducción de la mortalidad, no haber alcanzado este objetivo en el estudio ESCAPE, deja fuera de acción al monitoreo hemodinámico?. Pacientes con IC avanzada pueden expresar su voluntad de vivir mejor, con menos síntomas, el tiempo de vida que les resta. Ante esta realidad, seremos capaces de aceptar que no siempre nuestra intervención puede aumentar la sobrevida? Nos conformaremos solamente con mejorar la

calidad de vida en un paciente críticamente enfermo? Si aceptamos esto, entonces el monitoreo hemodinámico aún será nuestro aliado.

Finalmente, el conocimiento de variables hemodinámicas en pacientes con IC crónica no debe ser desacreditado por la experiencia vivida con nuestro viejo amigo el catéter de SG. En la actualidad la tecnología convirtió el concepto de monitoreo hemodinámico de pacientes hospitalizados con falla cardíaca aguda en el monitoreo ambulatorio continuo de pacientes con falla cardíaca crónica [19,32,38,39,40,41].

Este nuevo concepto sigue estimulando el ajuste terapéutico a variables hemodinámicas aunque en otro escenario clínico. Conocer la hemodinámica no es una idea que debamos abandonar. *Los años pasaron para mi viejo amigo, aunque aún no llego el momento de despedirnos, aceptémoslo, un aliado no siempre es un amigo. ¡Tal vez es hora de empezar a conocer a nuevos amigos !.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). N Engl J Med **1976**; 295:1404-13.
2. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Am J Cardiol **1977**; 39:137-45.
3. Lobo Marquez L. Monitoreo Hemodinamico Piu Avanti. Rev Insuf Cardíaca **2007**; 2 (4): 149-52.
4. Crexells C, Chatterjee K, Forrester JS, et al. Optimal level of left heart filling pressures in acute myocardial infarction. N EnglJ Med **1973**; 289: 1263-6.
5. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, et al. Renal extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. N Engl J Med **1973**; 288:1087-90.
6. Forrester J, Bezdek W, Chatterjee K. Hemodynamic effects of digitalis in acute myocardial infarction. Ann Intern Med **1972**; 76: 863-4.
7. Chatterjee K, Parmley WW, Swan HJC, et al. Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvar apparatus. Circulation **1973**; 48: 684-90.
8. Weber KT, Janicki JS, Russell RO, et al. Identification of high risk subsets of acute myocardial infarction: derived from the Myocardial Infarction Research Units Co-operative Data Bank. Am J Cardiol **1978**; 41 (2): 197-203.
9. Chatterjee K. The Swan-Ganz Catheters: Past, Present, and Future A. Viewpoint. Circulation **2009**; 119: 147-52.
10. Bernard GR, Sopko G, Cerra F, et al. Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes. National Heart, Lung and Blood Institute and Food and Drug Administration Workshop Report. JAMA **2000**; 283: 2568-72.
11. Wiener RS, Welch HG. Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993–2004. JAMA **2007**; 298: 423-9.
12. Kormos RL, Thompson M, Hardesty RL, et al. Utility of preoperative right heart catheterization data a predictor of survival after heart transplantation. J Heart Transplant **1986**; 5: 391.
13. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. JAMA **1996**; 276: 889-97.
14. Adams KF, 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.
15. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; Adhere Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. J Am Coll Cardiol **2006**; 47 (1): 76-84.
16. Stevenson LW, Perloff J. The limited reability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. JAMA **1989**; 261: 884-8.
17. Lobo Marquez L. Nuevos paradigmas sobre "temas congestivos" en insuficiencia cardíaca aguda. Rev Insuf Cardíaca **2009**; 4 (3): 136-41.
18. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al: Clinical, radiographic,and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. Am J Med **1991**; 90: 353-9.
19. Lobo Marquez L. Manejo integrado de la insuficiencia cardíaca: clínica y tecnología.Visión de un cardiólogo clínico. Rev Insuf Card **2013**; 8 (4): 171-84.
20. Campbell P, Drazner M, Kato M. Mismatch of Right- and Left-Sided Filling Pressures in Chronic Heart Failure. J Cardiac Fail **2011**; 17: 561-8.
21. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, et al: Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. JACC **1993**; 22: 968-74.
22. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol **2003**; 41: 1797-804.
23. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. Eur J Heart Fail **2005**; 7: 323-31.
24. Lobo Marquez L, Cursak G, Garcia Brasca D. Algoritmo de insuficiencia cardíaca aguda. Manejo inicial: etapa prehospitalaria, departamento de emergencias, internación en unidad coronaria. Rev Insuf Card **2018**; 13 (1): 24-39.
25. Gheorgheade M, De Luca L, Fonarow G. Pathophysiologic Targets in the Early Phase of Acute Heart Failure Syndromes. Am J Cardiol **2005**; 96 [suppl]: 11G-17G.
26. Gheorghiade M, Fillipato G, De Luca L. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. Am J of Medicine **2006**; 119 (12A): S3-S10.
27. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. Eur J Heart Fail **1999**;1: 251-7.
28. Stevenson LW, Couper G, Natterson B, et al. Target Heart Failure Populations for Newer Therapies .Circulation **1995**; 92 (supl II): II174-II181.
29. Stevenson LW, Tillisch JH. Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with heart failure. Circulation **1986**; 74 (6):1303-8.
30. Steimle A, Stevenson LW, Chelimsky. Fallick C. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. Circulation **1997**; 96: 1165-72.
31. Hamilton M, Stevenson LW, Child J, et al. Sustained reduction in valvular regurgitation and atrial volumes with tailored vasodilator therapy in advanced congestive heart secondary to dilated (Ischemic or Idiopathic) cardiomyopathy. Am J Cardiol **1991**; 67: 259-263.
32. Puckett C, Mudd JO. Tailoring Therapies in Advanced Heart Failure Heart Failure Clin **2016**; 12: 375-84.
33. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion at 1 month predicts good two-year survival after hospitalization for Class IV heart failure Abstract. Circulation **1996**; 140 (6): 840-7.
34. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton MA. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction 20%. Am J Cardiol **1990**; 66:1348-54.
35. The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization: the ESCAPE trial. JAMA **2005**; 294: 1625-33.

Bibliografía completa disponible en **www.revistafac.org.ar**

Artículo de Revisión

El bloqueo del receptor mineralocorticoide en insuficiencia cardíaca

Mineralocorticoid receptor blockade in heart failure

Daniel Piskorz

Instituto de Cardiología. Sanatorio Británico SA. Rosario.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 20 de mayo de 2018
Aceptado el 19 de junio de 2018

www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener conflicto de intereses

Palabras clave:
Receptor mineralocorticoide. Aldosterona. Insuficiencia cardíaca. Antagonistas de aldosterona.

RESUMEN

El receptor mineralocorticoide tipo 1, y su agonista, la aldosterona, desempeñan muchas más funciones que las que inicialmente se le conocieron, las que están dadas por sus efectos genómicos y no genómicos, y por su distribución mucho más amplia que las descriptas en las células epiteliales del colon y los túbulos colectores renales. El corazón es un órgano autócrino y parácrino, por lo que si bien muchas de las acciones de la aldosterona se deben a su presencia sistémica, es probable que parte de las mismas se deban a su producción dentro del propio músculo cardíaca. El bloqueo del recepto mineralocorticoide ha evidenciado acciones benéficas a nivel tisular, y como consecuencia de ello, es razonable su utilización en presencia de daño miocárdico estructural y funcional, fundamentalmente cuando se observe el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. La eplerenona, uno de los dos fármacos de la familia de los antagonistas del receptor mineralocorticoide aplicable por vía oral, tiene como ventaja su especificidad sobre el receptor mineralocorticoide tipo 1, y por lo tanto, carece de los efectos adversos de la estimulación de los receptores androgénicos y estrogénicos.

Keywords:
Mineralocorticoid receptor. Aldosterone. Heart failure. Aldosterone antagonism.

Thinking of the blockade of RAAS from high blood pressure to heart failure.

ABSTRACT

The type 1 mineralocorticoid receptor, and its agonist, aldosterone, perform many more functions than those that were initially known, those that are given by their genomic and non-genomic effects, and by their distribution much wider than those described in the colonic epithelial and renal collecting tubules cells. The heart is an autocrine and paracrine organ, and although many of the actions of aldosterone are due to its systemic presence, it is likely that part of them are due to its production within the heart muscle itself. The blockade of the mineralocorticoid receptor has shown beneficial actions at the tissue level, and as a consequence, its use in the presence of structural and functional myocardial damage is reasonable, mainly when the clinical syndrome of heart failure with reduced ejection fraction is observed. Eplerenone, one of the two drugs of the family of mineralocorticoid receptor antagonists useful orally, has the advantage of its specificity over the mineralocorticoid receptor type 1, and therefore, it lacks the adverse effects of androgenic and estrogenic receptor stimulation.

BASES FISIOPATOLOGICAS DEL BENEFICIO DEL BLOQUEO DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE

Clásicamente, la aldosterona ha sido considerada una hormona esteroidea producida en la zona glomerulosa de la corteza adrenal, que juega un rol fundamental en la homeostasis de fluidos y electrolitos, y por lo tanto, del control de la presión arterial, siendo su "target" las células epiteliales del colon y los tubos colectores renales, estimulando la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Estas acciones de la aldosterona sobre las células epiteliales se llevan a cabo a partir de sus efectos genómicos sobre la absorción – reabsorción de sodio en los epitelios durante tres fases ciertamente definidas: latente, temprana, y tardía. La aldosterona induce un incremento en la actividad o la cantidad de proteínas transportadoras durante la fase temprana mediante su unión a los receptores esteroideos, promoviendo la translocación hacia el núcleo, donde modula la expresión de genes. Estas acciones genómicas dependen de la transcripción y translación de señales, y tienen una latencia de 30 a 60 minutos.

Autor para correspondencia: **Dr. Daniel Piskorz.** Paraguay 40 - (2000) Rosario, Santa Fe. Argentina. *e-mail:* danielpiskorz@ciudad.com.ar

Este concepto clásico se ha ido enriqueciendo en los últimos años a partir de la descripción de mecanismo de acción no genómicos, de la detección de sistemas locales de secreción de aldosterona, de "targets" no epiteliales, y de nuevos mecanismos de especificidad. Mientras las acciones genómicas de aldosterona requieren cambios en la expresión génica, que como se mencionó previamente resultan en un sustancial período de latencia previo a que se concreten las modificaciones en la actividad celular, estudios recientes, mayoritariamente llevados a cabo en células no epiteliales, identifican efectos más precoces de la aldosterona, en menos de 15 minutos, los que en conjunto se denominan acciones no genómicas de la aldosterona, y que son considerados como efectos independientes de los que se manifiestan debido a la expresión genética. Estas acciones no genómicas resultan de la interacción de la aldosterona con receptores citosólicos y/o de las membranas plasmáticas que son claramente diferentes del clásico receptor esteroideo. En este contexto, la aldosterona induce alteraciones mal adaptativas en el sistema nervioso central, a nivel renal, y cardiovascular; y por otra parte, promueve injuria vascular debida a la proliferación de tejido colágeno y el desarrollo de fibrosis en la pared arterial, lo que aumenta su rigidez, mediando la disfunción endotelial, promueve la pérdida de podocitos a nivel glomerular, disminuye la integridad de las membranas tisulares, aumenta el estrés oxidativo en el túbulo renal y a nivel intersticial, y genera un proceso inflamatorio crónico de bajo grado. Muchas de estas acciones no son mediadas por el clásico receptor mineralocorticoide tipo 1 en células epiteliales, y es mediada por efectos no genómicos, detectables en leucocitos, eritrocitos, neuronas, fibroblastos cardíacos, miocitos, endotelio vascular, tejido adiposo o músculo liso vascular [1-2].

Entre los posibles mecanismos moduladores del tono vascular de la aldosterona se deben mencionar el aumento de los efectos vasoconstrictores de las catecolaminas por inhibición de la re-captación tisular de las mismas, el deterioro de la capacidad vasodilatadora en respuesta a acetilcolina, la regulación ascendente de los receptores beta adrenérgicos y de angiotensina II, o los efectos directos de aldosterona, posiblemente no genómicos. Pero además de sus acciones funcionales, también se evidencian efectos estructurales sobre la pared arterial a partir del influjo de sodio en las células musculares lisas vasculares vía estimulación del receptor mineralocorticoide, aumento del engrosamiento neointimal vascular, estimulación de la síntesis del factor transformador del crecimiento-1, o el incremento del remodelado vascular a nivel cerebral por mayor actividad del receptor vascular del factor de crecimiento epidermal (EGF) [3-4].

ALDOSTERONA Y CORAZON

Las concentraciones miocárdicas de renina y angiotensinógeno son sólo entre el 1 y el 4 % de las que se detectan a nivel plasmático; sin embargo, las concentraciones en el intersticio cardíaco de angiotensina I y II son 100 veces mayores que en plasma. Estos datos suponen que más allá de sus funciones como bomba, el corazón es un órgano autócrino y parácrino, ya que la síntesis de novo de angiotensina II a nivel miocárdico resulta a partir de la angiotensina I, que a diferencia de lo que ocurre a nivel sistémico, se produce por la vía de las quimasas, que por otra parte, se diferencia de la enzima conversora de angiotensina por no degradar las bradiquininas [5-6].

Para confirmar las propiedades secretorias cardíacas y la re-expresión de receptores de angiotensina II en condiciones patológicas como la hipertensión, los niveles plasmáticos de aldosterona, la actividad sérica de la enzima conversora, y los valores del péptido natriurético tipo B fueron medidos en la vena intraventricular anterior, el seno coronario y la raíz aórtica durante un cateterismo cardíaco. Los niveles de aldosterona plasmática son significativamente mayores en los dos primeros compartimientos comparados con el último en condiciones patológicas; por otra parte, en individuos controles no se observaron diferencias en los niveles de aldosterona en los tres segmentos. Las diferencias en los valores de aldosterona entre la vena intraventricular anterior y la raíz aórtica tienen una correlación positiva significativa con las diferencias en la actividad de la enzima conversora entre el primero y el segundo, lo que confirma la producción autónoma de aldosterona en el ventrículo izquierdo [7-8].

EVIDENCIAS DEL BENEFICIO DEL BLOQUEO DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE SOBRE LA ESTRUCTURA CARDIACA

El **estudio 4E** fue un ensayo clínico controlado, doble ciego, randomizado, en el que durante 9 meses se siguieron 202 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, que recibieron 200 mg diarios de eplerenona, 40 mg diarios de enalapril o 200 mg diarios de eplerenona asociado a 10 mg diario de enalapril, con la posibilidad de agregar hidroclorotiazida o amlodipina si la presión arterial no se lograba controlar. Eplerenona fue tan efectiva como enalapril para controlar la presión arterial y lograr la reducción del índice de masa ventricular izquierdo, y la combinación de eplerenona y enalapril fue más efectiva para lograr la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y disminuir la presión sistólica que la eplerenona en forma aislada [9].

En un subgrupo de 261 pacientes del **estudio RALES** *(Randomized Aldactone Evaluation Study)*, se analizó el beneficio de espironolactona según los niveles basales de marcadores de síntesis y degradación de colágeno, como el péptido aminoterminal procolágeno tipo II (PIIINP) entre los primeros. Un valor de PIIINP >3.85 microgramos/L se asoció con un incremento de la mortalidad de 2.36 veces (IC 95% 1.34 a 4.18) y de la mortalidad y las hospitalizaciones de 1.83 veces (IC 95% 1.18 a 2.83). Los beneficios de la espironolactona fueron significativos sólo en los pacientes que evidenciaban biomarcadores por encima del promedio de la muestra, con una reducción de la mortalidad del 66 % (IC 26 al 75%), y de la mortalidad y las hospitalizaciones del 55 % (IC 29% al 71%). Este estudio confirma las hipótesis de los efectos perniciosos de la estimulación del receptor mi-

ESTUDIO	RALES 1999	EPHESUS 2003	EMPHASIS-HF 2011	TOPCAT 2013	REMINDER 2014	ALBATROSS 2013
PUNTO FINAL PRIMARIO	MORTALIDAD	MORTALIDAD MORTALIDAD CV HOSPITALIZACION IC	MORTALIDAD CV HOSPITALIZACION IC	MORTALIDAD CV HOSPITALIZACION IC	MORTALIDAD CV HOSPITALIZACION IC	MORTALIDAD EMPEORAMIENTO IC ARRITMIAS
N PACIENTES	1663	6642	2727	3515	1012	1603
CRITERIO INCLUSION	IC SEVERA	3-14 días POST IAM, IC o DBT	IC LEVE ≥ 55 años	IC CLINICA ≥ 55 años	IAM ST PRIMERAS 24 hs	IAM ST o NO ST ALTO RIESGO PRIMERAS 72 hs
CLASE NYHA	III - IV	I - IV	II	I – IV	NA	NA
Fey (%)	< 35	< 40	< 35	> 45	> 40	NA
DROGA	ESPIRO	EPLERENONA	EPLERENONA	ESPIRO	EPLERENONA	BOLO EV CAMRE + ESPIRO
DOSIS (mg/día)	25 – 50	25 . 50	25 – 50	15 – 45	HASTA 50	200 + 25

FIGURA 1.
Ensayos clínicos controlados en insuficiencia cardíaca con bloqueadores del receptor mineralocorticoide.

neralocorticoide sobre la estructura cardíaca, y sugiere que entre los múltiples mecanismos extrarenales que contribuyen a los beneficios de su bloqueo en pacientes con síndrome de insuficiencia cardíaca se debe remarcar la reversión en la síntesis de la matriz extracelular [10].

Sustentado en el concepto de que la aldosterona ha sido implicada en la génesis de la fibrosis miocárdica, la hipertrofia y la disfunción ventricular izquierda, se realizó una intervención con antialdosterónicos en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca debida a disfunción diastólica. El tratamiento con el bloqueador del receptor mineralocorticoide respecto al placebo, incrementó significativamente la deformabilidad miocárdica medida como strain rate (1.570.46 vs 1.910.36 s1), la deformabilidad sistólica máxima (20.35.0% vs 26.94.3%) y la variación cíclica del backscatter integrado (7.41.7 vs 8.61.7), un marcador cuantitativo de fibrosis miocárdica [11].

El **estudio ALDO-DHF** *(Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure)* fue un proyecto multicéntrico, prospectivo, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, conducido en diez centros de investigación en Alemania y Austria, que incluyó 422 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca clase 2 a 3 de New York Heart Association, fracción de eyección igual o mayor al 50 %, y evidencias de disfunción diastólica, en el que los pacientes fueron asignados a recibir 25 mg de espironolactona una vez al día o placebo, con un seguimiento de 12 meses. El bloqueo del receptor mineralocorticoide mejoró los parámetros de función diastólica y redujo el índice de masa ventricular izquierdo, pero no afectó la capacidad funcional de ejercicio máximo, la sintomatología de los pacientes, o los cuestionarios de calidad de vida [12].

BLOQUEADORES DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE EN INSUFICIENCIA CARDIACA

El receptor mineralocorticoide es un receptor nuclear de la subfamilia 3, grupo C, miembro 2 (NR3C2), de gran afinidad por los mineralocorticoides, pero que sin embargo, presenta una estructura similar a los receptores androgénicos, estrogénicos, glucocorticoides, de hormona tiroidea y de la vitamina D. La espironolactona es una droga sintética derivada de la 17-lactona, desarrollada más de 50 años atrás como un potente antagonista del receptor mineralocorticoide; sin embargo, debido a su antagonismo no selectivo puede unirse a otros receptores no esteroideos, como los androgénicos, de los cuales es un agonista parcial, compitiendo a este nivel con la dihidroxitestosterona. Algunos de los metabolitos de la espironolactona, como la canrenona, también son farmacológicamente activos. La eplerenona ha sido el segundo antagonista del receptor mineralocorticoide desarrollado para ser administrado por vía oral, que debido a su selectividad sobre el receptor, con mínimos efectos sobre otros receptores esteroideos, no presenta la mayoría de los efectos adversos hormonales de la espironolactona. Estas tres formulaciones farmacológicas, espironolactona y eplerenona por vía oral, y canrenona por vía endovenosa, han sido testeadas en distintos ensayos clínicos controlados en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca y/o infarto agudo de miocardio *(Figura 1)*.

El **estudio RALES** *(Randomized Aldactone Evaluation Study)* ha sido el ensayo clínico pionero en esta temática, que enroló 1663 pacientes con insuficiencia cardíaca severa con una fracción de eyección menor al 35 %, recibiendo un tratamiento óptimo, los que fueron randomizados a recibir espironolactona 25 mg diarios o placebo. El estudio debió ser suspendido prematuramente a consecuencias de una recomendación del Comité de Monitoreo de Datos debido a la eficacia de la espironolactona, ya que se observó una reducción significativa de la mortalidad del 30 % (IC 95 8% al 40%). Al mismo tiempo, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca se redujeron en un 35 % con el tratamiento activo (IC 95 % 23 % al 46 %) [13].

El **estudio EPHESUS** *(Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival)* fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, destinado a evaluar los efectos de eplerenona en 6642 pacientes 3 a 14 días después de haber padecido un infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular izquierda, caracterizada

por una fracción de eyección menor al 40% o insuficiencia cardíaca. Los pacientes recibieron en forma randomizada 25 a 50 mg diarios de eplerenona o placebo en adición al mejor tratamiento convencional posible. Fallecieron 478 individuos en el grupo de tratamiento activo y 554 pacientes en el grupo placebo, lo que significó una reducción del riesgo de 15% (IC 95, 4 a 25%), de las cuales 407 y 483, respectivamente, fueron atribuibles causas cardiovasculares, con lo que la reducción del riesgo fue del 17 % (IC 95 del 6 a 28%). La eplerenona también redujo el punto final combinado de muerte y hospitalizaciones de causas cardiovasculares en un 13% (IC 95 del 5 al 21%) [14]. Del total de pacientes randomizados, en 6392 se obtuvieron datos sobre las características del segmento ST al ingreso, 4634 pacientes presentaron un infarto con elevación del segmento ST y 1758 un infarto sin elevación del segmento ST. La mortalidad total fue 19% y 13%, la mortalidad cardiovascular 16% y 12%, y la mortalidad por progresión de insuficiencia cardíaca fue 5% y 3%, para infarto no ST e infarto ST, respectivamente. Eplerenona fue efectiva en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con falla cardíaca sistólica para reducir los puntos finales igualmente para ambos tipos de infartos [15].

Por otra parte, en el **estudio EPHESUS** 1580 pacientes recibieron una angioplastia coronaria, la mortalidad cardiovascular fue significativamente más baja en los sujetos tratados con angioplastia que en quienes no la recibieron (7% vs 16%; p <0.0001), y los efectos benéficos de eplerenona fueron beneficiosos tanto en quienes fueron revascularizados como en los que no lo fueron [16].

En el **estudio RALES** espironolactona redujo la incidencia de muerte súbita del 13.1% al 10% (RR 0.71; IC 95% 0.54–0.95, p=0.02). En el **estudio EPHESUS** eplerenona redujo la incidencia de muerte súbita del 6.1% al 4.9% (RR 0.79; IC95% CI 0.64–0.97, P=0.03). La eplerenona también se asoció con significativas reducciones de muerte súbita y la mortalidad total en el período post infarto temprano (primeros 30 días), momento en el que los pacientes se encuentran en el período de mayor riesgo de padecer una muerte súbita. La sobreexpresión del receptor mineralocorticoide a nivel cardíaco podría conducir al remodelado de los canales iónicos, prolongación de la repolarización ventricular, y arritmias ventriculares graves, y los beneficios de las drogas bloqueadoras del receptor podrían sostenerse por los efectos sobre estas variables [17].

El **estudio EMPHASIS-HF** *(Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)*, incluyó pacientes mayores de 55 años de edad con insuficiencia cardíaca, hospitalizados por tal motivo en los últimos 180 días, y fracción de eyección reducida, con el objeto de evaluar la seguridad y la eficacia de eplerenona. Además de confirmar los hallazgos sobre los beneficios mencionados en los estudios previos, en un análisis pre-especificado en sujetos con alto riesgo de desarrollar hiperkalemia o insuficiencia renal (edad >75 años, diabetes mellitus, filtrado glomerular calculado <60 ml/min/1.73 m2, y presión arterial sistólica <123 mm Hg), se observó que el punto final primario se reducía significativamente en este sub-grupo con el tratamiento activo, incluyendo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, sin incrementarse las hospitalizaciones por hiperkalemia ni la necesidad de discontinuación de la medicación en investigación debida a eventos adversos [18-19].

CONSIDERACIONES FINALES

La aldosterona presenta acciones genómicas y no genómicas, con sistemas secretores sistémicos y tisulares, con múltiples "targets" celulares. El bloqueo del receptor mineralocorticoide tiene acciones antitróficas, antinflamatorias, anticoagulantes, etc.

El bloqueo del receptor mineralocorticoide genera beneficios en el seguimiento del infarto agudo de miocardio, más evidentes en presencia de insuficiencia cardiaca con disfunción ventricular que en individuos con función ventricular preservada. El beneficio de los bloqueadores del receptor mineralocorticoide no solo se relaciona con la reducción de los episodios de insuficiencia cardíaca, sino que además disminuye significativamente la muerte súbita.

La eplerenona es un fármaco activo por vía oral que específicamente antagoniza el receptor mineralocorticoide, y por lo tanto, no presenta los efectos adversos androgénicos y estrogénicos observados con espironolactona, con una eficiencia y eficacia similar a esta, que puede ser utilizado con seguridad aún en individuos con elevado riesgo de desarrollar hiperkalemia o insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. Adv Physiol Educ **2002**; 26: 8-20.
2. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. Ann Intern Med **2009**; 150: 776 -83.
3. Gómez-Sánchez EP. Intracerebroventricular infusion of aldosterone induces hypertension in rats. Endocrinology **1986**; 118: 819-23.
4. Gómez-Sánchez EP, Zhou MY, Cozza EN, et al. Aldosterone biosynthesis in the rat brain. Endocrinology **1997**; 138: 3369-73.
5. Urata H, Boehm KD, Philip A, et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. J Clin Invest **1993**; 91: 1269-81.
6. Balcells E, Meng QC, Johnson Jr WH, et al. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. Am J Physiol **1997**; 273: H1760-H1774.
7. Sun Y. Intracardiac renin-angiotensin system and myocardial repair/remodeling following infarction. J Mol Cell Cardiol **2010**; 48: 483-89.
8. Yamamoto N, Yasue H, Mizuno Y, et al. Aldosterone is produced from ventricles in patients with essential hypertension. Hypertension **2002**; 39: 958 - 962.
9. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. Circulation **2003**; 108: 1831-38.
10. Zannand F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. Circulation **2000**; 102: 2700-706.

Bibliografía completa disponible en **www.revistafac.org.ar**

crd Línea Cardio Metabólica Roemmers

CORPRES

NEBIVOLOL

COMPRIMIDOS 1 TOMA DIARIA RANURADOS



EL BLOQUEANTE **BETA 1**

CON PROPIEDADES VASODILATADORAS

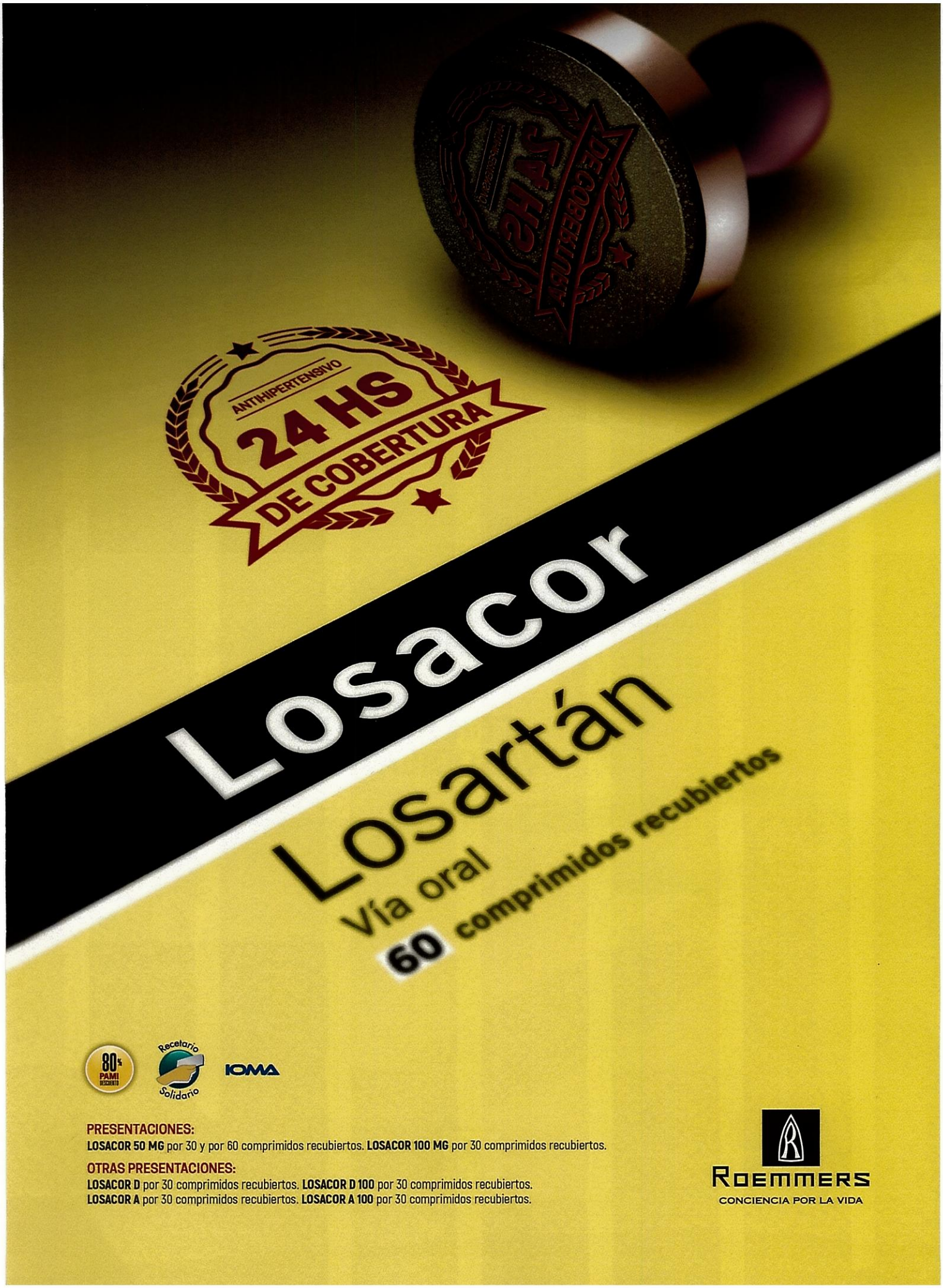
PRESENTACIONES

CORPRES 2,5 - Envases de 30 comprimidos.
CORPRES 5 - Envases de 30 comprimidos.
CORPRES 10 - Envases de 30 comprimidos.

50% PAMI DESCUENTO

Recetario Solidario

ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA



PRESENTACIONES:
LOSACOR 50 MG por 30 y por 60 comprimidos recubiertos. **LOSACOR 100 MG** por 30 comprimidos recubiertos.

OTRAS PRESENTACIONES:
LOSACOR D por 30 comprimidos recubiertos. **LOSACOR D 100** por 30 comprimidos recubiertos.
LOSACOR A por 30 comprimidos recubiertos. **LOSACOR A 100** por 30 comprimidos recubiertos.

ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA