



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ANTAGONISTAS NEUROHORMONALES EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

Francisco Cruz Pérez
Jeison Aguilar Rivera
Fiorella Rodríguez Montero
Lensy Barboza Gamboa*

Resumen

La insuficiencia cardíaca crónica se caracteriza por presentar una importante activación neurohormonal que consiste principalmente en un aumento de la activación simpática y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta activación en un principio compensatoria, con el tiempo lleva al empeoramiento de la función ventricular y los síntomas en la insuficiencia cardíaca. El tratamiento médico debe ir dirigido a bloquear dicha activación y con ello disminuir la progresión de la enfermedad. Las estatinas, IECAS, ARA II, antagonistas de la aldosterona y los beta bloqueadores constituyen, fármacos antagonistas neurohormonales. Todos ellos han demostrado disminuir la morbimortalidad de la enfermedad.

Palabras clave

Insuficiencia cardíaca crónica, fármacos neurohormonales, disfunción ventricular.

Abstract

The chronic heart failure is determined by an important neurohormonal activation that consists in the increase of the sympathetic activation and the renin-angiotensin-aldosterone system. This activation is at the beginning compensatory, but then it leads to a bigger damage of the ventricular function and chronic insufficiency symptoms. The physician must avoid this activation and diminish the progression of the disease. Statins, ACE inhibitor (angiotensin-converting-enzyme inhibitor), angiotensin receptor blockers (ARBs), aldosterone antagonists and beta blockers are the antagonist neurohormonal drugs. All of them have proven to decrease the morbimortality of the disease.

Key words

Chronic cardiac insufficiency, neurohormonal drugs, ventricular dysfunction.

* Médicos generales, Caja Costarricense del Seguro Social francruz19@hotmail.com

Recibido para publicación: 03 de enero de 2013. **Aceptado:** 25 de enero de 2013

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) crónica se puede definir como un estado fisiopatológico en el cual el corazón es incapaz de bombear un suministro suficiente de sangre para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo o requiere de un aumento de las presiones de llenado para lograr este objetivo. Se comporta como una enfermedad progresiva que comienza mucho antes que los signos y síntomas sean evidentes ⁽¹⁾. Inicialmente se caracteriza por la activación neurohormonal adaptativa del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático, péptidos natriuréticos, endotelina, vasopresina y otros mecanismos reguladores. Todos estos contribuyen a la cronicidad de la enfermedad, alteraciones vasculares periféricas y la remodelación cardiaca (2).

La IC crónica sigue siendo un problema de salud pública importante que afecta a 5 millones de pacientes en los Estados Unidos y decenas de millones alrededor del mundo. La incidencia es casi 10 por cada 1.000, en hombres y mujeres mayores a 65 años (3).

La IC es la principal causa de hospitalización en personas mayores de 65 años en países desarrollados. La mortalidad a 5 años después de la hospitalización es del 42% (4).

El tratamiento farmacológico de la IC debe ir dirigido principalmente a bloquear las respuestas neurohormonales incipientes que resultan de una adaptación inadecuada, interviniendo tan pronto como esta sea detectada, independientemente de si hay síntomas o no.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de artículos científicos, originales, revisiones sistemáticas y revisiones bibliográficas de la base de datos de mdconsult.com, la revista Cochrane, y la página oficial de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). Con el fin de analizar diversos grupos de fármacos neurohormonales en el tratamiento de la IC y su papel en la disminución de la morbimortalidad.

Mecanismos neurohormonales en IC crónica

Estos mecanismos neurohormonales mantienen la presión arterial y la perfusión a órganos vitales y se activan por la disfunción ventricular izquierda. Lamentablemente, estos mecanismos compensatorios también aumentan la carga hemodinámica y el consumo de oxígeno del ventrículo fallando, y son contraproducentes en una enfermedad crónica de base (5).

A nivel renal la disminución de la perfusión glomerular resulta en una reducción en la excreción renal de sodio llevando a la sobreactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona empeorando esto la retención de sodio y agua (6). Con respecto al sistema nervioso central y autonómico, se observa una estimulación del sistema nervioso simpático y una inhibición del sistema parasimpático. Los niveles elevados de catecolaminas estimulan receptores de la superficie en el corazón y los vasos sanguíneos, aumentando la contractilidad cardíaca, ritmo cardíaco y el tono vascular, crónicamente afectan adversamente la perfusión miocárdica, lo que lleva a la apoptosis y fibrosis progresiva cardiaca (7). El endotelio vascular regula el tono vasomotor. La familia de endotelinas, dentro de ellas, la principal, la endotelina-1, produce vasoconstricción y proliferación celular, en la IC los niveles de endotelina 1 están elevados. El Oxido nítrico en la IC están disminuidos llevando a disfunción endotelial (5).

Fármacos Antineurohormonales en IC

Estatinas

Varios estudios observacionales han relacionado las estatinas con mejora significativa en la supervivencia de pacientes con IC crónica. El primero de estos fue un análisis de 551 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (fracción de eyección del ventrículo izquierdo 25%, edad promedio de 52 años, el 77% clasificación NYHA III-IV) seguidos por un solo centro universitario. La supervivencia a un año fue del 84% en aquellos tratados con estatinas y un 70% en los no tratados (Riesgo relativo 0.45; intervalo de confianza 95%:



0.30–0.67) (8). Por otra parte, el tratamiento con estatinas no sólo fue asociado con una disminución de todas las causas de mortalidad, también se asoció con una disminución de la muerte por insuficiencia cardíaca progresiva y muerte súbita. Posterior a esto, varios estudios observacionales han demostrado mejora significativa en la supervivencia asociada al uso de estatinas (9), además se ha visto disminución del riesgo de arritmias en pacientes tratados con estatinas. En pacientes con enfermedad arterial coronaria y cardioversor-desfibrilador implantable, la terapia con estatinas se ha asociado significativamente con disminución de la recurrencia de arritmias ventriculares (10).

Dentro de los mecanismos por los cuales las estatinas modulan el sistema nervioso autónomo se ha implicado su capacidad para disminuir la activación simpática y restaurar el equilibrio autónomo (9). En la insuficiencia cardíaca se ha demostrado un aumento en el estrés oxidativo en áreas del cerebro y la médula, caracterizado por la regulación ascendente de los receptores de angiotensina II y las subunidades de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. Se ha observado en estudios a ratones con IC inducido mediante inyecciones intracerebrales de angiotensina II, que al ser tratados con simvastatina la afección es atenuada.

Este hallazgo se vio reflejado también en la disminución en el ARNm y la expresión de proteínas del receptor de angiotensina II y las subunidades de NADPH oxidasa para inhibir la producción de superóxido en la médula rostral ventrolateral de conejos con insuficiencia cardíaca congestiva (11).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ha sido reconocido como uno de los más valiosos tratamientos de la insuficiencia cardíaca crónica desde hace más de dos décadas, antes de que se conociera la eficacia de otros medicamentos neurohormonales (12).

La activación persistente del sistema renina-angiotensina con niveles elevados de angiotensina

II, patrón típico en la IC, contribuye a la progresión de dicha enfermedad. La angiotensina II no sólo provoca una vasoconstricción periférica, también puede conducir a la remodelación en el miocito cardíaco, debido a la expresión génica del MCP-1 mediada por angiotensina II a través del receptor AT1, provocando hipertrofia, muerte de células cardíacas, y fibrosis progresiva del miocardio (8).

Estudios importantes, como el Consensus I, Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) treatment, han demostrado claramente el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la mortalidad y empeoramiento de la IC, aumentando la supervivencia en todas las clases de IC crónica y también son útiles para prevenir el desarrollo de IC en pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular izquierda asintomática (13). Entre los efectos secundarios de los IECA están: hipotensión, insuficiencia renal, hiperpotasemia, tos y el angioedema.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Los ARA actúan al ligarse al receptor AT1 y bloquear los efectos biológicos de la angiotensina II. Aunque teóricamente provocan una inhibición más completa de los efectos nocivos de la angiotensina II que los IECA, en los estudios clínicos no han demostrado superioridad alguna en los pacientes con IC (14). En el estudio ELITE II menciona que en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca, el losartán era tan eficaz como el captopril en la mejoría de los síntomas y la mortalidad (15). En general los ARA II se utilizan en aquellos pacientes que no toleran los IECA o no tienen respuesta satisfactoria a estos medicamentos. Los ARA II no generan tos y la incidencia de angioedema es mucho menor que con los IECA. Actualmente hay pruebas contradictorias sobre lo aconsejable de combinar un ARA II y un IECA en pacientes con IC crónica (16).

Antagonistas de los receptores de aldosterona

A pesar del uso de los IECA y ARA II, los niveles de aldosterona permanecen elevados en pacientes con ICC, esto llevó a los médicos a investigar sobre los beneficios de los antagonistas de la

aldosterona (7). La espirolactona inhibe de manera competitiva la unión de aldosterona con su receptor de mineralocorticoides en la nefrona distal. Esto tiene como resultado una disminución en la reabsorción de sodio y en la excreción de potasio (17).

El estudio RALES asignó al azar 1663 pacientes con IC congestiva (fracción de eyección < 35% y NYHA clase III o IV) un antagonista de aldosterona, aldactone, contra placebo, se observó que los pacientes que reciben aldactone tenían significativamente menor riesgo de muerte que los del grupo placebo (riesgo relativo 0.70, intervalo de confianza 95%: 0.60-0.82) (18). El estudio EPHEUS investigó el efecto de un antagonista alternativo de la aldosterona, eplerenona, en pacientes con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección <40%) después de un infarto agudo de miocardio con signos clínicos de insuficiencia cardíaca. Aproximadamente 6600 personas fueron aleatorizadas a eplerenona en comparación con placebo. Similar al estudio RALES, los individuos que recibieron el antagonista de la aldosterona tenía un menor riesgo de muerte (riesgo relativo: 0.85; P 0.008) (19).

Espironolactona está indicada en pacientes con IC sistólica avanzada (NYHA III-IV, FEVI < 35% ya tratada con inhibidores de la ECA o beta bloqueantes, sin alteración importante de la función renal). La eplerenona está indicada en pacientes con IC pos infarto (FEVI < 40%) (14). El efecto adverso más importante de los antagonistas de la aldosterona es la hiperpotasemia, además la espirolactona puede causar ginecomastia dolorosa y galactorrea (20).

Bloqueantes beta adrenérgicos

Los beneficios de los beta bloqueadores incluyen: la regresión de la remodelación cardíaca, una disminución en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, una mejoría de la perfusión miocárdica en la enfermedad isquémica, presenta propiedades antiarrítmicas y antiaterogénicas (21). Actualmente se consideran el tratamiento de primera línea en el manejo de la IC sintomática (NYHA clases II-III) debido a su efecto en la disminución de la mortalidad (22). Para

el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca crónica solo se ha autorizado el uso de carvedilol, bisoprolol y el succinato de metoprolol (14). Ensayos clínicos como el CARMEN demuestra que la combinación de un beta bloqueador como el carvedilol y un inhibidor de la ECA como lo es el enalapril tiene un mejor efecto en la remodelación cardíaca que el enalapril como monoterapia (23). En conclusión, tanto las estatinas y sus efectos pleiotrópicos, como los IECA, ARA II, beta bloqueadores y antagonistas de aldosterona han demostrado disminuir la morbimortalidad de la IC crónica en varios ensayos claves. Los IECA son medicamentos de elección mucho antes de que se desarrolle la sintomatología pero su uso se ve restringido por sus efectos adversos principales, como lo son la tos y el angioedema, es ahí donde toman gran importancia los ARA II, en aquellos pacientes intolerantes a los IECA. Los beta bloqueadores son considerados medicamentos de primera línea en pacientes con IC crónica NYHA II-III, principalmente el carvedilol y bisoprolol. Los inhibidores de aldosterona como el aldactone y la eplerenona están indicados respectivamente en IC avanzada e IC posterior a un infarto del miocardio.

Referencias Bibliográficas

1. Marx, J., Hockberger, R., Walls, R., et al. (2010). Rosen's Emergency Medicine. (7° ed). España: Elsevier. 1036-1040.
2. Summers, R. & Amsterdam, E. (2009). Pathophysiology of Acute Decompensated Heart Failure. Heart Failure Clin. Elsevier. 5, 9-17.
3. Vader, J. & Drazner, M. (2009). Clinical Assessment of Heart Failure: Utility of Symptoms, Signs, and Daily Weights. Heart Failure Clin. Elsevier. 5, 149-160.
4. Murthy, S. & Lipman, H. (2011) Management of End-Stage Heart Failure. Heart Failure Clin. Elsevier. 38. 265-276.
5. Bonow, R., Mann, D., Zipes, D., et al. (2011) Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier. 558-564.



6. Blankstein, R. & Bakris, G. (2008) Renal Hemodynamic Changes in Heart Failure. *Heart Failure Clin. Elsevier.* 4, 411–423.
7. Udani, S. & Koyner, J. (2010). The Effects of Heart Failure on Renal Function. *Cardiol Clin. Elsevier.* 28, 453–465.
8. Horwich, T. & Middlekauff, H. (2008). Potential Autonomic Nervous System.
9. Kumar, A. & Cannon, C. (2008). The Role of Statins in the Prevention of Heart Failure After Acute Coronary Syndrome. *Heart Failure Clin. Elsevier.* 4, 129–139.
10. Goldberger, J., Subacius, H., Schaechter, A., et al. (2006) Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 48, 1228–33.
11. Mathur, N., Ramasubbu, K. & Douglas, M. (2008). Spectrum of Pleiotropic Effects of Statins in Heart Failure. *Heart Failure Clin. Elsevier.* 4, 153–161.
12. Remme, W. (2007). Beta Blockers or Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker: What Should Be First? *Cardiol Clin. Elsevier.* 25, 581–594.
13. Kitzman, D. & Daniel, K. (2007) Diastolic Heart Failure in the Elderly. *Heart Failure Clin. Elsevier.* 3, 437–453.
14. Griffin, B. & Topol, E. (2009) *Manual de Medicina Cardiovascular.* (3° ed). España: Wolters Kluwer. 137-142.
15. Pitt, B., Poole, P. & Segal, R. (2000). Effects of Losartan compared with symptomatic heart failure: randomised trial- the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 355: 1582-1587.
16. Brunton, L., Lazo, J. & Parker, K. (2006). *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* (11° ed). España: Mc Graw Hill. 810-814.
17. Blankstein, R. & Bakris, G. (2008). Changes in Kidney Function Following Heart Failure Treatment: Focus on Renin-Angiotensin System Blockade. *Heart Failure Clin. Elsevier.* 4, 425–438.
18. Pitt, B., Zannad, F., Remme W., et al. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study investigators. *N Engl J Med.* 341, 709–17.
19. Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348, 1309–1321.
20. Segura, J. & Ruilope, L. (2008) Hyperkalemia Risk and Treatment of Heart Failure. *Heart Failure Clin. Elsevier,* 4, 455–464.
21. Baliga R, Young J. (2012) b-Blockers in Heart Failure: Breaking Tradition to Avoid Diabetes? *Heart Failure Clin. Elsevier.* 8: xiii–xvi.
22. Remme, W. (2007). Beta Blockers or Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker: What Should Be First? *Cardiol Clin. Elsevier.* 25, 581–594.
23. Remme, W., Riegger, G., Hildebrandt, P., et al. (2004) The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The Carvedilol and Ace-inhibitor RemodellingMild heart failure Evaluation trial (CARMEN). *Cardiovasc Drugs Ther.* 18, 57–66.