

Los nuevos vasodilatadores para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

(Sesiones 2008 - American Heart Association)

Cecilia Perel*

Sesión de referencia

*American Heart Association's (AHA) Scientific Sessions. November 2008. New Orleans, LA, USA.
Tailoring Therapy to Presentation. New approaches to the treatment of acute heart failure
John R. Teerlink, MD*

Introducción

Anualmente en los Estados Unidos, más de un millón de pacientes se diagnostican con insuficiencia cardíaca crónica (ICC), y más del 75% de este grupo se encuentra en normotensión o hipertensión arterial.

Un incremento inapropiado de la resistencia vascular, debida a una vasoconstricción, es una característica central de la patogenia en la mayoría de estos casos, generando de esta manera una anormal redistribución del volumen central y una poscarga aumentada.

La utilización de los siguientes vasodilatadores parecería una propuesta tentadora, aún así, se requiere de mayor cantidad de estudios con estos nuevos agentes, para evaluar su utilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Como se observa en el estudio ADHERE (registro nacional de la insuficiencia cardíaca aguda), el 48% de la población en estudio presentaba una presión arterial sistólica (PAS) entre 90 mm Hg y 140 mm Hg.

En las guías publicadas recientemente sobre ICC¹, los vasodilatadores son recomendados en las etapas precoces de los pacientes con IC, siempre y cuando no presenten hipotensión arterial sintomática: PAS < 90 mm Hg o enfermedad valvular obstructiva severa. Clase de recomendación I, nivel de evidencia B.

Nuevos vasodilatadores

Antagonistas de los receptores de la endotelina

Muchas de las guías hacen hincapié en el papel de los vasodilatadores en estos pacientes, dentro de los cuales podemos encontrar a los antagonistas de los receptores de la endotelina (ET), los péptidos natriuréticos, los activadores de la guanilato ciclasa y la relaxina.

La endotelina es uno de los más potentes vasoconstrictores, y sus valores se encuentran significativamente elevados en la IC. Sin embargo, los estudios realizados con el antagonista de la endotelina, tezosentan (un antagonista dual de la ET A y de la ET B), no han podido demostrar los beneficios de esta droga en dicha enfermedad.

Las endotelinas presentan una acción vasoconstrictora importante, la cual puede ser altamente dañina en la IC. Las concentraciones de endotelina se ven aumentadas en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica, cuando se elevan las concentraciones de ET-1 es un predictor de arritmia y muerte.

La utilización de estos antagonistas de los receptores mejora claramente la hemodinamia y los síntomas, en los estudios hasta la fecha realizados. Una de las posibles

* Médica cardióloga. Especialista en hipertensión arterial. Instituto Modelo de Alta Complejidad (IMAC). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dra. Cecilia Perel
Moreno 2950 - CP: 1209 - Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: perelos@gmail.com

Recibido: 06/03/2009 Aceptado: 24/04/2009

explicaciones es que se encuentran dentro de los vasodilatadores más potentes.

Tezosentan es un antagonista de los receptores de las endotelinas del tipo A y B, desarrollado para uso endovenoso. Con su potente acción vasodilatadora, logra reducir la resistencia sistémica y la presión capilar pulmonar, mejorando el volumen minuto.

El valor de esta droga se observó a través del estudio VERITAS (valor del uso de los inhibidores de los receptores de las endotelinas en la insuficiencia cardíaca aguda).

Lamentablemente, no demostró mejorar la disnea o reducir los eventos cardiovasculares fatales y no fatales, en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda^{2,3}.

Por el momento no es posible adjudicar un beneficio de los antagonistas de las endotelinas en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica.

Los estimuladores/activadores de la guanilato ciclasa soluble⁴

La guanilato ciclasa (GMPc) soluble es una llave fundamental en la transducción activada por el óxido nítrico (ON). La GMPc produce vasodilatación, inhibición plaquetaria y de la proliferación de células vasculares lisas. La guanilato ciclasa, de la familia de las GMP c, constituye una importante molécula para las señales que genera la vasodilatación.

Asimismo, cinaciguat, activador de la guanilato ciclasa, se encuentra actualmente en estudio.

La alteración en la disponibilidad como en la respuesta endógena del ON, se ve implicada en la patogénesis de diversas enfermedades cardiovasculares, pero el intento de utilizar nitratos orgánicos como así de otros donantes de ON tiene sus limitaciones, tales como las interacciones no específicas del ON con diversas biomoléculas, la deficiencia en cuanto a la respuesta, y el desarrollo de tolerancia ante la administración prolongada.

Los compuestos que activen la GMPc en la vía independientemente del ON, podrían brindar una ventaja terapéutica. Los que se encuentran bajo estudio son los estimuladores de la GMPc dependientes del hem son: YC-1, BAY 41-2272, BAY 41-8543, CFM-1571, y A-350619; y aquellos independientes del hem tales como: BAY 58-2667 y HMR-1766⁶. Cinaciguat (BAY 58-2667) es derivado de la actividad de la guanilato ciclasa soluble, que genera una potente vasodilatación, tanto arterial como venosa, en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

Esta vasodilatación se ve asociada con una significativa disminución en la presión *wedge* (presión capilar pulmonar o de enclavamiento) y en la presión media de la arteria pulmonar, en la resistencia vascular pulmonar y sistémica, y a un aumento del volumen minuto.

Cinaciguat es potente, independiente del ON y de la guanilato ciclasa soluble libre de hierro. Ello sería de relevancia dado que ha demostrado generar, preferentemente, vasodilatación en los vasos que se encuentran dañados.

Parecería ser una nueva droga prometedora, con un mecanismo diferente de acción, generando una potente reducción de la precarga y de la poscarga, mejorando de esta manera los síntomas y signos clínicos de la ICC⁷.

Péptido natriurético CD-NP

Neseritide, la forma recombinante del péptido natriurético B (BNP), ha sido aprobado para el uso en pacientes con IC, pero ciertos puntos de seguridad han descendido el entusiasmo inicial.

Nuevos agentes como ularitide y el péptido natriurético CD-NP se encuentran bajo estudio y desarrollo.

El CD-NP es un nuevo péptido natriurético en desarrollo clínico para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Los tratamientos actuales para esta patología, incluyendo el péptido natriurético B, se ven asociados con efectos farmacológicos favorables, pero también, con hipotensión y disminución de la función renal. Estas últimas características harían de estas drogas una menor utilidad en la práctica diaria (Tabla 1).

El planteo del CD-NP surgió para generar menor efecto hipotensor en comparación al observado con el BNP, observándose un efecto natriurético y diurético con una acción importante en cuanto a un aumento del índice del filtrado glomerular.

Se evaluó en 22 individuos sanos⁸, a los cuales se le administró CN-NP en diferentes dosis, en forma endovenosa. El CD-NP se toleró adecuadamente, sin observarse eventos adversos graves. Demostró también, aumentar el flujo renal, la excreción renal de sodio, y aumentar los valores de GMPc plasmática, sin evidenciarse cambios en la presión arterial media, ni cambios en la concentración plasmática de potasio.

Dentro de los efectos adversos menores, se evidenciaron mareos, taquicardia asintomática e hipotensión ortostática. Estos eventos son marcadores de la limitación de utilizar este fármaco en individuos sanos.

Tabla 1. Mecanismo de acción del CD-NP

Nivel de la acción	Efecto	Hipótesis de CD-NP
RENAL	DIURETICO Y NATRIURETICO	X
RENAL	PRESERVA/AUMENTA FUNCION RENAL	X
HEMODINAMICO	DISMINUYE LA PRESION DE LLENADO CARDIACO	X
HEMODINAMICO	CON MINIMO DESCENSO DE LA PRESION ARTERIAL	X

Relaxina

La relaxina es un péptido hormonal, similar a la insulina tanto en tamaño como en forma, que puede encontrarse en ambos sexos. Esta hormona ha sido estudiada desde 1929.

La relaxina es una hormona natural con un papel importante en la adaptación durante las incrementadas demandas en el embarazo a nivel cardíaco, vascular y renal, con sus múltiples efectos a nivel vascular, produciendo dilatación tanto a nivel sistémico como renal, ambos efectos son beneficiosos para la IC.

Los estudios en fase I, en los pacientes con IC, han confirmado la habilidad de la relaxina en reducir la vasoconstricción, disminuir la resistencia vascular capilar pulmonar, y mejorar el volumen minuto.

Su función se encuentra relacionada en múltiples funciones del tejido conectivo y vascular.

Se encuentra en altas concentraciones durante el embarazo⁹, produciendo cambios hemodinámicos. Existen estudios clínicos avalando que la relaxina puede generar estos cambios hemodinámicos favorables en los pacientes con IC.

Aumenta el filtrado glomerular a través de su mecanismo de vasodilatación, dilatando tanto la arteriola aferente como la eferente, generando un aumento del flujo renal y mejorando el filtrado con preservación de la presión glomerular; a su vez, al inhibir altas presiones a nivel glomerular evita el daño a nivel renal.

Estudios recientes y análisis de estudios clínicos sugieren que la relaxina puede ser utilizada en ICC, por su efecto dual: sobre la vasodilatación sistémica de la arteriola aferente y eferente.

Se encuentran en curso estudios piloto con IC compensada:

A- Pilot hemodynamic study (fase 1): pacientes con ICC estable en clase funcional (CF) II-III, fracción de eyección < 35%, evaluando distintas dosis de relaxina de 10 a 960 ug/k/día. Se observó una adecuada tolerancia, sin efectos adversos graves; excepto en el último grupo con elevada dosis (960 ug/kg/d), un aumento transitorio de la creatinina. No se evidenciaron cambios en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca.

Se evidenció durante el estudio aumento de la *clearance* de creatinina, y disminución de las presiones pulmonares, de la resistencia vascular sistémica, de los niveles de creatinina, de la urea plasmática y del ácido úrico.

B- Pre/RELAX-AHF (estudio en fase 2/3): es un estudio multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, que evalúa la seguridad y eficacia de la relaxina en los pacientes con IC.

La fase II observa los puntos finales y la dosis para lograrlos. Y la fase III confirma la eficacia y seguridad de la misma.

Los pacientes que fueron incluidos eran los que presentaban IC sintomática por la disnea, con presión arterial elevada y disfunción renal, para evaluar los efectos de la relaxina en cuanto a los síntomas y los puntos finales¹⁰.

Conclusión

Es evidente que este tema tiene gran importancia en la búsqueda de nuevos recursos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pero no olvidemos que esta línea de investigación es sólo una de las muchas que ocupan el espectro de la investigación de nuevas drogas para el tratamiento y/o la detención de la progresión de la insuficiencia cardíaca, patología que es devastadora en su evolución.

Agradecimientos

Agradezco la suma colaboración del Dr. Héctor Tacchi.

Referencias bibliográficas

1. Dickstein K, Cohen Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442. Page 2427.
2. Teerlink JR, McMurray JJ, Bourge RC, et al; VERITAS Investigators. Tezosentan in patients with acute heart failure: design of the Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute heart failure Study (VERITAS). *Am Heart J* 2005;150;1: 46-53.
3. McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G. Outcomes in Patients With Acute Heart Failure: The Effects of Tezosentan on Symptoms and Clinical VERITAS Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2007;298;17:2009-2019.
4. Evgenov O, Kohane D, Bloch K, Stasch JP, Volpato J, Bellas E, Evgenov N. Inhaled Agonists of Soluble Guanylate Cyclase Induce Selective Pulmonary Vasodilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:138-1445.
5. Evgenov O, Pacher P, Schmidt P, Haskó G, Schmidt H W, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Disc* 2006;5:755-768.
6. Frey R, Mück W, Unger S, Artimeier-Brandt U, Weimann G, Wensing G. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Tolerability and Safety of the Soluble Guanylate Cyclase Activator Cinaciguat (BAY 58-2667) in Healthy Male Volunteers. *Journal Clinic Pharmac* 2008;48:1400.
7. Presentation title: The Soluble Guanylate Cyclase Activator Cinaciguat (BAY 58-2667) Has a Favourable Safety Profile and Improves Cardiopulmonary Haemodynamics in Acute Decompensated Heart Failure. Abstract P33] Presented at HF2008. By Chris Berrie. Italy, 2008.
8. American Heart Association Scientific Sessions. Oral Presentation - Pharmacodynamic Profile of a Novel Natriuretic Peptide, CD-NP, as Compared to C-Type Natriuretic Peptide. November 6, 2007, AOP.60.1 Heart Failure: Neurohormonal Modulation 10:00 - 10:15 am (EST).
9. Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest* 1999;103;4:525-533.
10. Teichman SL, Unemori E, Dschietzig T, Conrad K, Voors AA, Teerlink JR, Felker GM, Metra M, Cotter G. Relaxin a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. *Heart fail rev* 2008. PubMed ID: 19101795.

Palabras clave: Vasodilatadores - Insuficiencia cardíaca - Hipertensión arterial