

# Memorias X Congreso Internacional Médicas UIS 2016 “Cardiología Clínica y Cirugía Cardiovascular”

## El rol del balance neurohumoral en el manejo de la insuficiencia cardiaca

*Luis Eduardo Echeverría-Correa\**

\*Médico Internista y Cardiólogo. Jefe de la Clínica de falla cardiaca y trasplante cardiaco. Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca. Santander. Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Luis Eduardo Echeverría Correa. Dirección: Calle 155A No. 23-58, Primer piso. Clínica de Falla Cardiaca. Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca. Colombia. Teléfono: 577- 6399292. Ext: 140-166. Correo electrónico: luisedo10@gmail.com

En el año 1973 los bloqueadores del receptor  $\beta_1$  no estaban indicados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, la mortalidad a cinco años de la Falla Cardiaca (FC) era de 80% en hombres y 70% en mujeres. La definición clásica de insuficiencia cardiaca era «In de bloquear el eje y reducir yza suprarrenalucien reducir el riesgo de muerte y hospitalización de bloquear el eje y reducir a incapacidad del corazón para suministrar oxígeno a los tejidos a un ritmo acorde con las demandas metabólicas”. El tratamiento se basaba en disminuir la precarga con diuréticos, aumentar la contractilidad con inotrópicos y digitálicos, y disminuir la post-carga con vasodilatadores. Sin embargo, los estudios mostraban que estos medicamentos no tenían efecto positivo sobre la tasa de mortalidad.

En 1990 todo cambió, Swedberget y colaboradores, describieron que niveles de hormonas como la angiotensina II, la aldosterona, el péptido natriurético atrial, la norepinefrina y la adrenalina, eran superiores en aquellos pacientes fallecidos con FC comparados con los que aún vivían con esta enfermedad. Se estableció que la insuficiencia cardiaca no sólo comprendía la alteración de la precarga, post-carga y contractilidad, sino un conjunto de alteraciones que involucran cambios del sistema inmune, modificaciones metabólicas, hormonales, eléctricas, renales, hematológicas, aumento del estrés oxidativo, apoptosis y alteraciones de la expresión génica. Esto dio lugar a una nueva definición de FC formulada por Milton Packer: “La FC, hoy, se piensa más como un desorden de la circulación, no simplemente una enfermedad cardiaca. Se desarrolla, no cuando se lesiona el corazón, si no,

cuando se sobrepasan o agotan los mecanismos compensatorios hemodinámicos y neurohormonales que lo mantienen en equilibrio”.

Para entender la FC, se debe tener en cuenta que la disfunción ventricular izquierda es consecuencia de una injuria miocárdica que resulta en la liberación de sustancias vasoconstrictoras, activación del sistema nervioso simpático y del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), el cual aumenta la post-carga y la precarga mediante la conservación de iones de sodio y agua. Por otra parte, se liberan sustancias vasodilatadoras como los péptidos natriuréticos y prostaglandinas que ayudan a descargar el ventrículo izquierdo y promueven la acción natriurética, contrarrestando la activación del sistema nervioso simpático y el SRAA.

Con respecto al SRAA, la liberación de renina es solo el principio de una cadena de acontecimientos que cambia profundamente la fisiología de los animales. La renina actúa sobre su sustrato natural, el angiotensinógeno. El angiotensinógeno es una glucoproteína de 452 aminoácidos perteneciente a la familia de las alfa-2-globulinas, sintetizada en el hígado. La renina lo transforma en un decapeptido denominado angiotensina I (Ang I). A nivel pulmonar, la Ang I, por medio de una enzima, tipo dipeptidil-carboxipeptidasa, ubicada en la membrana de las células endoteliales llamada Enzima Conversora de la Angiotensina (ECA), es transformada en el octapeptido Angiotensina II (Ang II) que estimula los receptores de angiotensina: AT<sub>1</sub> y AT<sub>2</sub>. Los receptores AT<sub>1</sub> están involucrados en procesos tales como: proliferación vascular y miocítica, liberación

de aldosterona, incremento del tono simpático, apoptosis y estrés oxidativo, por el contrario los receptores AT2 se ven involucrados en procesos tales como vasodilatación, anti-proliferación y anti-apoptosis.

La Ang II tiene una vida media biológica que va de 15 a 60 segundos y aunque existen otros productos del SRAA, esta sustancia constituye el producto final con mayor actividad biológica y por ende es el sustrato final preferente de este sistema. Además, no es solo creada gracias a la ECA, sino que también existen vías de escape que no requieren la acción de dicha enzima para la conversión de Ang I en Ang II como la vía de las quimasas. Entre los muchos efectos de la Ang II, se encuentra que promueve la liberación de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, la cual incrementa la síntesis de colágeno, media procesos de hipertrofia cardíaca, genera un aumento en la producción de radicales libres, así como aumento de la actividad de la ECA, entre otros.

Con respecto a los péptidos natriuréticos, se han descrito cuatro tipos tales como ANP, BNP, CNP y urodilatina. El ANP y el BNP, son liberados en las aurículas y en los ventrículos respectivamente, y mediante la estimulación de la producción de GMP cíclico median procesos de vasodilatación, diuresis, natriuresis, efectos antiproliferativos y antihipertrofia. El CNP es liberado a nivel de los vasos sanguíneos y se ha identificado como un agente antifibrótico y antihipertrófico que previene el remodelamiento cardíaco después de un infarto agudo de miocardio. La urodilatina, es sintetizada en las células tubulares renales, y es un regulador intrarrenal paracrino de la homeostasis de sodio y agua.

Con todo este conocimiento bioquímico, y al entender el modelo neuroendocrino que interviene en el desarrollo de la FC, se llevaron a cabo varios estudios con el fin de bloquear el eje SRAA, encontrando una disminución significativa de la mortalidad. Entre estos destacan: CONSENSUS (Enalapril), SOLVD (Enalapril), CIBIS II (Bisoprolol), MERIT HF (Metoprolol succinato), COPERNICUS (Carvedilol), SENIORS (Nebivolol), RALES (Espironolactona), EMPHASIS (Eplerenona) y CHARM (Candesartán).

Recientemente se ha hablado de un péptido llamado neprilisin, la cual se encarga de convertir los péptidos endógenos vasoactivos antes

mencionados, en metabolitos inactivos, provocando una acción deletérea. La inhibición de este péptido por moléculas tales como el Sacubitril, disminuye la activación neurohormonal, el tono vascular, la hipertrofia, la fibrosis cardíaca, y la retención de sodio. Un nuevo medicamento llamado LCZ696 (Sacubitril/Valsartán), ha sido probado, actuando a varios niveles del eje, por un lado aumentando el sistema de los péptidos natriuréticos y por otro suprimiendo el SRAA. El estudio PARADIGM, publicado en la revista The New England Journal of Medicine en el 2014, por McMurray y colaboradores, comparó el efecto de LCZ696 versus enalapril en pacientes con FC con fracción de eyección disminuida. El LCZ696 fue superior al enalapril en reducir el riesgo de muerte y hospitalización por FC. El grupo de LCZ696 tuvo mayores proporciones de pacientes con hipotensión y angioedema no importante, pero menores proporciones de empeoramiento renal, hiperpotasemia y tos, en comparación con el grupo de enalapril.

Finalmente, este el fruto de miles años de evolución, los sistemas biológicos de los antepasados se adaptaron a un mundo hostil y cambiante. Las principales respuestas a los más decisivos e inquietantes interrogantes, incluyendo los mecanismos que llevan a la pérdida de homeostasis del sistema cardiovascular, están en la biología y la de otros seres vivientes. El reto de esta especie, es por ende, encontrar estos mecanismos, entenderlos y formular hipótesis, y encontrar terapias que permitan aliviar la carga de esta pesada enfermedad denominada: insuficiencia cardíaca.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a COLCIENCIAS, por apoyar el proyecto PERICLES, código 656656933857, contrato N° 472-2012.

### CONFLICTO DE INTERESES

El autor manifiesta no tener ningún conflicto de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spencer F, Meyer T, Goldberg R, Yarzebski J, Hatton M, Lessard D et al. Twenty year trends (1975-1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 1999; 34(5):1378-1387.

**ENERO-ABRIL**

2. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation*. 1990; 82(5):1730-1736.

**EL ROL DEL BALANCE NEUROHUMORAL EN EL MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

3. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(11):993-1004.