

Nuevos avances en el tratamiento de las arritmias cardíacas

Juan Tamargo y Eva Delpón

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

El tratamiento de las arritmias cardíacas ha sufrido importantes cambios en los últimos 10 años. Ello ha sido consecuencia lógica de la demostración de que muchos fármacos antiarrítmicos (FA) no sólo son inefectivos en el control del ritmo cardíaco, sino que pueden incluso inducir y/o perpetuar las arritmias del paciente. Por otro lado, la aparición de la electrofisiología intervencionista (ablación con radiofrecuencia, desfibrilador automático implantable-DAI), ha modificado el tratamiento de las taquiarritmias y ha significado un gran avance en la prevención de la muerte súbita. A pesar de ello, los FA siguen siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con arritmias cardíacas e incluso los portadores de un DAI requieren con frecuencia un tratamiento con FA para controlar las arritmias que producen los síntomas y activan el DAI.

El tratamiento con fármacos antiarrítmicos (FA) tiene dos objetivos: a) suprimir las arritmias para aliviar los síntomas del paciente (palpitaciones, síncope) o sus complicaciones (embolismo, insuficiencia cardíaca); ello puede conseguirse tanto por reducir su frecuencia como por prevenir su recurrencia. b) Prolongar la supervivencia por prevenir la muerte proarrítmica. Durante los años 80, se pensaba que en pacientes con infarto de miocardio (IM) previo, la supresión de los extrasístoles ventriculares prevendría la aparición posterior de taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV). Sin embargo, los ensayos clínicos han invalidado la utilización de marcadores subrogados, como la supresión de la arritmia, para conocer si los FA modifican la mortalidad o prolongan la supervivencia y demostraron de forma concluyente que muchos FA pueden aumentar la mortalidad arritmogénica a pesar de su capacidad para prevenir y/o suprimir las arritmias cardíacas, sintomáticas o no¹⁻⁴.

El tratamiento correcto de las arritmias cardíacas exige conocer el mecanismo de acción y las ventajas e inconvenientes de los FA; sólo así podremos mejorar el control de las arritmias cardíacas y evitaremos someter al paciente a los efectos cardiodepresores y proarrítmicos de estos fármacos.

GÉNESIS DEL POTENCIAL DE ACCIÓN AURICULAR HUMANO

El potencial de acción cardíaco es el resultante de múltiples cambios secuenciales de la permeabilidad de la membrana a diversos iones⁵⁻⁷. La figura 1 muestra las corrientes iónicas que participan en su génesis y los genes que codifican las proteínas que forman los canales responsables de las mismas.

En las células musculares auriculares y ventriculares y del sistema His Purkinje, la fase 0 de rápida despolarización es debida a la rápida activación de la corriente de entrada de Na (I_{Na}). La activación de la I_{Na} es un proceso muy rápido (0,5-2 mseg) y su inactivación es un proceso biexponencial, que presenta un componente lento, que se prolonga durante varios cientos de mseg y que contribuye al mantenimiento de la fase 2 del potencial de acción. La fase 1 de rápida repolarización es consecuencia de la inactivación de la I_{Na} y de la activación de dos corrientes de salida de K, la transitoria (I_{To1}), que se ac-

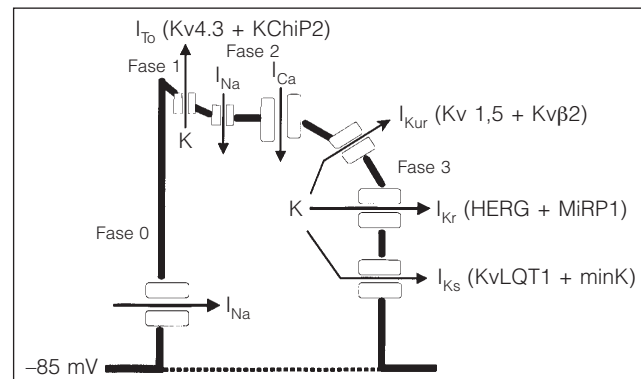


Figura 1.—Representación esquemática de un potencial de acción cardíaco humano y de las corrientes iónicas que participan en su génesis. Entre paréntesis se indican los genes que codifican las subunidades α y β , respectivamente, de los canales cardíacos humanos.

tiva e inactiva rápidamente y el componente ultrarrápido de la corriente rectificadora tardía (I_{Kur}). La fase 2 representa un balance entre corrientes de entrada de Na y Ca (a través de canales tipo L o I_{Ca}) y tres corrientes rectificadoras tardías de salida de K de activación ultrarrápida- I_{Kur} , rápida- I_{Kr} y lenta- I_{Ks} . Durante la fase 3, la repolarización se acelera nuevamente como consecuencia de la inactivación de las corrientes de entrada, lo que provoca el predominio de las corrientes repolarizantes de K, que ya se habían activado durante la fase 2 (I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks}). Al final de la fase 3 se activa una corriente de salida de K (I_{K1}), que participa tanto en la fase final de repolarización como en el mantenimiento del potencial de reposo. La fase 4 es el intervalo comprendido entre el final de la fase 3 y el siguiente potencial de acción. En las células no automáticas es isoelectrónica y viene determinada por la I_{K1} y la activación de la ATPasa Na/K-dependiente y del intercambiador Na-Ca.

El potencial de acción presenta marcadas diferencias dependiendo del tejido cardíaco analizado (aurícula vs ventrículo) o incluso dentro de un mismo tejido (endocardio vs epicardio, músculo vs Purkinje) que se han atribuido a diferencias en la expresión de los canales implicados en su génesis. Así, en la aurícula, I_{to} e I_{Kur} son responsables de la repolarización, mientras que en el ventrículo lo son la I_{Kr} y la I_{Ks} .

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

La hipótesis eléctrica de las arritmias proponía que en pacientes con infarto de miocardio (IM) previo, la supresión de los extrasístoles ventriculares prevendría la aparición posterior de TV o FV. Sin embargo, los estudios CAST demostraron que en pacientes con IM previo el tratamiento con flecainida, encainida o moricizina suprimía los extrasístoles ventriculares, que hasta entonces se habían considerado un marcador de riesgo de taquiarritmias ventriculares graves, pero aumentaba 2-3 veces la mortalidad total y arritmogénica^{1,2}. Este resultado fue atribuido a que en presencia de episodios de isquemia recurrente, los FA del grupo I, que inhiben la corriente rápida de entrada de Na, producirían una marcada depresión de la velocidad de conducción intraventricular, facilitando la aparición de áreas de bloqueo y la reentrada del impulso cardíaco, aumentando el riesgo de FV y muerte súbita; es decir, que los FA del grupo I podrían convertir episodios isquémicos no fatales en fatales⁴. De hecho, la mortalidad era 8,7 veces mayor en los pacientes con IM sin onda Q (que presentan isquemia recurrente), pero sólo 1,7 veces mayor en aquéllos con infarto de miocardio con onda Q⁸. Las muertes no arritmogénicas, debidas posiblemente a insuficiencia cardíaca, también eran más frecuentes en el grupo tratado que en el de placebo, lo que su-

gería que los FA podrían agravar el cuadro de insuficiencia cardíaca. Por el contrario, en pacientes con cardiopatía isquémica, algunos FA que suprimen los extrasístoles ventriculares pueden tener un efecto neutro (verapamilo, diltiazem) o favorable (amiodarona) sobre la mortalidad^{3,4}; los bloqueantes β -adrenérgicos (grupo II) poseen un efecto antiarrítmico modesto y, sin embargo, reducen significativamente la muerte súbita y la mortalidad total en estos pacientes^{3,4}. Es decir, que el efecto de los distintos grupos de FA sobre la mortalidad parecen ser específicos de cada fármaco e independientes del mecanismo por el que suprimen la arritmia.

Un posterior meta-análisis de numerosos ensayos clínicos demostró que la mayoría, si no todos los FA del grupo I, aumentaban la mortalidad en pacientes con historia de IM^{1,2}, parada cardíaca⁹, extrasístoles ventriculares¹⁰, riesgo de muerte súbita o en lista de espera de un trasplante cardíaco¹¹. En pacientes con IM, la lidocaína, aunque reducía la FV primaria, aumentaba significativamente la mortalidad, hecho atribuible a una mayor incidencia de bradicardia o de insuficiencia cardíaca¹². Por tanto, ningún FA del grupo I prolonga la supervivencia en pacientes con arritmias ventriculares y cardiopatía estructural.

Los FA del grupo I también pueden aumentar la mortalidad a largo plazo en pacientes con fibrilación auricular (FbA). El análisis retrospectivo del estudio SPAF demostró un aumento de la mortalidad de 2,5 veces en los pacientes tratados con quinidina o procainamida¹³; igualmente, el meta-análisis de diversos estudios en los que se comparaba la efectividad de la quinidina frente a placebo para mantener el ritmo sinusal tras cardioversión eléctrica de la FbA, demostraba que la mortalidad era mayor en el grupo tratado con quinidina (2,9% vs 0,8%. $P = 0,05$), posiblemente debido a la aparición de *torsades de pointes*¹⁴. Resultados similares han sido demostrados con la quinidina en pacientes con FbA.

Por otro lado, se ha demostrado que los FA del grupo I eran menos efectivos que el sotalol^{15,16} o que la administración empírica de amiodarona¹⁷ en pacientes supervivientes de una parada cardíaca o que presentan TV sintomática^{15,16}. Más aún, aunque los FA del grupo I son útiles para reducir el número de choques en pacientes con DAI, su eficacia es inferior a la de la amiodarona¹⁷.

En 1990, Wang y cols.¹⁸ demostraron que en ritmo sinusal flecainida y propafenona apenas si modifican el período refractario auricular (PRA) o ventricular, mientras que a frecuencias rápidas aumentaban selectivamente el PRA. Es decir, que estos fármacos exhiben propiedades del grupo IC en el ventrículo y del grupo III en la aurícula^{19,20}. Por el contrario, la quinidina prolonga el PRA a frecuencias lentas, pero este efecto desaparece a frecuencias rápidas a las que el fármaco deprime marcadamente la velocidad de conducción intraauricular; es decir, que la

quinidina se comporta como un FA del grupo III a frecuencias lentas y del grupo I durante la taquicardia¹⁸. A diferencia de dofetilida e ibutilida, los FA del grupo IC son más efectivos para revertir la FbA que el flúter auricular a ritmo sinusal. Flecainida y propafenona son seguros y eficaces, particularmente, en pacientes con FbA paroxística, restaurando el ritmo sinusal hasta en un 85% de los pacientes con FbA de < 24 horas (38% en los pacientes con FbA de > de 72 horas de duración). Sin embargo, los FA del grupo IC están contraindicados en pacientes con cardiopatía estructural, por lo que es necesario diseñar otras alternativas terapéuticas.

GRUPO III : FÁRMACOS QUE PROLONGAN EL PERÍODO REFRACTARIO CARDÍACO

La confirmación clínica de que los FA del grupo I podían aumentar la mortalidad de los pacientes con taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, unida a los buenos resultados obtenidos con amiodarona y sotalol en pacientes con TV/FV, desplazaron el interés hacia los FA del grupo III, que prolongan la duración del potencial de acción (DPA) y de los períodos refractarios (PRE) de los tejidos cardíacos a dosis a las que no modifican la velocidad de conducción intracardíaca^{21,22}. Durante años, los fármacos representativos de este grupo han sido amiodarona y sotalol.

1. *Sotalol*. Este fármaco bloquea el componente rápido de la corriente de salida de K que presenta rectificación tardía (I_{Kr}) y los receptores β_1 -cardíacos. Como consecuencia, prolonga la DPA y los PRE auricular y ventricular, reduce la frecuencia sinusal y deprime el nodo aurículo-ventricular (AV)^{21,22}. El sotalol revierte la FbA a ritmo sinusal y lo mantiene tras cardioversión y previene la FbA postcirugía cardíaca. En pacientes con TV/FV, el sotalol era más efectivo que seis FA del grupo I para reducir la mortalidad total, cardíaca o súbita y al cabo de un año de tratamiento, la recurrencia de la arritmia era del 44% en los enfermos tratados con FA del grupo I y del 21% en los que recibían sotalol ($P < 0,0007$)^{15,16}. Sin embargo, el sotalol no es superior a los β -bloqueantes o a la amiodarona. Además, en pacientes con IM previo, el sotalol reduce de forma no significativa la mortalidad (18%) y desconocemos su efectividad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

2. *Amiodarona*. Presenta un mecanismo de acción complejo, ya que bloquea diversos canales iónicos (de Na, Ca y K) y los receptores α - y β -adrenérgicos de forma no competitiva, presentando propiedades vasodilatadoras sistémicas y coronarias^{21,22}. Además, presenta varios metabolitos activos, razón por la que sus efectos difieren cuando se administra por vía oral e i.v. y en tratamientos agudos y crónicos.

En *tratamientos agudos* prolonga el PRE y deprime la velocidad de conducción a través del nodo AV y de las vías accesorias, lo que explica su efectividad en el tratamiento de arritmias supraventriculares por reentrada intranodal, taquicardias de la unión AV y síndrome de Wolff-Parkinson-White, así como para controlar la frecuencia ventricular en presencia de ritmos supraventriculares rápidos. En *tratamientos crónicos*, la amiodarona prolonga la DPA y el PRE de todos los tejidos cardíacos y disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardíacas, a la vez que aumenta el umbral de fibrilación ventricular. La amiodarona prolonga los PRE cardíacos a todas las frecuencias de estimulación, siendo su efecto más marcado en las células musculares auriculares y ventriculares que en las células M y de Purkinje ventriculares⁷; como consecuencia, reduce la dispersión de los PRE intraventriculares y el intervalo QT y disminuye la reentrada del impulso cardíaco²³. El que prolongue poco la DPA a nivel de las células M y de Purkinje, unido a sus propiedades bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos y de los canales de Ca tipo L explica porqué, a pesar de que prolonga la DPA cardíaca, la amiodarona es el FA que produce una menor incidencia de *torsades de pointes*⁷. Sus propiedades bloqueantes de los canales de Na y Ca explican porqué ensancha el complejo QRS y deprime la conducción intraauricular, intraventricular o a través de las vías accesorias. Por sus propiedades bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos y de los canales de Ca tipo L, la amiodarona produce un efecto bradicardizante, suprime el automatismo del sistema His-Purkinje y el automatismo anormal en tejidos isquémicos y deprime la conducción a través del nodo AV. La amiodarona también produce vasodilatación sistémica y coronaria y reduce las demandas miocárdicas de O_2 (disminuye la frecuencia y la contractilidad cardíacas y la postcarga), lo que explica su utilidad en las arritmias asociadas a cardiopatía isquémica.

2.1. Efectividad clínica. La amiodarona suprime las taquicardias supraventriculares paroxísticas, en particular aquéllas asociadas al síndrome de Wolff-Parkinson-White, reduce la frecuencia ventricular en pacientes con flúter y/o FbA auricular, revierte la FbA a ritmo sinusal y mantiene el ritmo sinusal tras cardioversión de ambas arritmias. Administrada preoperatoriamente, disminuye la incidencia de FbA postoperatoria y administrada por vía i.v. tras cirugía previene la posterior aparición de esta arritmia⁴.

El meta-análisis de los efectos de la amiodarona en pacientes con IM previo, indica que reduce la mortalidad arritmogénica y tiende a reducir la mortalidad total^{24,25}; ambos efectos aumentan cuando la amiodarona se asocia con bloqueantes β -adrenérgicos. En pacientes con insuficiencia cardíaca, mejora la fracción de eyección y disminuye²⁶, o no modi-

fica²⁷, la mortalidad total. También suprime los extrasístoles ventriculares y las TV no sostenidas y puede controlar un 60-80% de las TV recurrentes en las que otros FA han fracasado. Por vía i.v. también controla la TV/FV resistente a lidocaína o procainamida^{28, 29} y aumenta la supervivencia en pacientes con parada cardíaca extrahospitalaria³⁰. En pacientes con parada cardíaca y TV/FV, la amiodarona es superior a los FA del grupo I, puede administrarse en pacientes con insuficiencia cardíaca y presenta una baja incidencia de *torsades de pointes* (< 1%), características que le convierten en el fármaco de elección, asociada o no, a un DAI.

Búsqueda de nuevos FA del grupo III

A pesar de su efectividad y de sus mínimos efectos proarritmogénicos, la amiodarona presenta una importante incidencia de reacciones adversas, algunas graves (fibrosis pulmonar, hipo/hipertiroidismo, hepatopatías), que limitan su utilidad y presenta una farmacocinética compleja, persistiendo en el organismo el fármaco y sus metabolitos activos hasta 90 días después de suspender el tratamiento. El sotalol prolonga el intervalo QT del ECG y puede producir taquiarritmias ventriculares polimórficas (*torsades de pointes*) que obligan a suspender el tratamiento cuando el QTc sea > 500 ms o cuando el QT aumenta más del 25% con respecto a su valor basal; el riesgo de proarritmia aumenta cuando se utiliza a dosis altas y en pacientes con insuficiencia renal.

Todo lo anterior estimuló la búsqueda de nuevos FA del grupo III, más efectivos y seguros que la amiodarona y el sotalol. Sin embargo, en esta búsqueda se partió de dos premisas incorrectas: a) que la actividad antiarrítmica de ambos fármacos era consecuencia exclusiva de su capacidad para prolongar la DPA y el PRE, olvidándose de sus propiedades simpaticolíticas, y b) que esta prolongación era consecuencia del bloqueo de las corrientes de salida de K, que participan en la repolarización cardíaca humana. Esta fue la razón para sintetizar los bloqueantes selectivos de la I_{Kr} (tabla 1). Sin embargo, como se observa en la figura 1, la DPA es la resultante de un balance entre corrientes de entrada de Na y Ca, que tienden a mantener la fase 2 del potencial de acción a niveles más despolarizados y de diversas corrientes de salida de K que tienden a acelerar la repolarización cardíaca. Por tanto, podemos obtener un FA del grupo III tanto por bloquear una o más corrientes de salida de K como por activar la entrada de Na y Ca en la célula. El aumento de la entrada de Ca no representa una opción terapéutica, ya que aumenta las resistencias vasculares periféricas y coronarias, la frecuencia cardíaca y las demandas miocárdicas de O_2 .

Tabla I Nuevos fármacos antiarrítmicos del grupo III

1. Bloqueantes selectivos de la I_{Kr} :	dofetilida, ibutilida, trecetilida.
2. Bloqueantes la I_{Kr} y de los receptores β 1-adrenérgicos:	sotalol, ersentalida.
3. Mecanismos múltiples:	
Ambasilida	Bloquea I_{Ks} , I_{Ks} e I_{CaL}
Azimilida	Bloquea I_{Kr} , I_{Ks} , I_{mae} e I_{CaL} Bloquea los receptores β 1-adrenérgicos y muscarínicos-M2
BRL-32872	Bloquea I_{kr} e I_{CaL}
Clofilium	Bloquea I_{ks} e I_{to}
Ibutilida	Bloquea I_{kr} y aumenta I_{Na}
Dronedarona	Bloquea I_{Kr} , I_{Ks} , I_{na} e I_{to}
Tedisamil	Blocks I_{Kr} and I_{to} (I_{KATP})
Trecetilida	Similares a las de la ibutilida

Nuevos fármacos antiarrítmicos

Recientemente se han comercializado dos nuevos fármacos antiarrítmicos del grupo III, ibutilida y dofetilida, que bloquean de forma selectiva la corriente de salida de potasio I_{Kr} . Esta corriente se activa rápidamente durante la fase 0 del potencial de acción y persiste activada hasta que el potencial de membrana alcanza los -40 mV (fig. 2), por lo que determina el comienzo de la fase 3 de repolarización⁷. Como consecuencia, dofetilida e ibutilida prolongan de forma dosis-depen-

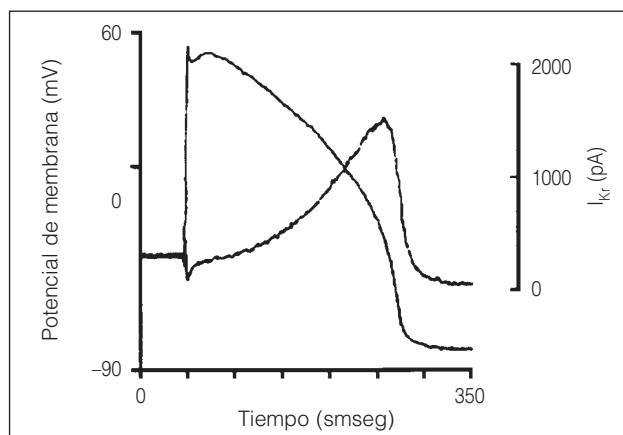


Figura 2.—La corriente I_{Kr} durante el potencial de acción ventricular. Obsérvese que la amplitud de la corriente aumenta marcadamente durante la fase 2 y el comienzo de la fase 3 del potencial de acción, lo que confirma su importante papel en el control de la repolarización cardíaca y del intervalo QT del ECG.

diente la duración del potencial de acción (y el intervalo QTc del ECG) y el PRE auricular y ventricular. En cualquier caso, esta prolongación es mucho más marcada a nivel auricular que ventricular, lo que podría explicar su selectividad frente a taquiarritmias supraventriculares. De hecho, ambos fármacos son efectivos para revertir la FbA a ritmo sinusal y mantienen el ritmo sinusal tras la cardioversión de la arritmia. Sin embargo, ambos fármacos no afectan la velocidad de conducción intracardiaca, por lo que a nivel del circuito de reentrada van a prolongar el período refractario y la longitud de onda del mismo, reduciendo el intervalo excitable; ello conducirá a un enlentecimiento progresivo en la frecuencia de la taquicardia y, en determinadas circunstancias, a su supresión restaurándose el ritmo sinusal. Tampoco modifican de forma significativa la frecuencia sinusal, los intervalos PR (no modifican la conducción a través del nodo AV), HV (no modifican la conducción a través del sistema His-Purkinje) y QRS (no modifican la despolarización ventricular) o los parámetros hemodinámicos o la contractilidad cardíaca. De hecho, en pacientes con insuficiencia cardíaca no modifican la presión arterial o la fracción de eyección ventricular. Por otro lado, la prolongación de la duración del QTc es la causa de que estos fármacos produzcan un síndrome de QT largo que puede conducir a la aparición de taquicardias polimórficas ventriculares denominadas *torsades de pointes*. Así pues, dofetilida e ibutilida son fármacos que también presentan el riesgo de inducir arritmias cardíacas.

Desventajas

Los bloqueantes selectivos de la I_{Kr} presentan algunas desventajas^{7,31,32}: a) prolongan la DPA y el PRE a frecuencias lentas, pero este efecto desaparece al aumentar la frecuencia cardíaca; este fenómeno, denominado «*reverse use-dependence*» disminuye su efectividad en presencia de taquiarritmias y facilita la aparición de postpotenciales tempranos y de *torsades de pointes*. Ello es debido a que cuando aumentamos la frecuencia cardíaca aumenta la amplitud de otras corrientes de salida de K (en particular la I_{Ks}), lo que conduce a un acúmulo de potasio en el espacio extracelular que aumenta la amplitud de la I_{Kr} y antagoniza el bloqueo producido por estos fármacos. El que la prolongación de la DPA y del intervalo QTc sea mayor a frecuencias cardíacas lentas explica porqué la incidencia de *torsades de pointes* aumenta en pacientes con bradicardia o pausas extrasistólicas prolongadas. b) La prolongación del PRE desaparece también al aumentar el tono simpático, p.ej. en situaciones de estrés o de ejercicio. c) El bloqueo de la I_{Kr} y el riesgo de *torsades de pointes* aumenta en presencia de hipokalemia. Por el contrario, la reposición de los niveles séricos de potasio aumenta la amplitud

de la I_{Kr} y suprime la aparición de las torsades; esto podría explicar su menor efectividad clínica a frecuencias cardíacas rápidas, ya que en estas circunstancias aumenta la concentración de potasio en el espacio extracelular que rodea a las células cardíacas.

El riesgo de torsades es mayor en mujeres y en pacientes con bradicardia, hipopotasemia, hipertrofia cardíaca, que reciben fármacos o presentan patologías que también prolongan el intervalo QTc (anti-depresivos, fenotiazinas, antibióticos macrólidos, antifúngicos, antihistamínicos H1, etc.) o producen hipopotasemia. En la mayoría de los pacientes, las torsades son autolimitadas y asintomáticas, aunque si se prolonga su duración se puede producir un síncope y muerte súbita si degenera en FV. El tratamiento implica corregir la hipopotasemia, la bradicardia (infusión i.v. de isoproterenol, implantación de un marcapasos), suprimir los fármacos que prolongan el intervalo QTc y administrar por vía i.v. sulfato de magnesio.

Dofetilida

Su principal efecto electrofisiológico es prolongar el PRE auricular y ventricular y el intervalo QTc del ECG³³. A nivel auricular, esta prolongación se correlaciona con la efectividad del fármaco para revertir el flúter y/o la FbA a ritmo sinusal.

Propiedades farmacocinéticas

Se absorbe muy bien por vía oral (biodisponibilidad > 90%), alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 2-3 horas. Cuando se administra con los alimentos se retrasa la absorción, pero no se modifica la cantidad total absorbida. Se une a proteínas plasmáticas en un 60-70% y presenta un volumen de distribución de 3 L/kg y una semivida de 8-10 horas^{34,35}. Casi el 80% del fármaco absorbido se elimina por vía renal sin biotransformar por filtración glomerular y a través del sistema de transporte activo de cationes del túbulo proximal renal. El resto, se biotransforma en el hígado a través del citocromo P450 (CYP3A4) en metabolitos inactivos, que se eliminan por vía renal. Por tanto, la dosis de dofetilida vendrá determinada por el aclaramiento de creatinina.

Reacciones adversas

La principal reacción adversa durante el tratamiento es la aparición de *torsades de pointes*. A pesar de que en todos los ensayos clínicos el tratamiento con dofetilida se iniciaba en medio hospitalario, la incidencia de torsades era del 0,8% en pacientes con taquiarritmias supraventriculares y del 3,3% en pacientes con insu-

ficiencia cardíaca. La incidencia de torsades aumenta con la dosis, en mujeres, en pacientes con un QTc basal > 450 mseg o con historia previa de taquicardia ventricular sostenida. En cualquier caso, debemos recordar que en todos los estudios se excluían los pacientes con frecuencia cardíaca < 50 lpm, intervalo QTc > 460 mseg o historia previa de *torsades de pointes*.

Interacciones medicamentosas

El verapamilo aumenta la absorción digestiva y los niveles plasmáticos de dofetilida. La cimetidina inhibe la eliminación renal de la dofetilida aumentando sus niveles plasmáticos y su semivida, por lo que en pacientes que precisen un tratamiento antiulceroso se utilizarán antiácidos (de aluminio o magnesio), ranitidina o inhibidores de la bomba de protones. Los inhibidores del CYP3A4 (macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasas, inhibidores de la recaptación de serotonina, amiodarona, zumo de pomelo, sulfametoxamina/trimetoprim o megestrol) aumentan las concentraciones plasmáticas de dofetilida y prolongan el intervalo QTc del ECG, facilitando la aparición de *torsades de pointes*. Sin embargo, la dofetilida no interactúa con digoxina, warfarina, propranolol, anticonceptivos orales, fenitoína o teofilina.

Dosificación

En pacientes con flúter o FbA, el tratamiento con dofetilida debe iniciarse en medio hospitalaria y bajo monitorización de su ECG, a fin de evaluar el valor del intervalo QTc después de cada dosis, reduciéndose ésta si el cambio del QTc es $\geq 15\%$ o si el QTc es > 500 mseg.

Usos clínicos

Taquiarritmias supraventriculares

Diversos estudios han analizado la seguridad y eficacia de la dofetilida en pacientes con flúter o FbA. Falk y cols.³⁶ compararon los efectos de dofetilida (4 y 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y placebo en 75 pacientes con flúter o FbA sostenida. La conversión a ritmo sinusal era del 12,5% y del 31% en el grupo activo y del 0% en el grupo placebo; la conversión era más frecuente en los pacientes con flúter que con FbA (54% vs 12,5%). En otro estudio de 6 meses de duración, la dofetilida (8 $\mu\text{g}/\text{kg}$) revertía a ritmo sinusal al 64% de los pacientes con flúter y al 30% de los que presentaban FbA (0-4% en el grupo placebo. $P < 0,006$)³⁹. En pacientes con flúter o FbA tras cirugía coronaria, la dofetilida (4 y 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$) revertía a ritmo sinusal en

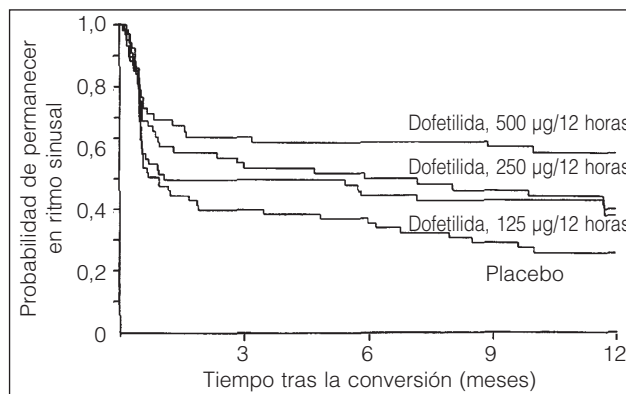


Figura 3.—Porcentaje de pacientes con flúter y/o fibrilación auricular que fueron revertidos a ritmo sinusal con dofetilida y persisten en él. Tomado de Singh y cols.³⁸.

el 36% y 44% de los pacientes, mientras que en el grupo placebo era del 24%³⁷.

La aceptación de la dofetilida en el tratamiento de pacientes con FbA persistente se basó en los resultados de los estudios SAFIRE-D (Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide) y EMERALD (European and Australian Multicenter Evaluative Research on Atrial Fibrillation). En ambos, los pacientes eran hospitalizados y en una primera fase se analizaba la capacidad de la dofetilida para revertir la arritmia a ritmo sinusal; posteriormente, los pacientes que persistían en ritmo sinusal tras cardioversión farmacológica o eléctrica de la arritmia se incluían en una fase de mantenimiento.

En el estudio SAFIRE-D, 325 pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria a recibir tratamiento con dofetilida: 125, 250 ó 500 $\mu\text{g}/12$ horas (fig. 3)³⁸. La dosis se reducía a la mitad si el aclaramiento de creatinina era de 40-60 ml/min o el QTc aumentaba entre un 15-24% y se suspendía si el QTc aumentaba > 25%. Durante la fase inicial la dofetilida revertía la FbA a ritmo sinusal en el 6,1%, 9,8% y 29,9% (1,2% en el grupo placebo). Durante la fase de mantenimiento se observó que al cabo de 6 y 12 meses de seguimiento, la dosis más alta de dofetilida (500 $\mu\text{g}/12$ horas) había revertido a ritmo sinusal al 50% y 47% de los pacientes (20-30% en el grupo placebo, $P = 0,05$).

En el estudio EMERALD, se compararon los efectos de dofetilida (125, 250 ó 500 $\mu\text{g}/12$ horas) y sotalol (80 mg/12 horas) frente a placebo en 545 pacientes. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 40 mg/ml fueron excluidos del estudio. La conversión a ritmo sinusal se producía en el 5,9%, 10,5% y 29,5% de los pacientes tratados con dofetilida y en el 5,1% y 1,5% de los tratados con sotalol y placebo, respectivamente. El 76-90% de los pacientes fueron convertidos a ritmo sinusal y entraron en la fase de manteni-

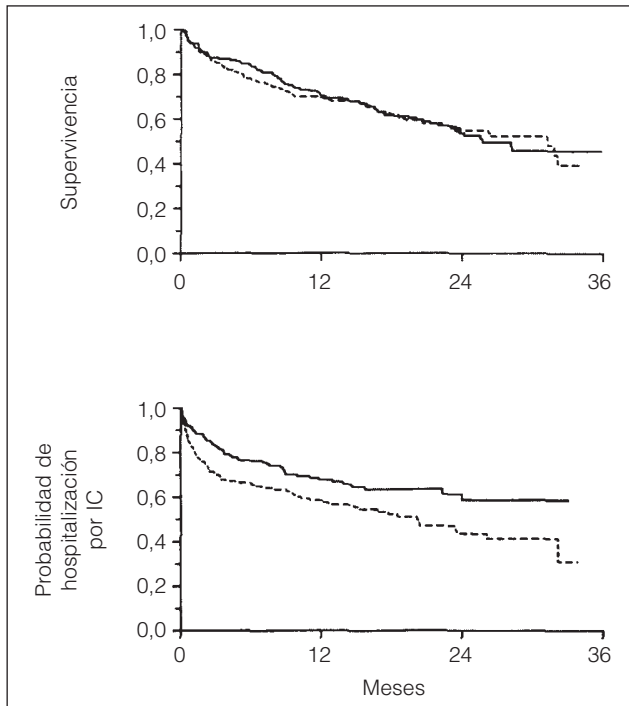


Figura 4.—La dofetilida no modifica la supervivencia (A) y reduce las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y fibrilación auricular. Tomado de Torp-Pedersen y cols.⁴¹.

miento, observándose tras un año de seguimiento que un 30%, 45% y 51% de los pacientes tratados con dofetilida persistían en ritmo sinusal (38% y 16% en el grupo tratado con sotalol o placebo, respectivamente). En este estudio la incidencia de torsades fue de 0,3%, 0,9% y 10,5% y ninguno en el grupo placebo.

En el estudio DIAMOND-AF (Danish Investigators on Arrhythmia and Mortality on Dofetilide), los 506 pacientes que presentaban FbA persistente recibieron 250 µg/12 horas de dofetilida³⁹. Tras un seguimiento de un mes se observó que 56 de los 249 pacientes estaban en ritmo sinusal (sólo 7 de los 257 pacientes asignados a placebo). Al cabo de este tiempo se procedía a la cardioversión de los pacientes con FbA, observándose la reaparición de la arritmia en el 35% de los tratados con dofetilida y en el 84% de los tratados con placebo y que los pacientes tratados con dofetilida presentaban un menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (fig. 4). Además, en los pacientes en ritmo sinusal tratados con dofetilida la incidencia de FA era inferior a la observada en el grupo placebo (2% frente a 10,5%. $P < 0,001$). Estos resultados avalan la utilidad de la dofetilida en pacientes con insuficiencia cardíaca y FbA asociada. La incidencia de torsades fue de 1,6% en el grupo tratado con dofetilida (0% en el grupo placebo).

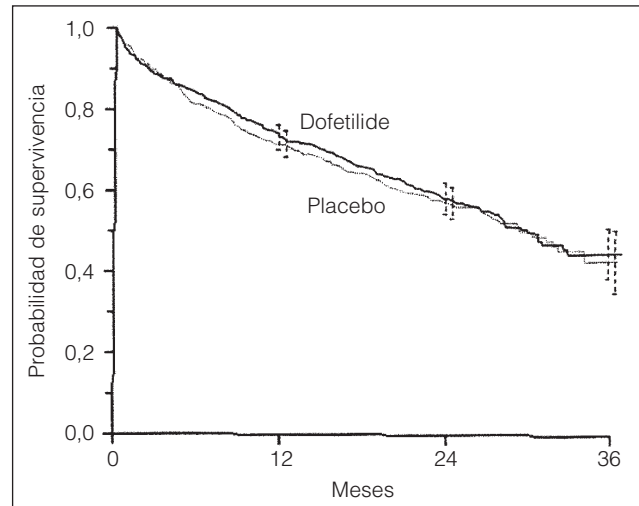


Figura 5.—La dofetilida no modifica la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda. Tomado de Torp-Pedersen y cols.⁴¹.

En resumen, la dofetilida es útil para revertir el flúter o la FbA a ritmo sinusal, así como para mantener el ritmo sinusal tras la cardioversión (eléctrica o farmacológica) de ambas arritmias. Sin embargo, no disponemos de datos clínicos en pacientes con FbA paroxística. Por otro lado, debemos recordar que puede producir *torsades de pointes* y que la dosificación deberá realizarse en base a la función renal del paciente.

Taquicardias ventriculares

El estudio DIAMOND analizó los efectos de la dofetilida en pacientes con arritmias supraventriculares o ventriculares, con o sin insuficiencia cardíaca (DIAMOND-CHF) o infarto de miocardio previo (DIAMOND-MI)^{40,41}. En el DIAMOND-CHF se incluyeron 1.518 pacientes con disfunción ventricular y en el DIAMOND-MI, 1.510 pacientes que había presentado un IM en los 7 días previos; en ambos estudios, la fracción de eyección era $< 35\%$. Los pacientes recibieron dofetilida (500 µg/12 horas) o placebo. En ambos estudios, la mortalidad era similar en los grupos tratados con dofetilida o placebo [DIAMOND-CHF: 311 muertes (41%) en el grupo de dofetilida frente a 317 (42%) en el grupo placebo; DIAMOND-MI: 230 muertes (31%) en el grupo de dofetilida frente a 243 (32%) en el grupo placebo]. Estos resultados indican que, a diferencia de los fármacos antiarrítmicos del grupo I y del sotalol, la dofetilida no aumenta la mortalidad total o arritmogénica en pacientes con insuficiencia cardíaca o IM previo (fig. 5); la dofetilida tampoco modificaba la hospitalización asociada a empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Ibutilida

Es un bloqueante de la I_{Kr} , que a ciertas dosis puede activar también la entrada de iones Na durante las fases 0, 1 y 2 del potencial de acción cardíaco. Ambas acciones aumentan las cargas positivas en la célula cardíaca y retrasan la repolarización, prolongando la DPA y el PRE auricular y ventricular^{42,43}. La ibutilida, además, reduce la energía necesaria para la desfibrilación auricular.

Propiedades farmacocinéticas

La ibutilida no se administra por vía oral debido a que sufre un marcado efecto de primer paso hepático. Por tanto, se administra por vía i.v. Se une sólo en un 44% a proteínas plasmáticas, difunde ampliamente por el organismo y su semivida de eliminación es de 6 horas (entre 2 y 12 horas)^{22,43}. Se biotransforma en el hígado, utilizando vías independientes del citocromo P450, en diversos metabolitos inactivos que se eliminan por orina. No es necesario reajustar la dosis de ibutilida en pacientes con insuficiencia renal, mientras que en presencia de insuficiencia hepática disminuye el aclaramiento y aumentan los efectos del fármaco, por lo que es necesario prolongar el tiempo de monitorización del paciente tras la supresión del fármaco.

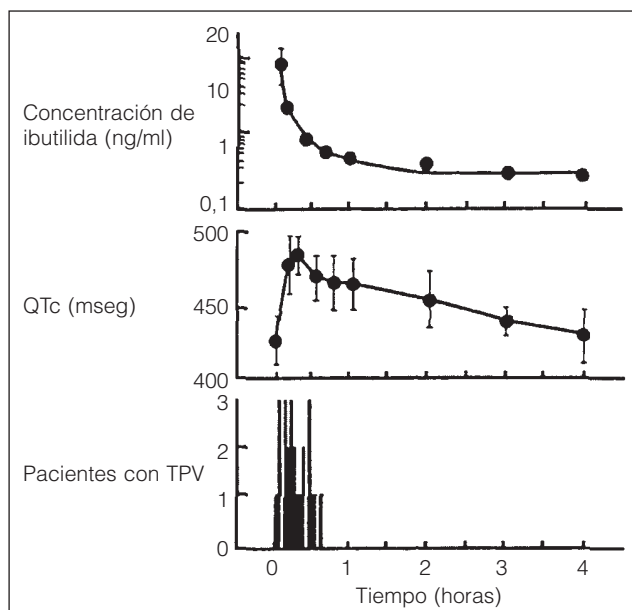


Figura 6.—Correlación entre niveles plasmáticos, prolongación del QTc y aparición de taquicardias polimórficas ventriculares (torsades de pointes) tras la administración de ibutilida en pacientes con flúter y/o fibrilación auricular.

Reacciones adversas

La incidencia de *torsades de pointes* es del 2-3% en pacientes con FbA y del 8-12% en aquéllos con flúter auricular, si bien raramente se precisa cardioversión eléctrica para suprimir la arritmia⁴⁴. Las torsades aparecen en los primeros 40 minutos del comienzo de la infusión (fig. 6), pero no existe una correlación entre la dosis o los niveles plasmáticos del fármaco y la aparición de las torsades. Se desconoce la seguridad de la ibutilida en pacientes embarazadas y en niños. La ibutilida no interactúa con digoxina, calcioantagonistas o beta-bloqueantes.

Dosificación

En pacientes con flúter/ FbA y con peso ≥ 60 kg, la ibutilida se administra a la dosis de 1 mg durante un período de 10 minutos (0,01 mg/kg en pacientes que pesan < 60 kg), pudiendo repetirse esta pauta de tratamiento si la arritmia persiste al cabo de 10 minutos de finalizar la administración del fármaco. La infusión deberá finalizarse tan pronto como se suprima la arritmia, si se prolonga de forma marcada el intervalo QTc o si aparece una *torsade de pointes*. Los pacientes deben monitorizarse las primeras 4 horas que siguen a la administración del fármaco o hasta que el intervalo QTc vuelva a los valores previos al tratamiento; la monitorización se prolongará en los pacientes que desarrollan taquiarritmias ventriculares o con hepatopatías importantes, ya que en estas condiciones está disminuido el aclaramiento del fármaco. Se excluirán del tratamiento con ibutilida los pacientes de alto riesgo, es decir, aquéllos que presentan bradicardia, hipopotasemia, un QTc > 440 mseg o que reciben fármacos que prolongan el QT (antiarrítmicos de los grupos IA o III, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, ciertos antihistamínicos).

Usos clínicos

En Estados Unidos, la ibutilida es el fármaco de elección para realizar la conversión rápida del flúter/ FbA a ritmo sinusal⁴³⁻⁴⁵. Aunque la cardioversión eléctrica es muy efectiva, particularmente cuando se realiza en pacientes que ya reciben tratamiento antiarrítmico, este procedimiento requiere anestesia, lo que aumenta el coste y consume tiempo. Por ello, en determinados pacientes la cardioversión química con ibutilida reduce costes y puede ser conveniente para el médico y el paciente. Por otro lado, la reciente demostración de que la ibutilida disminuye el umbral de desfibrilación auricular permite mejorar los resultados de la cardioversión eléctrica.

Dos estudios controlados frente a placebo han demostrado la seguridad y eficacia de la ibutilida en pacientes con flúter y/o FbA. Ellengoben y cols.⁴⁶ compararon la administración i.v. de ibutilida (0,01, 0,015, 0,020 y 0,025 mg/kg) frente a placebo en 200 pacientes con flúter y/o FbA de 3 horas a 90 días de duración, de los que el 72% presentaba cardiopatías estructurales y dilatación auricular. La supresión de la arritmia era del 3% en el grupo placebo y del 12%, 33%, 45% y 46%, respectivamente, tras la administración de ibutilida. Ésta era mucho más efectiva en los pacientes con flúter (33%) que en los que presentaban FbA (29%) y la reversión a ritmo sinusal se producía en los primeros 30 minutos en el 80% de los pacientes. La reversión a ritmo sinusal estaba relacionada con la duración de la arritmia, de tal forma que se producía en un 42% en los pacientes en los que la duración de la arritmia era ≤ 30 días y del 16% cuando la duración era > 30 días. En este estudio, las *torsades de pointes* aparecieron en un 3,6% de los pacientes; todos ellos presentaban reducción de la fracción de eyección ventricular, y el intervalo QTc basal era > 440 mseg.

Stambler y cols.⁴⁴ compararon los efectos de la infusión durante 10 minutos de dos dosis de ibutilida (1 y 0,5 mg ó 1 y 1 mg) frente a placebo en pacientes con flúter/ FbA de 3 horas a 45 días de duración. Se excluyeron los pacientes con QTc > 400 mseg, hipokalemia (< 4 mEq/L) o historia previa de *torsades de pointes*. La ibutilida revertía la arritmia a ritmo sinusal en el 47% de los pacientes (2% de los tratados con placebo), siendo la reversión más frecuente en los pacientes con flúter que en los que presentaban FbA (63% frente a 31%). De nuevo, la reversión era mayor en los pacientes con menor duración de la arritmia (fig. 7). *Torsades de pointes* parecieron en el

8,3% de los pacientes tratados, siendo mayor el riesgo en pacientes con flúter (12,5%) que con FbA (6,2%). El riesgo de aparición de *torsades de pointes* se correlacionaba con el sexo femenino, la presencia de insuficiencia cardíaca y bradicardia.

Así pues ambos estudios confirmaban que la ibutilida era más efectiva para revertir el flúter que la FbA a ritmo sinusal y que su efectividad se correlaciona con la duración de la arritmia y el tamaño auricular. En estudios comparativos, que incluyen un grupo reducido de pacientes, la ibutilida ha demostrado ser superior a sotalol o procainamida para revertir el flúter/FbA a ritmo sinusal⁴³. Sin embargo, no existen estudios comparativos con flecainida o propafenona. También se ha demostrado que la ibutilida es efectiva en la reversión a ritmo sinusal del flúter/FbA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, y aunque no está aceptada su utilización, también es efectiva para prevenir la reinducción de taquicardia ventricular en pacientes con cardiopatía isquémica.

Nuevos fármacos antiarrítmicos en desarrollo

En la actualidad se encuentran en fase de desarrollo FA que bloquean diversos canales iónicos y receptores cardíacos (tabla 1). En este grupo se incluyen el tedisamilo y la azimilida. El tedisamilo bloquea diversas corrientes repolarizantes de salida de K [I_{Kr} , I_{to} e $I_{K(ATP)}$], disminuye la frecuencia sinusal y presenta propiedades antiisquémicas. En modelos animales, prolonga el período refractarios auricular y ventricular y exhibe propiedades antifibrilatorias. La azimilida bloquea las corrientes cardíacas de entrada de Na y Ca o diversas corrientes de salida de K (I_{Kr} , I_{Ks}), así como los receptores β -adrenérgicos y muscarínicos-M2⁴⁷. Prolonga la DPA, el PRE auricular y ventricular y el intervalo QT del ECG, pero no modifica el complejo QRS del ECG, la frecuencia cardíaca o la presión arterial. En modelos animales, la azimilida prolonga el PRE cardíaco incluso a frecuencias rápidas, reduce la incidencia de muerte súbita tras oclusión coronaria y exhibe propiedades antifibrilatorias. En ensayos clínicos, la azimilida, a la dosis de 125 mg/día, revierte el flúter y la FbA a ritmo sinusal, mantiene éste tras cardioversión, prolonga las recurrencias de la FbA y reduce el número de choques en pacientes con TV/FV portadores de un desfibrilador implantable-DAI⁴⁸.

Otra estrategia es «mejorar el perfil» de algunos FA ya comercializados. Puesto que algunas reacciones adversas de la amiodarona se atribuyeron a la presencia de dos átomos de yodo en su molécula, se ha diseñado la dronedarona, que carece de átomos de yodo y que, en ensayos clínicos, muestra un perfil de eficacia bastante similar al de la amiodaro-

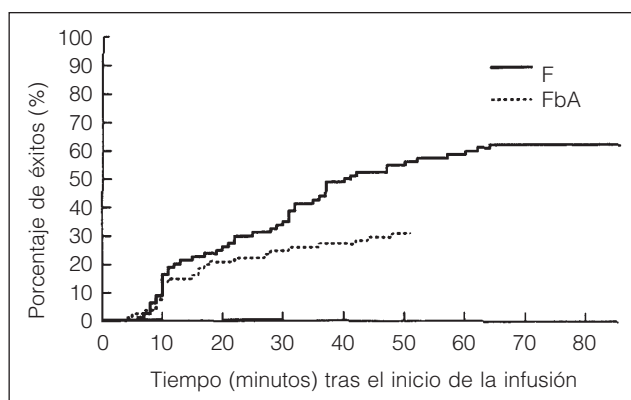


Figura 7.—Conversión a ritmo sinusal producido por la ibutilida en pacientes con flúter (F) y/o fibrilación auricular (FbA). Tomado de Stambler y cols.⁴⁴.

na. Otro ejemplo es la trecetilida, un derivado de la ibutilida que, a diferencia de ésta, puede administrarse por vía oral.

En la actualidad, desconocemos la eficacia y seguridad clínica de la mayoría de estos nuevos FA y no existen ensayos clínicos que hayan evaluado y comparado su eficacia con la de sotalol y/o amiodarona.

NUEVAS ESTRATEGIAS ANTIARRÍTMICAS

Desde la introducción en 1918 de la quinidina para el tratamiento de las arritmias cardíacas, todos los FA se diseñaron para suprimir las alteraciones electrocardiográficas arritmogénicas y no para modificar el sustrato arritmogénico que genera y mantiene la arritmia. Recientemente, se ha demostrado que las arritmias cardíacas producen un fenómeno denominado remodelado cardíaco que modifica las propiedades eléctricas (expresión de canales y bombas de la membrana) y estructurales cardíacas (fibrosis, hipertrofia, isquemia, inflamación). Por ello, en la actualidad pensamos que el tratamiento antiarrítmico debe ir dirigido a modificar el sustrato arritmogénico que genera/mantiene la arritmia y no, como se había hecho hasta ahora, a bloquear corrientes iónicas y/o receptores, que pueden haber sido ya modificados por la propia arritmia. En este caso, el objetivo sería diseñar FA capaces de prevenir la evolución de la cardiopatía hasta un límite en el que se genera la arritmia o prevenir los factores que la desencadenan.

TRATAMIENTO ANTIARRÍTMICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

En condiciones normales, el impulso generado en el nodo seno-auricular difunde y despolariza las aurículas de forma uniforme en unos 40 milisegundos. Gordon Moe propuso en 1962⁴⁹ que la FbA implicaba la activación continua de la aurícula por múltiples frentes de onda (*multiple wavelets theory*) de longitud y dirección variables. Un concepto importante para comprender la génesis y tratamiento de la FbA es el de longitud de onda (LO), que se define como la distancia recorrida por el impulso cardíaco durante el período refractario auricular o PRA ($LO = PRA \times \text{velocidad de conducción}$)⁵⁰. Para que la activación auricular persista es necesario que el tiempo que el impulso tarda en recorrer el circuito sea superior al tiempo que el tejido auricular tarda en recuperar su excitabilidad y que viene definido por el PRA¹⁹. Sin embargo, los circuitos de reentrada que mantienen la FbA se extinguen cuando el frente de activación encuentra tejido auricular en período refractario absoluto y que, por tanto, es inexcitable. Es decir, que el parámetro vulnerable de la FbA es el PRA. La co-

existencia de PRA cortos y no uniformes y de una velocidad de conducción intraauricular lenta, aumenta el número de circuitos de reentrada y facilita el automantenimiento de la FbA, a la vez que disminuye la posibilidad de reversión a ritmo sinusal, espontánea o tras cardioversión^{19,51}. Aquellas situaciones que acortan el PRA (hipertiroidismo), disminuyen la velocidad de conducción (fibrosis asociada a reumatismo, hipertensión arterial, valvulopatías, insuficiencia cardíaca, envejecimiento, miocarditis) o producen ambos efectos (isquemia, aumento del tono vegetativo) facilitan la FbA. Por el contrario, los fármacos antiarrítmicos que prolongan el PRA (fármacos de los grupos IA, IC y III) han sido utilizados para prevenir las recurrencias de la FbA. A su vez, la dilatación y la fibrosis de la aurícula dificulta la propagación uniforme de los impulsos cardíacos, facilita la activación simultánea de la aurícula por varios frentes de onda y permite acomodar más circuitos de reentrada.

También se ha propuesto que la FbA podría deberse a la invasión de la aurícula por frentes de excitación sucesivos que se estaban generando a frecuencias muy altas (15-20 Hz) por un mecanismo no bien conocido. Recientemente se ha identificado la presencia de: a) *focos automáticos* localizados en el tejido auricular que rodea la embocadura de las venas pulmonares, que pueden suprimirse mediante ablación transcáteter con radiofrecuencia con buenos resultados terapéuticos⁵². Dado que la frecuencia a la que se están generando los frentes de excitación es muy alta no se conducen en la aurícula de forma continua, sino que se produce conducción «fibrilatoria», desorganizándose la activación tanto más cuanto más se aleja del foco que la genera. b) Utilizando la técnica de mapeo óptico de alta resolución con colorantes potenciométricos se ha podido demostrar la existencia de uno o varios *microcircuitos de reentrada (rotors)* de dimensiones muy reducidas capaces de generar frentes de excitación a frecuencias muy altas localizados en la aurícula izquierda⁵³.

NUEVOS CONCEPTOS EN LA GÉNESIS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La FbA se caracteriza por la presencia en el electrocardiograma de una actividad auricular rápida (> 400 latidos/min), irregular, de amplitud variable (0,2-0,5 mV) y con posible respuesta ventricular irregular. En los últimos 5 años, lo que ha revolucionado nuestros conceptos ha sido la demostración de que la propia FbA crea las condiciones tanto eléctricas como anatómicas para autoperpetuarse, produciendo modificaciones en el tejido auricular, conocidas genéricamente como «remodela-

do auricular»^{54,55}. Así, cuanto mayor sea la duración del episodio de FbA o cuanto mayor sea la frecuencia de recurrencias de la arritmia, menos posibilidades habrá de reversión de la FbA a ritmo sinusal. Por ello, un gran porcentaje de pacientes con FbA paroxística desarrollará una FbA crónica incluso en ausencia de cardiopatía subyacente. Por otro lado, el éxito del tratamiento farmacológico depende de la duración de la FbA, observándose que la cardioversión es menos efectiva cuando la FbA persiste más de 72 horas.

1. *Remodelado eléctrico*. La FbA, *per se*, altera las propiedades electrofisiológicas auriculares (remodelado eléctrico), de modo que promueve su propio mantenimiento y recurrencia. Estos cambios incluyen⁵⁴⁻⁵⁷: a) un acortamiento no uniforme de la duración del potencial de acción y del PRA, lo que acentúa la dispersión de ambos parámetros entre diversas regiones de la aurícula. b) En condiciones normales, la estimulación de la aurícula a frecuencias rápidas acorta el PRA; sin embargo, tras estimulación crónica de la aurícula este proceso de acomodación desaparece, observándose que los PRA son más cortos que en condiciones normales a cualquier frecuencia de estimulación. c) Finalmente, tras varias semanas de FbA, se produce una disminución de la velocidad de conducción intraauricular que contribuye al remodelado eléctrico y a la perpetuación de la arritmia. Estos cambios facilitan la coexistencia de múltiples frentes de onda y el automantenimiento de la FbA, dificultan su reversión a ritmo sinusal y facilitan las recurrencias tras la cardioversión.

El acortamiento de la duración del potencial de acción auricular podría deberse a una disminución de las corrientes de entrada de Na y Ca y/o a un aumento de las corrientes de salida de K. En miocitos auriculares de pacientes con FbA, se ha demostrado que disminuye el ARNm que codifica las subunidades α de los canales de Ca tipo-L ($\alpha 1C$), de los canales de K que generan la I_{T0} (Kv4,3) y de Na (hNa); esta reducción del ARNm va paralela a la de la amplitud de las corrientes I_{Ca} , I_{T0} e I_{Kur} , sin que se modifiquen su cinética o dependencia de voltaje, lo que confirma la reducción del número de canales funcionantes; sin embargo, no se modifica la amplitud de otras corrientes iónicas (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{CaT} , $I_{Cl,Ca}$ e I_{K1})⁵⁴⁻⁵⁹. La reducción de la I_{Ca} produce un acortamiento del PRA, mientras que la reducción de las corrientes de salida de K (I_{T0} e I_{Kur}) intenta, sin éxito, contrarrestar este acortamiento. La disminución de la velocidad de conducción se asocia a una reducción en la amplitud de la I_{Na} y a un desacoplamiento intercelular secundario al aumento de la $[Ca]_i$ y a los cambios en la expresión de conexinas-Cx que la FbA produce⁶⁰. Los ratones que carecen de la Cx-40 presentan una alta susceptibilidad a las taquiarritmias auriculares⁶¹, habiéndose sugerido que el remodelado de las Cx podría estar implicado en la patogé-

nesis de la FbA crónica. En cabras con FbA crónica, disminuye la expresión de Cx-40 en ciertas áreas auriculares, lo que facilitaría la aparición de zonas de bloqueo de la conducción a este nivel; sin embargo, la expresión de Cx-43 aumenta o no se altera⁶². También se ha observado un aumento en la expresión de Cx-40, pero no en Cx-43 y Cx-45, en pacientes con FbA posoperatoria⁶³, lo que se manifiesta por una conducción intraauricular más lenta y discontinua y la fragmentación del frente de onda auricular en múltiples frentes de onda. La expresión de las conexinas auriculares es regulada de forma independiente, observándose que la angiotensina II y la hipertrofia cardíaca la aumentan⁶⁴.

2. *Remodelado anatómico*. Al cabo de varias semanas-meses de fibrilación, se producen cambios estructurales en la aurícula (dilatación, hipertrofia miocitaria, fibrosis, pérdida de miofibrillas, acúmulo de glucógeno, dispersión de cromatina nuclear, fragmentación del retículo sarcoplásmico, reducción de las crestas mitocondriales) que se asemejan a la morfología del miocardio hibernado⁵⁴⁻⁵⁷. Este cuadro, denominado «remodelado anatómico o taquimiocardiopatía», facilita la dispersión de los PRA y deprime la velocidad de conducción intraauricular, efectos que asociados a los producidos por el remodelado eléctrico, favorecen la perpetuación de múltiples frentes de reentrada de la FbA.

TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Ensayos clínicos controlados han demostrado: a) que los FA de los grupos I (IA, IC: bloqueantes de los canales de Na) y III presentan una pobre efectividad clínica, menor de la esperada (sólo un 50-65% de los pacientes revertidos a ritmo sinusal persisten en el mismo a los 6 meses de iniciar el tratamiento; b) ningún FA es superior a los restantes para revertir la FbA a ritmo sinusal, y c) todos ellos presentan importantes efectos proarrítmicos ventriculares que ponen en peligro la vida de los pacientes de más alto riesgo.

El que la propia FbA disminuya la expresión de los canales de Na y K que constituyen la diana terapéutica de los FA de los grupos I y III podría explicar estos malos resultados y porqué los FA son efectivos para revertir la FbA de reciente comienzo (en las primeras 24-48 horas), pero pierden su efectividad cuando la arritmia se hace persistente. En estas circunstancias, el objetivo es prolongar el PRA al aumentar la frecuencia auricular, algo que consiguen flecainida y propafenona. Otra alternativa es revertir/prevenir las alteraciones estructurales que aparecen en pacientes con FbA asociada a hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica.

ca. Ello puede obtenerse con fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECAs, ARAll), β -bloqueantes o antioxidantes.

PAPEL DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA) EN LA GÉNESIS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La angiotensina II (All) facilita la aparición de arritmias en el miocardio del paciente hipertenso, con insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica porque: a) aumenta la frecuencia, la contractilidad y las demandas miocárdicas de O_2 , la producción de radicales libres y el tono simpático; b) produce vasoconstricción coronaria e hipopotasemia, y c) exhibe propiedades tróficas sobre los miocitos cardíacos (produce hipertrofia cardíaca) y, directamente o a través de la liberación de aldosterona, aumenta la fibrosis intersticial y perivascular cardíaca que desacopla los miocitos cardíacos y disminuye la velocidad de conducción intracardiaca.

Diversas evidencias indican que la activación del SRAA juega un importante papel en el remodelado estructural de la FbA^{65,71}: a) Los miocitos cardíacos expresan el enzima de conversión de la angiotensina II (ECA) y todos los componentes del SRAA. b) En los enfermos con FbA paroxística o crónica está aumentada la expresión del ECA y los niveles auriculares de All y de cinasas activadas por mitógenos (MAPKs: Erk, JNK y p38). Este aumento de los niveles de All estimularía los receptores AT1, produciendo vasoconstricción, anti-diuresis, aumento de la presión y volumen auriculares, hipertrofia de los miocitos cardíacos, proliferación de los fibroblastos y aumento de las proteínas de la matriz extracelular. c) La expresión del ECA aumenta en presencia de diversos procesos asociados con una mayor incidencia de FbA (sobrecargas de presión y/o de volumen, hipertrofia cardíaca, hipertensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, senescencia), lo que sugiere la existencia de una correlación entre la activación del SRAA y, más en particular de la activación de los receptores AT1 y de la FbA⁶⁶.

Por todo lo anterior, sería de esperar que los fármacos que inhiben la síntesis de la All (inhibidores del enzima de conversión o IECAs) o previenen sus acciones deletéreas, mediadas a través de los receptores AT1 (antagonistas de los receptores AT1 o ARAll), podrían representar un nuevo abordaje del remodelado auricular y una nueva estrategia en el tratamiento y profilaxis de la FbA, particularmente en pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o dilatación auricular. En un modelo de insuficiencia cardíaca y FbA aumentan los niveles auriculares de All y la expresión de los receptores AT1 y

AT2, así como de las cinasas activadas por mitógenos⁶⁷. En este modelo, el enalapril reducía los niveles auriculares de All y la expresión de los receptores AT1 y AT2 sin modificar la de las MAPKs y reducía la fibrosis auricular, cambios que se acompañaban de una mejoría de la velocidad de conducción y de una reducción de la fibrosis auricular y de la duración de la FbA. Por otro lado, captopril y candesartán previenen el remodelado eléctrico en perros sometidos a estimulación auricular rápida⁶⁸. En estudios clínicos, el tratamiento con IECAs disminuye la presión intraauricular y la frecuencia de los latidos prematuros auriculares, las recurrencias tras cardioversión eléctrica y la incidencia de FbA en pacientes con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca⁶⁹⁻⁷¹.

Estas acciones antiarrítmicas serían debidas a la capacidad de los IECAs para: a) reducir la tensión parietal cardíaca, las demandas miocárdicas de O_2 (reducen pre y postcarga) y el tono simpático; b) inhibir las acciones tróficas de la All (disminuyen la hipertrofia miocitaria, la fibrosis y la dilatación cardíaca y mejoran la función auricular); c) actuar como barredores de radicales libres en el miocardio isquémico aumentando los niveles de NO, y d) aumentar la producción de cininas³⁴, que incrementan el flujo coronario y la captación de glucosa y reducen la pérdida de K y de ATP por la célula cardíaca durante la isquemia; además, aumentan la liberación de PGI_2 y de NO, que ejercen potentes acciones vasodilatadoras coronarias, antiarrítmicas, antiagregantes plaquetarias y antimitogénicas.

REMODELADO ELÉCTRICO VENTRICULAR

En pacientes con IM previo, existen diversas alteraciones estructurales, que facilitan la aparición de arritmias ventriculares: a) la escara fibrótica, que disocia los haces de células cardíacas y facilita la aparición de zonas de bloqueo de la conducción intraventricular; b) cambios en la distribución de uniones estrechas (*gap-junctions*), que reducen la velocidad de conducción intracardiaca; c) la hipertrofia cardíaca, que se asocia a una marcada inhomogeneidad de los períodos refractarios ventriculares, y d) el remodelado de la pared ventricular, que facilita la distensión de los miocitos cardíacos, lo que se traduce en un aumento en la disparidad de la refractariedad ventricular. En estas condiciones, las arritmias ventriculares son desencadenadas por episodios de isquemia recurrente, fluctuaciones del tono vegetativo y de la actividad neurohumoral (tono simpático, SRAA), alteraciones electrolíticas y fármacos que prolongan el intervalo QTc. La profilaxis de las arritmias ventriculares debería ir dirigida a prevenir la formación de la escara fibrótica y los cambios estructurales ventriculares, que constituyen el remodelado

ventricular postinfarto. Para ello, el tratamiento debería empezar en la fase aguda del infarto, administrando fármacos que reducen el área infartada y/o en riesgo [fibrinolíticos, antiagregantes (aspirina), β -bloqueantes e IECAs]. Posteriormente, debemos dirigir nuestros esfuerzos a prevenir la isquemia coronaria (nitratos, β -bloqueantes), retrasar la progresión de la placa de ateroma (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), revertir la hipertrofia y la fibrosis cardíaca (IECAs, espironolactona) e inhibir la activación neurohumoral (β -bloqueantes, IECAs, antagonistas de los receptores AT1). Es decir, que en el paciente con cardiopatía isquémica, los nuevos antiarrítmicos serán fármacos que retrasen o prevengan el desarrollo del sustrato arritmogénico.

CONCLUSIONES

Los FA siguen siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con arritmias cardíacas. Sin embargo, la variabilidad de la respuesta y la aparición de efectos proarrítmicos hace necesario diseñar nuevos FA. Nuestros esfuerzos deben ir dirigidos a diseñar FA que, a diferencia de los anteriores, sean capaces no sólo de modular las propiedades eléctricas del miocardio, sino que modifiquen el sustrato arritmogénico que dispara y/o mantiene la arritmia. Desde este punto de vista, los nuevos FA deberán ser el resultado de un mejor conocimiento de cómo la patología cardíaca o la propia arritmia modifican las propiedades electrofisiológicas cardíacas. La identificación de las bases genéticas implicadas en la génesis de algunas arritmias cardíacas añade una nueva dimensión en la búsqueda de tratamientos selectivos basados en el genotipo de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
2. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators: Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-33.
3. Yusuf S, Teo K: Approaches and prevention of sudden death: need for fundamental reevaluation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: S233-9.
4. Singh B: Current antiarrhythmic drugs: an overview of mechanisms of action and potential clinical utility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 283-301.
5. Roden D, George A Jr: Structure and function of cardiac sodium and potassium channels. *Am J Physiol* 1997; 27: H511-25.
6. Nattel S: The molecular and ionic specificity of antiarrhythmic drug actions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 272-82.
7. Tamargo J: A review: drug-induced torsades de pointes: from molecular biology to bedside. *Jap J Pharmacol* 2000; 83: 1-19.
8. Akiyama T, Pawitan Y, Greenberg H y cols.: Increased risk of death and cardiac arrest from encainide and flecainide in patients after non-Q-wave acute myocardial infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1551-5.
9. Hallstrom A, Cobb L, Yu B y cols.: An antiarrhythmic drug experience in 941 patients resuscitated from an initial cardiac arrest between 1970 and 1985. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1025-31.
10. Morganroth J, Goin J: Quinidine-related mortality in the short-to-medium-term treatment of ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Circulation* 1991; 84: 1977-83.
11. Middlekauff H, Stevenson W, Tillich J: Prevention of sudden death in survivors of myocardial infarction: a decision analysis approach. *Am Heart J* 1992; 123: 475-80.
12. Hine L, Laird N, Hewitt P y cols.: Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2694-702.
13. Flaker G, Blackshear J, McBride R y cols.: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 427-532.
14. Coplen S, Antman E, Berlin J y cols.: Efficacy and safety of quinidine therapy for the maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-16.
15. Mason J, ESVEM Investigators: A randomized comparison of electrophysiologic study to electrocardiographic monitoring for prediction of antiarrhythmic drug efficacy in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993; 329: 445-51.
16. Mason J, ESVEM Investigators: A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993; 329: 452-8.
17. CASCADE Investigators: The CASCADE Study: randomized anti-arrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle. *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-7.
18. Wang Z, Pelletier LC, Talajic M y cols.: Effects of flecainide and quinidine on human atrial potentials: role of rate dependence and comparison with guinea pig, rabbit and dog tissues. *Circulation* 1990; 82: 274-83.
19. Tamargo J: Fármacos antiarrítmicos en la fibrilación auricular. *Rev Lat Cardiol* 1999; 20 (Supl): 12-20.
20. Tamargo J (Ed). Flecainida. Revisión 2000. Ed. TCC, Madrid. 2000. p. 1-98.
21. Tamargo J, Almendral J: Pharmacologic Treatment of Arrhythmias. En: Cardiology. Eds. Dalla Volta S, Bayés A, Brochier M, Dienstl F, Jezek V, Mortensen S, Poole-Wilson P, Braunwald E. McGraw-Hill, Londres. 1999: 255-62.
22. Tamargo J, Valenzuela C: Fármacos antiarrítmicos. En: Farmacología Humana. 4ª Ed. Eds. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Ed. Masson, S.A. Barcelona. 2002 (en prensa).
23. Cui G, Sen L, Sager P y cols.: Effects of amiodarone sotalol and sotalol on QT dispersion. *Am J Cardiol* 1995; 75: 465-9.
24. Julian DG, Camm AJ, Grangin G y cols., for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT) Investigators: randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-73.
25. Cairns J, Connolly S, Roberts R y cols., for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators: randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 394: 675-82.
26. Doval H, Nul D, Grancelli H y cols.: Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-8.
27. Singh S, Fletcher R, Gross Fisher S y cols., for the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *New Engl J Med* 1995; 333: 77-82.

28. Kowey PR, Levine JH, Pacífico A y cols., for the Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group: randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia and fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 3255-63.
29. Scheinman M, Levine J, Cannom D y cols., for the Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators' Group: Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1995; 92: 3264-72.
30. Kudenchuk P, Cobb L, Copass M y cols.: Amiodarone for Resuscitation after Out-of-Hospital Cardiac Arrest Due to Ventricular Fibrillation. *New Engl J Med* 1999; 341: 871-8.
31. Hondeghem L, Snyders D: Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential, but a long way to go: reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990; 81: 686-690.
32. Baskin EP, Lynch JJ Jr: Comparative effects of increased extracellular potassium and pacing frequency on the class III activities of methanesulfonanilide I₁, blockers dofetilide, D-sotalol, E-4031, and MK-499. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 199-208.
33. Mounsey JP, DiMarco JP: Dofetilide. *Circulation* 2000; 102: 2665-70.
34. Le Coz F, Funck-Brentano C, Morell T y cols.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the effects of oral and intravenous administrations of dofetilide on ventricular repolarization. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 533-42.
35. Tham TC, MacLennan BA, Burke MT y cols.: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the class III antiarrhythmic agent dofetilide (UK-68,798) in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 507-12.
36. Falk RH, Pollak A, Singh SN y cols., for Dofetilide Investigators: Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 385-90.
37. Frost L, Mortensen PE, Tingleff J y cols.: Efficacy and safety of dofetilide, a new class III antiarrhythmic agent, in acute termination of atrial fibrillation or flutter after coronary artery bypass surgery: Dofetilide Post-CABG Study Group. *Int J Cardiol* 1997; 58: 135-40.
38. Singh S, Zoble R, Yellen L y cols.: Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Circulation* 2000; 102: 2385-90.
39. Nørgaard BL, Wachtell K, Christensen PD y cols.: Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial: Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group. *Am Heart J* 1999; 137: 1062-9.
40. DIAMOND Study Group: Dofetilide in patients with left ventricular dysfunction and either heart failure or acute myocardial infarction: rationale, design, and patient characteristics of the DIAMOND studies: Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide. *Clin Cardiol* 1997; 20: 704-10.
41. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE y cols., for the Danish Investigations of Arrhythmia, and Mortality on Dofetilide Study Group: Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-65.
42. Naccarelli GV, Lee KS, Gibson JK, Vander Lugt J: Electrophysiology and pharmacology of ibutilide. *Am J Cardiol* 1996; 78: 12-6.
43. Murray KT. Ibutilide. *Circulation* 1998; 97: 493-7.
44. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA y cols., and the Ibutilide Repeat Dose Study Investigators: efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 1613-21.
45. Kowey PR, Vander Lugt JT, Luderer JR. Safety and risk/benefit analysis of ibutilide for acute conversion of atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol* 1996; 78: 46-52.
46. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA y cols.: Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 130-6.
47. Salata J, Brooks R: Pharmacology of azimilide dihydrochloride (NE-10064), a class III antiarrhythmic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1997; 15: 137-56.
48. Connolly S, Schnell D, Page R y cols.: Dose response relationships of azimilide for control of atrial fibrillation/flutter: meta-analysis of four randomized trials. *Circulation* 2000; 102: II-673.
49. Moe G: On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn* 1962; 140: 183-8.
50. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ y cols.: Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 395-410.
51. García-Cosío F, Delpón E: New antiarrhythmic drugs for atrial flutter and atrial fibrillation. A conceptual breakthrough at last? *Circulation* 2002; 105: 276-8.
52. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC y cols.: A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-6.
53. Mandapati R, Skanes A, Berenfeld O y cols.: Stable micro-reentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; 101: 194-9.
54. Nattel S, Li D, Yue L: Basic mechanism of atrial fibrillation. Very new insights into very old ideas. *Ann Rev Physiol* 2000; 62: 51-77.
55. Allesie M, Boyden P, Camm J y cols.: Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769-77.
56. Wijffels M, Kirchhof C, Dorland R y cols.: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
57. Morillo C, Klein G, Jones D y cols.: Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 91: 1588-95.
58. Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1101-17.
59. Van der Velden HMW, Van der Zee L, Wijffels MC y cols.: Atrial fibrillation in the goat induces changes in monophasic action potential and mRNA expression of ion channels involved in repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1262-9.
60. Van der Velden JM, Ausma J, Rook MB y cols.: Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 476-86.
61. Simon AM, Grodenough DA, Paul DL: Mice lacking connexin-40 have cardiac conduction abnormalities characteristic of atrioventricular block and bundle branch block. *Curr Biol* 1998; 8: 295-298.
62. Van der Velden HM, Van Kempen MJ, Wijffels MC y cols.: Altered pattern of connexin 40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 596-607.
63. Dupont E, Ko Y-S, Rothery S y cols.: The gap-junctional protein connexin 40 is elevated in patients susceptible to post-operative atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 842-9.
64. Dhein S, Poeppel P, Krüsemann K y cols.: Atrial fibrillation alters the intracellular distribution of gap junction channels in rat atria. *Eur Heart J* 1998; 19 (Supl.): 466.
65. Griendling K, Lassegue B, Alexander R: Angiotensin receptors and their therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 281-306.

66. Ferrari R, Guardigli G, Ciccitelli G y cols.: Cardioprotection with ACE inhibitors: non-angiotensin II-related mechanisms. *Eur Heart J* 2000; 2 (Supl. I): I22-I28.
67. Li D, Shinagawa K, Pang L y cols.: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-14.
68. Nakashima H, Kumagai K, Urata H y cols.: Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-7.
69. Webster MWI, Fitzpatrick A, Nicholls G y cols.: Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 566-9.
70. Van den Berg MP, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ y cols.: Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Cardiac Failure* 1995; 1: 355-64.
71. Pedersen OD, Bagger H, Kober L y cols.: Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-80.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II han cumplido las expectativas

Juan Tamargo, Ricardo Caballero, Ignacio Moreno y Ángel Cogolludo
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) juega un importante papel en la regulación de la presión arterial y de la homeostasis hidrosalina. En los últimos años, se ha demostrado que la angiotensina II (AII) participa en la génesis de la hipertensión arterial y sus complicaciones (hipertrofia cardíaca, remodelado cardiovascular y nefropatía diabética), cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y renal y de la homeostasis hidrosalina¹⁻⁶. Las acciones fisiopatológicas de la AII son consecuencia de su interacción con receptores específicos localizados en la superficie de la membrana de las células diana, denominados AT1 y AT2⁷. También se han descrito receptores AT3 en células 2A de neuroblastoma y en cultivos de células mesangiales de rata, receptores AT4 en la corteza adrenal bovina y en placenta humana y otros subtipos en membranas corioalantoideas de embrión de pollo, en la adrenal de pato y en el corazón de anfibios (receptores α AT α y β AT β)^{7,8}.

El importante papel fisiopatológico de la AII estimuló la búsqueda de fármacos capaces de inhibir sus efectos. Los antagonistas específicos de los receptores AT1 de la AII (ARAII), que representan el último grupo de fármacos antihipertensivos aceptados tanto por el VI Informe del Joint National Committee⁹ como por las directrices de la OMS-ISH (International Society of Hypertension)¹⁰. En este capítulo revisaremos la eficacia y seguridad de los ARAII, a fin de poder comprender el posible papel de esta nueva familia de fármacos en la terapéutica cardiovascular.

RECEPTORES AT1 Y AT2

Mecanismo de señalización

Los receptores AT1 (359 aminoácidos) pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, que presentan 7 dominios transmembrana, localizándose el C-terminal a nivel citoplasmático y el N-terminal glicosilado a nivel extracelular. La interacción de la AII con el receptor AT1 activa una pro-

teína Gq α (fig. 1) y, posteriormente, la fosfolipasa C- β 1, que hidroliza el fosfatidilinositol-(4,5)-bifosfato en inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol¹¹⁻¹⁴. El IP₃ actúa sobre receptores específicos localizados en la membrana del retículo sarcoplásmico y facilita la liberación del Ca allí almacenado y la posterior entrada de Ca extracelular a través de canales de Ca que se activan al vaciarse los depósitos intracelulares de Ca; por otro lado, la AII aumenta la entrada de Ca a través de los canales L y T de la membrana de las células musculares cardíacas y lisas vasculares. Más aún, la AII activa canales de cloro, facilitando la salida de cargas negativas fuera de la célula; ello despolariza la membrana, activa-abre los canales de Ca tipo L. El resultado de todos estos efectos es un aumento de la concentración de Ca intracelular, [Ca]_i, que produce una potente vasoconstricción arteriovenosa, aumenta la frecuencia, contractilidad y volumen minuto cardíacos y aumenta la liberación de neurotransmisores (catecolaminas, aldosterona y vasopresina). A su vez, el diacilglicerol activa y transloca la proteína cinasa C (PKC) hacia la membrana celular donde estimula la fosforilación de diversas proteínas y que participan en los efectos mitogénicos de la AII.

Los efectos mitogénicos de la AII mediados a través de los receptores AT1 implica la activación de diversas cinasas^{4,5,13,14}: a) la proteína cinasa C y ésta a su vez a la proteína G de pequeño tamaño Ras y la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos o MAPKs (ErK1/2, Janus-JNK y p38). A su vez, las MAPK fosforilan diversas proteínas efectoras (Elk, c-jun, MEF2C, ATF2/6 y MAPKAP2/4), que se translocan al núcleo celular donde aumentan la transcripción de diversos genes que participan en los fenómenos de hipertrofia e hiperplasia celulares en diversos tejidos del organismo.

En algunos tejidos, la activación de los receptores AT1: a) activa las fosfolipasas A₂ y D^{13,14}, lo que aumenta la síntesis de eicosanoides y, en particular, de prostaglandina E₂ (PGE₂), que exhibe propiedades proinflamatorias. b) Bloquea diversos canales de K.

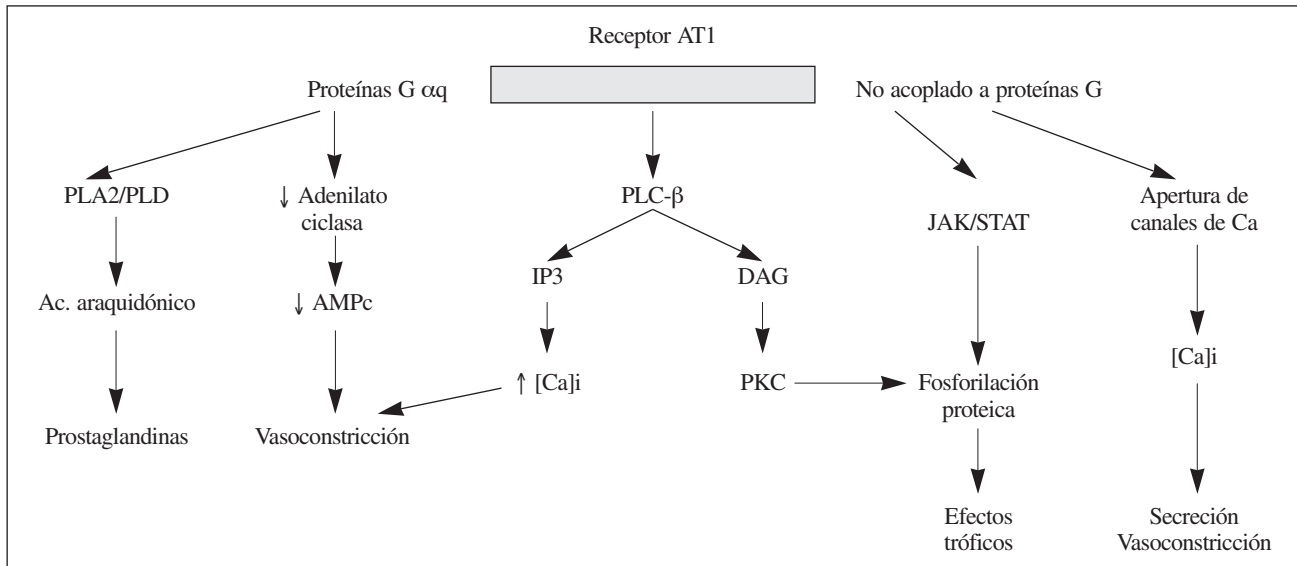


Figura 1.—Vías de señalización responsables de los efectos mediados a través de la estimulación de los receptores AT1. DAG: diacilglicerol. IP₃: inositol-1, 4, 5-trifosfato. JAK-STAT: cinasas de la familia Janus (JAK2) y factores de transcripción STAT (Signal Transducer and Activator). PKC: protein cinasa C. PLA2, C, D: fosfolipasas A2, C y D. [Ca₂₊]_i: concentración de Ca²⁺ intracelular.

Ello despolariza la membrana y aumenta la entrada de Ca²⁺ a través de los canales tipo L, lo que conduce a un aumento de la [Ca²⁺]_i, la contractilidad cardíaca y el tono vascular. c) Activa una proteína Gi e inhibe la adenilato ciclasa, disminuyendo los niveles celulares de AMPc¹². Dado que el AMPc ejerce acciones vasodilatadoras, su reducción contribuiría también al efecto vasoconstrictor de la AII.

Localización y expresión

Los receptores AT1 se localizan en todos los tejidos del organismo. La AII disminuye la expresión de receptores AT1 en las células musculares lisas, hígado y mesangio, posiblemente a través de procesos de endocitosis e internalización del complejo AII-receptor; por el contrario, la AII aumenta el ARNm del receptor AT1 en el riñón^{5,6,15}. La expresión del receptor AT1 aumenta tras el tratamiento crónico con IECA, ARAll, ciclosporina A, estrógenos, progesterona, glucocorticoides y aldosterona, en el miocardio hipertrofiado, en presencia de insuficiencia cardíaca o tras lesionar la pared vascular con un catéter-balón. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) también aumentan la expresión de los receptores AT1, lo que representa un punto de unión entre hipercolesterolemia e hipertensión arterial. Por el contrario, diversos factores de crecimiento (plaquetario-PDGF, fibroblástico-FGF, epidérmico-EGF) disminuyen su expresión.

ACCIONES MEDIADAS A TRAVÉS DE LA ESTIMULACIÓN DEL RECEPTOR AT1

La tabla I resume las acciones mediadas a través de estos receptores^{2,3,8,12-14}.

1. **Acciones vasculares.** La AII es un potente vasoconstrictor arteriovenoso (unas 40 veces más potente que la noradrenalina), que incrementa las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. Esta acción vasoconstrictora sería debida a un efecto directo sobre la célula muscular lisa vascular, a la liberación de aldosterona, endotelina-1, vasopresina, a un aumento del tono simpático y a un efecto central.

2. **Acciones cardíacas.** La AII aumenta la contractilidad, la frecuencia y las demandas miocárdicas de O₂ y produce una intensa vasoconstricción coronaria. En modelos experimentales induce depresión del segmento ST del ECG, produce un rápido deterioro de la función ventricular, aumenta el área de infarto y la incidencia de arritmias ventriculares; a largo plazo, la activación del SRAA facilita la dilatación ventricular y la insuficiencia cardíaca. La AII también facilita la aparición de arritmias cardíacas, tanto por aumentar la frecuencia de los marcapasos cardíacos, el tono simpático y las demandas miocárdicas de O₂ como por producir hipopotasemia.

3. **Acciones proliferativas.** En cultivos de miocitos cardíacos y vasculares y de fibroblastos, la AII aumenta la incorporación de [³H]-fenilalanina, un marcador del aumento de la síntesis de proteínas y de hipertrofia y de [³H]-timidina, un marcador de un au-

Tabla I Efectos de la AII mediados a través de la estimulación de receptores AT1 y AT2

RECEPTORES AT1	
Vasos	Vasoconstricción arteriovenosa
Corazón	Aumento de la contractilidad y frecuencia cardíacas Aumento de las demandas miocárdicas de O ₂ Vasoconstricción coronaria
Sistema simpático	Aumento del tono simpático central y periférico
Canales iónicos	Aumento de la entrada de Ca a través de canales L y T
Acciones tróficas	Aumento de la síntesis de proteínas y ADN Hipertrofia, hiperplasia y remodelado cardiovascular Estimula la angiogénesis
Adrenal	Liberación de aldosterona y catecolaminas
Acciones centrales	Aumento del tono simpático Liberación de vasopresina, ACTH, prolactina y LH Sed y apetito por la sal
Acciones renales	Vasoconstricción (eferente > aferente) Contracción y proliferación mesangial Aumento de la reabsorción tubular proximal de Na Aumento de la excreción renal de K Aumento de la síntesis de prostaglandinas Inhibición de la secreción de renina
RECEPTORES AT2	
Vasos	Vasodilatación arteriolar cerebral
Acciones tróficas	Diferenciación y crecimiento celular Inhibe la angiogénesis Activa las collagenasas cardíacas Acciones antiproliferativas y apoptosis
Acciones renales	Diuresis y natriuresis
Acciones centrales	Dilatación arteriolar cerebral Liberación de prostaglandinas (E2, I2) y NO Aumento de la conductancia al K Secreción de LH y somatostatina Actividad motora e información sensitiva
Acciones renales	Aumento de la reabsorción tubular proximal de Na

mento de la síntesis de DNA y de hipertrofia e hiperplasia celular. La AII induce la activación de las protein cinasas activadas por mitógenos y aumenta la expresión de diversos factores de crecimiento (transformante-TGF β 1, plaquetario-PDGF, fibroblástico-FGF, tipo insulina-IGF-1) y el RNAm de la endotelina-1. También aumenta la síntesis de colágeno (tipo I y III), fibronectina y laminina, la proliferación de los fibroblastos y la expresión de diversos inhibido-

res de metaloproteasas y del inhibidor tipo-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), que inhiben la degradación de la matriz extracelular, así como la del factor de crecimiento transformante β 1 (TGF β 1) que aumenta la síntesis de colágeno tipo I. El resultado es un aumento de la fibrosis intersticial y perivascular cardíaca, que disminuye la distensibilidad ventricular y la velocidad de conducción intracardíaca, y facilita la aparición de insuficiencia cardíaca diastólica y de arritmias cardíacas. Así pues, la AII participa en los procesos de remodelado cardiovascular que aparecen en diversas patologías (HTA, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, postinfarto de miocardio o postangioplastia). En animales con hipertrofia ventricular o insuficiencia cardíaca, aumentan los niveles cardíacos de AII.

A nivel vascular, la AII también estimula la síntesis de proteínas y de ADN, aumenta el volumen y el número de células musculares lisas vasculares y de fibroblastos y el grosor de la capa media arterial (aumenta el cociente pared/luz vascular) y disminuye los diámetros vasculares externo e interno (luz vascular). Estos cambios disminuyen la reserva vascular coronaria y cerebral y la distensibilidad arterial, lo que facilita el mantenimiento de la hipertrofia cardíaca al aumentar desproporcionadamente las presiones sistólica y del pulso, dos determinantes del trabajo cardíaco.

4. *Acciones proinflamatorias y proateromatosas.* La estimulación de los receptores AT1 estimula la interacción de monocitos-células endoteliales, la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1), la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-6), la migración de monocitos hacia el espacio subendotelial, la expresión de los receptores para el LDL-colesterol y la oxidación de las LDL. Además, activa la oxidasa NADH/NADPH, que es la principal fuente de especies reactivas de oxígeno (anión superóxido) en las células endoteliales y musculares lisas vasculares; el superóxido produce la degradación del NO e inhibe la vasodilatación endotelio-dependiente facilitando la aparición de disfunción endotelial. La AII también participa en el desarrollo de la placa de ateroma, ya que aumenta la presión arterial, facilita la adhesión de monocitos al endotelio y su acúmulo a nivel subendotelial, estimula la producción de radicales libres, la oxidación de las LDL y la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares hacia la íntima.

5. *Acciones renales.* La AII produce vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo renal sin alterar la velocidad de filtración glomerular. A nivel glomerular produce una vasoconstricción más marcada de la arteriola eferente que de la aferente, aumenta la presión capilar glomerular y disminuye la fracción de filtración. También produce la contracción de las células mesangiales, reduce la superficie de filtración

glomerular y el coeficiente de ultrafiltración y aumenta el paso transglomerular de macromoléculas facilitando la aparición de proteinuria. La AII disminuye la excreción renal de Na y agua y aumenta la de K, como consecuencia de un efecto directo a nivel del túbulo proximal y asa ascendente de Henle (mediada a través de la reducción de la concentración celular de AMPc y de un aumento en la actividad del contrartransporte Na-H), por facilitar las acciones de la aldosterona y la vasopresina a nivel de los túbulos distal y colector y por redistribuir el flujo renal hacia las nefronas yuxtglomerulares. La retención hidrosalina facilita la formación de edemas, que comprimen la pared vascular y aumentan las resistencias extravasculares. Finalmente, a nivel yuxtglomerular, la AII inhibe la liberación de renina, lo que constituye un sistema de retroalimentación negativo que regula el sistema SRAA.

6. *Aumenta la liberación de aldosterona*, que estimula la síntesis de colágeno y aumenta la fibrosis perivascular e intersticial cardíaca y disminuye la distensibilidad ventricular.

7. *Aumenta el tono simpático periférico y central*. La AII facilita la liberación presináptica de norepinefrina desde los terminales nerviosos simpáticos y de adrenalina desde la médula adrenal, disminuye su reincorporación en los terminales desde los que se liberan, estimula la transmisión ganglionar simpática y aumenta la síntesis de catecolaminas (activa la hidroxilación de la tirosina). Además, estimula diversas áreas cerebrales (postrema, órgano subfornical, eminencia media, órgano vasculorum de la lámina terminalis, núcleo paraventricular) que aumentan el tono simpático central.

8. *Acciones centrales*. La inyección de AII en el órgano subfornical produce una respuesta hipertensora de mayor intensidad que cuando la misma dosis se administra por vía i.v. y que se acompaña de un aumento del tono simpático. Estos resultados confirman que la respuesta vasoconstrictora de la AII tiene un origen central. La AII, además, estimula la liberación de ACTH, vasopresina, prolactina y hormona luteinizante y aumenta la ingesta de líquidos (acción dipsogénica) y la apetencia por la sal.

En resumen, la estimulación de los receptores AT1 participa en la génesis de la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca, diversas nefropatías y la aterosclerosis.

RECEPTORES AT2

Localización y expresión

Los receptores AT2 (363 aminoácidos) también presentan 7 dominios transmembrana, pero no parecen acoplarse a proteínas G⁷. Estos receptores

predominan en el feto, jugando un importante papel en su crecimiento y desarrollo; en el adulto, se localizan en adrenales, cerebro (áreas que controlan la actividad motora, la memoria de reconocimiento primario y la información sensitiva), útero y células endoteliales^{5, 6, 15}. La expresión de receptores AT2 aumenta tras la administración de IECA o ARAII, en la neointima tras lesionar la pared vascular con un catéter-balón o en el miocardio hipertrofiado¹⁵.

Mecanismo de señalización de los receptores AT2

La activación de los receptores AT2 estimula, a través de una proteína Gi, a la fosfolipasa A2, con la consiguiente liberación de ácido araquidónico y a diversas serina/treonina proteína fosfatasa que defosforilan diversas proteínas reguladoras celulares y la guanosina ciclasa particulada, disminuyendo la concentración celular de GMPc¹⁶⁻¹⁹.

Acciones de la AII mediadas a través de los receptores AT2

La estimulación de los receptores AT2 produce (tabla I): a) Vasodilatación arteriolar cerebral, ya que aumenta la salida de potasio de la célula muscular lisa vascular, lo que hiperpolariza el potencial de membrana, facilita el cierre de los canales de Ca voltaje-dependientes tipo-L y disminuye la liberación de Ca intracelular inducida por el inositol-1,4,5-trifosfato. El resultado es una disminución de la [Ca]_i que produce la respuesta vasodilatadora. La estimulación de los receptores AT2 también estimula la producción de bradicinina y aumenta la liberación de NO y de prostaglandinas (PGE₂, PGI₂), que presentan propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas. Los ratones que carecen de receptores AT2 presentan una presión arterial superior a la normal y una mayor sensibilidad a las acciones hipertensoras de la AII, mientras que la transfección de receptores AT2 inhibe la proliferación celular y la activación de las MAPK producida por la AII²⁰. b) Efectos antiproliferativos, directos o mediados a través de la liberación de NO y PGI₂³. En el miocardio hipertrofiado, la estimulación de los receptores AT2 inhibe la hipertrofia miocitaria y la fibrosis, ya que se activan diversas colagenasas^{17, 21}; por el contrario, el bloqueo selectivo de los receptores AT2 aumenta los efectos mitogénicos de la AII sobre los miocitos cardíacos. c) Inhibe la angiogénesis y la proliferación de las células endoteliales. d) A nivel del túbulo proximal reduce la reabsorción de Na y agua. Otras acciones mediadas a través de los receptores AT2 se muestran en la tabla I.

BASES PARA EL DESARROLLO DE LOS ATII

A pesar de la efectividad clínica de los inhibidores del enzima de conversión (IECA) en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca, en tratamientos crónicos estos fármacos presentan diversos problemas²²:

a) Los niveles plasmáticos de AII y aldosterona vuelven al valor control al cabo de 1-2 meses de tratamiento con un IECA. Este «fenómeno de escape» sugiere la existencia de diversas vías enzimáticas capaces de convertir el angiotensinógeno en AI (proteasas independientes de la renina) o directamente en AII (catepsina G, tonina), así como de enzimas independientes de la ECA que convierten la AI en AII²³ (fig. 2). Estos enzimas (cimasa, catepsina G, tonina, activador tisular del plasminógeno, CAGE-enzima sensible a quimostatina, etc.) no son inhibidos por los IECA, por lo que la AII sintetizada a su través podría continuar ejerciendo sus efectos. Por otro lado, los IECA aumentan los niveles de AI y de renina y podrían poner en marcha estas vías alternativas de síntesis de AII que no son bloqueadas por los IECA.

b) Además de la AII, existen otros péptidos activos [AIII, angiotensina³⁻⁸ o AIV] que se sintetizan por vías alternativas al enzima de conversión (fig. 2), que son capaces de estimular los receptores AT1 (p.ej. la AIII estimula la secreción de aldosterona) y que tampoco serían inhibidos por los IECA.

c) Los IECA aumentan los niveles de cininas que parecen ser responsables de algunas de sus reacciones adversas (tos, erupciones cutáneas, angioedema).

d) La mayoría de las acciones patológicas cardiovasculares y renales de la AII están mediadas a través de la estimulación de los receptores AT1.

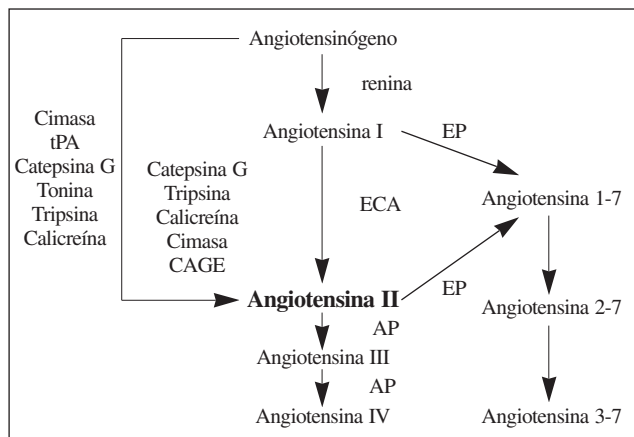


Figura 2.—Vías de síntesis de la angiotensina II (AII). AP: aminopeptidasas. CAGE: enzima generador de angiotensina sensible a cimosatina. ECA: enzima de conversión. EP: endopeptidasas. t-PA: activador tisular de plasminógeno. AI: angiotensina I. AII: angiotensina II.

Tabla II Principales antagonistas de los receptores AT1

Candersartán	A-81988
Eprosartán	CS-866
Forasartán	FK-277
Irbersartán	GR117289
Losartán	HN-65021
Olmesartán	ICI-D-8731
Ripisartán	KRH-594
Tasosartán	L 158809
Telmisartán	LRB-866
Valsartán	SC-52458

Todos estos trabajos justifican el desarrollo de los antagonistas selectivos de la AII, que inhiben las acciones fisiopatológicas de la AII mediadas a través de los receptores AT1, independientemente de cuál sea su vía de síntesis²².

MECANISMO DE ACCIÓN

Los ARAII (tabla II) producen un bloqueo competitivo y selectivo de los receptores AT1, siendo su afinidad por estos receptores 10.000-30.000 veces mayor que por los AT2²⁴⁻³¹. En la tabla III se muestra la potencia de diversos ARAII para bloquear los receptores AT1; podemos observar que la afinidad por el receptor AT1 se encuentra en el rango nanomolar, lo que confirma la gran potencia de los ARAII para bloquear la unión de la AII a sus receptores AT1.

Los ARAII no inhiben la actividad de la renina o del enzima de conversión de la AII y no bloquean la entrada de Ca a través de los canales tipo-L o la actividad de la adenilato ciclasa. Tampoco bloquean los receptores α/β -adrenérgicos, dopaminérgicos, adrenosínicos, serotoninérgicos o muscarínicos. Los ARAII bloquean específicamente las acciones vasoconstrictoras de la AII, pero no modifican las respuestas vasoconstrictoras inducidas por noradrenalina, serotonina, y endotelina-1 o la vasodilatación producida por la acetilcolina o la bradicinina (se potencia por los IECA) o las vasoconstrictoras de la vasopresina (se inhiben por los IECA). Estos resultados confirman que los ARAII se comportan como antagonistas específicos y selectivos de los receptores AT1.

En presencia de un ARA II, la AII estimula los receptores AT2, que no se encuentran bloqueados y cuya expresión, además, se encuentra incrementada tras el bloqueo de los receptores AT1 (fig. 3). La estimulación de los receptores AT2 produce la libe-

Tabla III Afinidad (K_i), dosis e índice T/P de los principales antagonistas de los receptores AT1. Tomado de Tamargo (3)

Fármaco	K_i (nM)	Dosis (mg/día)	Índice T/P
Candersartán	0,49-0,64	8-16	> 80
Eprosatán	1,7-3,9	400-800	70-85
Irbesartán	0,8-1,5	150-300	70
Losartán	5-40	50-100	50-75
Telmisartán	0,83-3,7	20-160	> 50
Valsartán	2-8	80-320	65

ración de óxido nítrico y PGE2/I2, que presentan propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas. Es decir, que las acciones vasodilatadoras y antitróficas producidas por los ARAll podrían ser debidas al bloqueo directo de los receptores AT1 e, indirectamente, a la estimulación de los receptores AT2.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Efectos antihipertensivos

Los ARAll presentan una acción vasodilatadora arterio-venosa, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial y previenen/revierten la hipertrofia ventricular³²⁻³⁷. Su efecto antihipertensivo depende del nivel tensional previo, siendo tanto más marcado cuanto mayor sea aquél antes del tratamiento y del balance de Na, actuándose en pacientes con restricción de Na o que

reciben altas dosis de diuréticos tiazídicos o del asa (que estimulan el SRAA). Sin embargo, su efecto antihipertensivo no guarda relación con la edad, sexo y raza del paciente. Todos ellos presentan un índice T/P > 0,5 (tabla III), lo que confirma que controlan la presión arterial a lo largo de 24 horas con una dosis diaria sin modificar el ritmo circadiano de la presión arterial. Su efecto antihipertensivo no se acompaña de taquicardia refleja o de cambios en el volumen minuto, en la presión capilar pulmonar o en la presión de llenado ventricular; tampoco disminuye en tratamientos prolongados (es decir, no aparece tolerancia a sus efectos) y no se aparece hipertensión arterial de rebote si se suspende bruscamente el tratamiento. En modelos experimentales revierten la hipertrofia de la media y el remodelado vascular (aumentan los diámetros interno y externo vascular y disminuyen el cociente media/luz vascular) y estos efectos se acompañan de una recuperación de la respuesta vasodilatadora inducida por la acetilcolina; es decir, que los ARAll mejoran la disfunción endotelial.

Los ARAll no modifican el perfil lipídico o los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, potasio o creatinina, ni producen retención hidrosalina, depresión, alteraciones del sueño o impotencia. Tampoco modifican la contractilidad, la frecuencia o la velocidad de conducción intracardiaca o los intervalos PR, QRS y QT del ECG.

Efectos hormonales

Los ARAll aumentan los niveles plasmáticos y tisulares de renina, AI y AII y disminuyen los niveles plasmáticos de vasopresina, desapareciendo estos cambios a las 72 horas de suspender el tratamiento²⁴⁻³¹. Sin embargo, los niveles plasmáticos de aldosterona apenas si se modifican, lo que confirma que su secreción está modulada por rutas independientes de la AII y explica la mínima incidencia de hiperpotasemia en los ensayos clínicos. A diferencia de los IECA, los ARAll no modifican los niveles plasmáticos y urinarios de prostaglandinas o los niveles tisulares de cininas.

Tratamiento de la hipertensión arterial

Los ARAll son eficaces en el tratamiento de la hipertensión leve-moderada, particularmente de la que cursa con renina alta (hipertensión vasculorenal y maligna) y en pacientes con asma o broncopatía obstructiva crónica, diabetes, depresión, hiperuricemia, vasculopatías periféricas, DM2, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Su asociación con tiazidas o diuréticos del asa, que activan el SRAA,

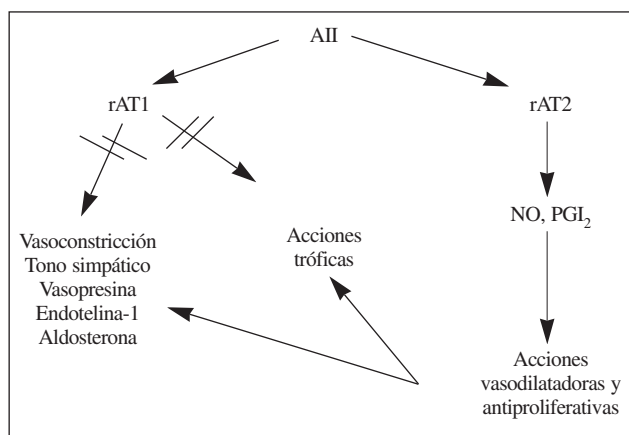


Figura 3.—Mecanismo de acción de los ARAll.

aumenta la potencia antihipertensiva de cada fármaco por separado y, además, permite contrarrestar la hipopotasemia producida por estos diuréticos. En estudios comparativos se ha demostrado que la efectividad de los ARAII es similar a la de captoprilo (50-100 mg/día), enalaprilo (20 mg/día), lisinoprilo (10-20 mg/día), atenolol (50-100 mg/día), amlodipino (5mg/día), hidroclorotiazida (25 mg/día) o nifedipino de liberación retardada²⁴⁻³⁸. Aunque existe evidencia clínica de que candesartán, irbesartán y telmisartán son más efectivos que el losartán para reducir la presión arterial, un reciente meta-análisis de 43 estudios sugiere que todos los ARAII presentan una similar eficacia antihipertensiva³⁹. En cualquier caso, no todos los ARAII producen una reducción dosis-dependiente de la presión arterial.

Recientemente, el estudio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) ha comparado los efectos de losartán o atenolol (ambos a la dosis máxima de 100 mg/día) sobre la morbimortalidad cardiovascular en 1.195 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda documentada en el ECG⁴⁰. Este estudio demostró (tabla IV) que si bien ambos fármacos reducían por igual la presión arterial, el losartán era superior al atenolol para reducir el objetivo primario (fig. 4) compuesto por muerte cardiovascular, IM o ictus (24%) y la mortalidad cardiovascular (13%) o total. Más aún, a lo largo del estudio, en el grupo de losartán había una reducción de nuevos casos de diabetes y de ictus (P= 0,001) y una mayor reducción de la hipertrofia cardíaca. Este es el primer estudio en el que se demuestra una reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular del paciente hipertenso con un fármaco que no es un diurético o un β -bloqueante.

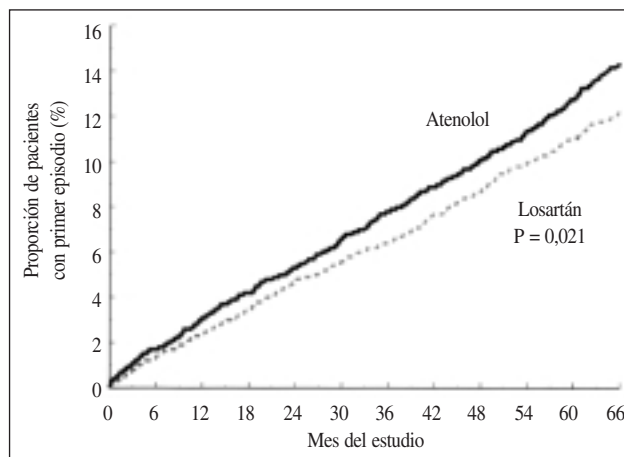


Figura 4.—Efectos de losartán y atenolol sobre el objetivo primario (muerte cardiovascular, accidente vascular cerebral e infarto de miocardio) en el estudio LIFE⁴⁰.

En la actualidad, el estudio VALUE (Valsartan Antihipertensive Long-term Use Evaluation) compara los efectos de valsartán y amlodipino en pacientes hipertensos de alto riesgo y el TOUCH (Trial for Usual Care of Hypertension) los del losartán sobre la morbi-mortalidad total y sobre la calidad de vida en los pacientes hipertensos.

Acciones cerebrales

Los ARAII no modifican de forma significativa el flujo cerebral basal, pero sí la curva de autorregulación del flujo cerebral, cuyos límites superior e inferior son

Tabla IV Efectos de losartán y atenolol sobre los objetivos del estudio LIFE⁴⁰

Objetivos	Losartán n (%)	Atenolol n (%)	Razón al azar ajustada (95% IC)	P
Primario	103 (18)	139 (23)	0,76 (0,58-0,98)	0,017
Mortalidad cardiovascular	38 (6)	61 (10)	0,63 (0,42-0,95)	0,019
Ictus	51 (9)	65 (11)	0,79 (0,55-1,14)	0,190
IM	41 (7)	50 (8)	0,83 (0,55-1,25)	0,318
Mortalidad total	63 (11)	194 (17)	0,61 (0,45-0,84)	0,001
Admisión hospitalaria por				
Angina	30 (5)	30 (5)	1,06 (0,62-1,76)	0,989
IC	32 (5)	55 (9)	0,59 (0,38-0,92)	0,013
Revascularización	62 (11)	70 (11)	0,90 (0,64-1,26)	0,70

desplazados hacia valores inferiores de presión arterial, a la vez que se acorta la fase de meseta⁴¹. Ello permitiría a los pacientes hipertensos, en particular a los ancianos, tolerar mejor las reducciones inducidas por el fármaco en la presión arterial⁴².

En ratas espontáneamente hipertensas, el candesartán disminuye la expresión de los receptores AT1 cerebrales (a nivel del núcleo del tracto olfatorio, área prostroma, arteria cerebral media), previene la disminución del flujo sanguíneo en la zona marginal del foco isquémico y disminuye el edema cerebral y el volumen total del área infartada producidos tras oclusión de la arteria cerebral media⁴³. Además, disminuye la vasoconstricción cerebral y aumenta el flujo cerebral en la zona de penumbra isquémica, posiblemente por aumentar la circulación colateral y la recuperación del flujo sanguíneo durante la fase de reperfusión⁴³. En ratas normotensas en las que se ocluía la arteria cerebral media, la administración intracerebroventricular de irbesartán a dosis que no modificaba la respuesta presora de la AII administrada por vía i.v., mejoraba la recuperación de la actividad cognitiva y disminuía el aumento de la expresión de factores de transcripción c-fos/c-jun a nivel del córtex e hipocampo que regulan la expresión de la proteína Bcl-2 y contribuyen a la apoptosis neuronal en las áreas cerebrales isquémicas⁴⁴. Por otro lado, recientemente, en el estudio LIFE⁴⁰ el losartán reducía la incidencia de ictus un 25% más que el atenolol. Toda esta evidencia sugiere que los ARAll podrían ser útiles en la prevención del ictus en pacientes hipertensos. En la actualidad, el estudio SCOPE analiza si el candesartán podría mejorar la función cognitiva en el hipertenso anciano.

Utilización en pacientes con insuficiencia cardíaca

En modelos experimentales en los que la insuficiencia cardíaca (IC) se induce tras ligadura coronaria o estimulación a frecuencias ventriculares rápidas y en pacientes en clase funcional II-IV con fracción de eyección < 40%, los ARAll producen una mejoría clínica y hemodinámica, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas y las presiones de la aurícula derecha, telediastólica del ventrículo izquierdo y capilar pulmonar, a la vez que aumentan el volumen minuto, la tolerancia al ejercicio y la excreción renal de Na y agua^{35, 45, 46}. Estos efectos no se acompañan de taquicardia refleja o de cambios en los reflejos circulatorios y sí de una reducción en los niveles plasmáticos de aldosterona, noradrenalina y péptidos natriuréticos auriculares, así como de una mejoría de la disfunción endotelial.

En ratas normotensas y SHR en las que se produce un infarto de miocardio tras ligadura de una arte-

ria coronaria descendente anterior, los ARAll atenúan el aumento de la presión y del volumen telediastólico ventricular izquierdo y la hipertrofia y la fibrosis ventricular, mejoran la función cardíaca postisquémica y disminuyen la liberación de creatinina durante la reperfusión, un indicador de la lesión celular^{8, 47-49}. Estos resultados sugieren que podrían inhibir el remodelado ventricular que aparece postinfarto de miocardio^{45, 47}.

En el estudio ELITE se comparaban los efectos del captoprilo (50 mg tres veces al día) y losartán (50 mg/día) en pacientes mayores de 65 años con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-IV, fracción de eyección < 40%), tratados con digoxina y diuréticos y que no habían recibido un IECA⁵⁰. Tras 44 semanas de seguimiento se comprobó que el losartán y captoprilo producían cambios similares en la función renal, pero el losartán disminuía en un 32% la muerte/hospitalización por insuficiencia cardíaca más que el captoprilo (9,4% vs 13,2%, $P = 0,075$). La disminución del riesgo era debida a la disminución de la mortalidad total (4,8% vs 8,7%, $P = 0,035$). También disminuían las hospitalizaciones por cualquier causa en el grupo tratado con losartán (22,2% vs 29,7%). Sin embargo, el estudio ELITE no era un estudio de mortalidad propiamente dicho y el reanálisis de los resultados demostró que no había diferencias en la supervivencia y/o en la frecuencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁵¹.

En un estudio posterior, ELITE II, no se observaron diferencias en la mortalidad de pacientes en clase funcional II-IV tratados con captoprilo o losartán (17,7% frente a 15,9%, $P = 0,16$); tampoco se observaron diferencias en la incidencia de muerte súbita, resucitación tras parada cardíaca u hospitalización por insuficiencia cardíaca⁵². Además, resultados aún no publicados sugieren que el losartán era menos efectivo en los pacientes tratados con β -bloqueantes.

En el estudio RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction trial), 768 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir candesartán (4, 8 y 16 mg/día), enalapril (10 mg/12 horas) o la combinación de candesartán (4 y 8 mg/día) y enalapril durante 43 semanas⁵³. El estudio fue suspendido prematuramente al observar una mayor presencia de eventos cardiovasculares (muerte y/o hospitalización por insuficiencia cardíaca) en los pacientes tratados con candesartán, sólo o asociado a enalapril con respecto al grupo que recibía enalapril, aunque esta diferencia no llegó a ser significativa. Tampoco se observaron diferencias en el objetivo primario (tolerancia al ejercicio) entre los 3 grupos de tratamiento.

El estudio Val-HeFT (Valsartan in Heart Failure Trial) se incluyeron 5.009 pacientes en clase funcional II-IV, con fracción de eyección < 40% y diámetro diastólico del ventrículo izquierdo > 2,9 cm/m², tra-

tados con IECAs (95%), diuréticos (85%), digoxina (85%) y β -bloqueantes (35%), que fueron distribuidos a recibir valsartán (40-160 mg/12 horas) o placebo⁵⁴. Tras 3 años de seguimiento se demostró que la mortalidad total era similar en ambos grupos, si bien el tratado con valsartán presentaba una reducción del 13% en la morbi-mortalidad (28,8% frente a 32,1%, $P = 0,009$) y el tiempo hasta la primera hospitalización ($P = 0,001$). Sin embargo, los efectos beneficiosos del valsartán no aparecían en los pacientes tratados con IECAs y β -bloqueantes. De hecho, el valsartán disminuía la morbi-mortalidad (28%) en los pacientes no tratados con β -bloqueantes, mientras que la aumentaba en un 11% en los tratados con β -bloqueantes. Este estudio, además, confirmó la buena tolerancia del valsartán, ya que los abandonos eran inferiores en este grupo que en el placebo (7,2% frente a 9,9%).

En pacientes con insuficiencia cardíaca en grado funcional II-IV tratados con la triple terapia (digoxina, diuréticos y un IECA), el losartán (estudio ELITE-II) o el valsartán (estudio Val-HeFT) producen una mejoría clínica y hemodinámica similar a la del captoprilo, pero no superan la reducción de la mortalidad producida por éste. La principal ventaja de los antagonistas de los receptores AT1 es su buena tolerancia, por lo que representan una importante alternativa terapéutica en los pacientes que no toleran los IECA.

En la actualidad están en marcha tres ensayos con ARaII. El estudio CHARM (Candesartan cilexetil in Heart failure Reduction in Mortality and morbidity), analiza los efectos de candesartán en 3 subestudios: a) 2.300 pacientes con IC y fracción de eyección < 40% tratados con IECAs; b) 1.700 pacientes con fracción de eyección < 40% que son intolerantes a los IECAs, y c) 2.500 con fracción de eyección > 40% no tratados con IECAs. El objetivo primario del estudio incluye mortalidad de cualquier causa y mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁵⁵. El estudio OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) compara los efectos de losartán y captoprilo en 5.004 pacientes con IC con o sin fracción de eyección $\leq 35\%$ o dilatación ventricular izquierda (diámetro ≥ 65 mm) o ondas Q anteriores en el ECG o la combinación de todos estos factores⁵⁶. El estudio VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) analiza en 14.500 pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular sistólica pos-IM los efectos de valsartán o valsartán y captoprilo sobre la morbi-mortalidad⁵⁷.

Efectos renales

Los ARaII reducen las resistencias vasculares renales y aumentan el flujo sanguíneo renal; sin embargo, no modifican la tasa de filtración glomerular y

la fracción de filtración no se modifica o incluso disminuye³²⁻³⁷. La disminución de la fracción de filtración se debe a que reducen la presión arterial y la presión capilar glomerular al dilatar preferentemente las arteriolas eferentes. También aumentan el volumen urinario y disminuyen la reabsorción de Na y Cl en el túbulo proximal, siendo su efecto natriurético más marcado en pacientes con dieta pobre en sal. El losartán produce un efecto uricosúrico, que disminuye la uricemia en pacientes hipertensos y suprime la producida por los diuréticos tiazídicos; este efecto que se produce en el túbulo proximal es independiente del bloqueo de los receptores AT1, por lo que no aparece con otros ARaII.

Los ARaII disminuyen la proteinuria en modelos animales de insuficiencia renal (p.ej. tras reducción de masa renal, nefrosis inducida por puromicina); este efecto se asocia a una disminución de la fibrosis intersticial de las lesiones glomerulares y de las concentraciones glomerulares del ARNm del TGF- β 1, colágeno (tipos I, III y IV) y fibronectina⁵⁸.

Estudios en diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La DM afecta a más del 6% de la población general y la nefropatía diabética afecta a un 40% de los pacientes, siendo la principal causa de insuficiencia renal terminal. Tres estudios han demostrado recientemente que irbesartán y losartán pueden retrasar la progresión de la nefropatía en pacientes con DM2, HTA y microalbuminuria o albuminuria.

El estudio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) incluyó 1.715 pacientes con DM2, HTA y nefropatía, definida por la presencia de una excreción urinaria de proteínas de ≥ 900 mg/día y niveles plasmáticos de creatinina (1,2-3 mg/dl en varones y 1-3 mg/dl en mujeres)⁵⁹. Los pacientes recibieron placebo, irbesartán (300 mg/día) o amlodipino (10 mg/día), manteniendo el tratamiento antihipertensivo previo, que no incluía IECA, calcioantagonistas o ARaII. El objetivo primario incluía el tiempo para doblar los niveles basales de creatinina, el desarrollo de insuficiencia renal terminal (IRT) o la mortalidad de cualquier causa; el secundario la muerte cardiovascular, IM no fatal, insuficiencia cardíaca con hospitalización, déficit neurológico secundario a accidentes cerebrovasculares o amputación de la extremidad inferior por encima del tobillo. Tras un seguimiento de 2,6 años, el grupo que recibía irbesartán presentaba una reducción del 20% en el objetivo primario con respecto al grupo tratado con placebo ($P = 0,02$) y del 23% con respecto al de amlodipino (fig. 5). En el grupo tratado con irbesartán, el riesgo de doblar los niveles de creatinina era un 33% y un 37% menor, respectivamente, que en el tratado con placebo o con amlodipino ($P < 0,001$);

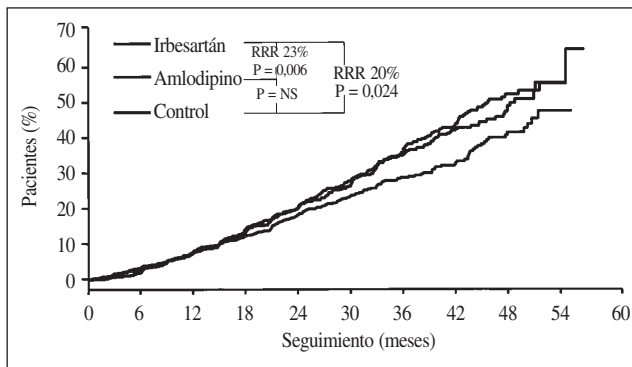


Figura 5.—Efectos de irbesartán, amlodipino y placebo sobre el objetivo primario (tiempo hasta duplicación de creatinina sérica, enfermedad renal terminal o muerte) en el estudio IDNT⁵⁹.

también, el riesgo de desarrollar IRT era un 23% menor en el grupo de irbesartán que en los otros 2 grupos. Dado que no había diferencias en la reducción de la presión arterial o en la mortalidad total y cardiovascular entre irbesartán y amlodipino, el beneficio observado fue atribuido a que el irbesartán retrasaba la progresión de la glomerulopatía. Aunque no se observaron diferencias entre los tratamientos en el objetivo secundario del estudio el grupo de irbesartán presentaba una reducción del 23% en la hospitalización por IC y el de amlodipino una reducción del 41% en los IM no fatales con respecto al grupo placebo.

El estudio IRMA 2 (Irbesartan MicroAlbuminuria Type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients) comparó los efectos de dos dosis de irbesartán (150 y 300 mg/día) frente a placebo en 590 pacientes con DM2, HTA y microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina-EUA = 20-200 ug/min)⁶⁰. Como en el IDNT, se mantenía el tratamiento antihipertensivo previo que no incluía IECA, calcioantagonistas o ARAII. El objetivo primario incluía el tiempo para la aparición de la nefropatía diabética, definida como EUA > 200 ug/min o un aumento > 30% sobre el basal. Tras 2 años de seguimiento (fig. 6), presentaba normoalbuminuria el 34% de los pacientes que tomaban 300 mg/día de irbesartán (21% en el grupo placebo, P = 0,006). La incidencia de reacciones adversas era mayor en el grupo placebo que en ambos grupos de irbesartán (22,8% frente a 15,4%).

El estudio RENAAL (Reduction of Endpoint in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan), incluía 1.513 pacientes con DM2, proteinuria y creatinina sérica elevada que fueron tratados con losartán (50-100 mg/día) o placebo⁶¹. El objetivo primario estaba compuesto del tiempo para doblar los niveles basales de creatinina, desarrollo de IRT y muerte; el secundario por morbilidad cardiovascular, proteinuria y progresión de la nefropatía. Tras un seguimiento de 3,4 años, losartán reducía de forma significativa el objetivo primario en su conjunto, el tiempo para doblar los niveles basales de creatinina y el desarrollo de IRT (28%), si bien no modificaba

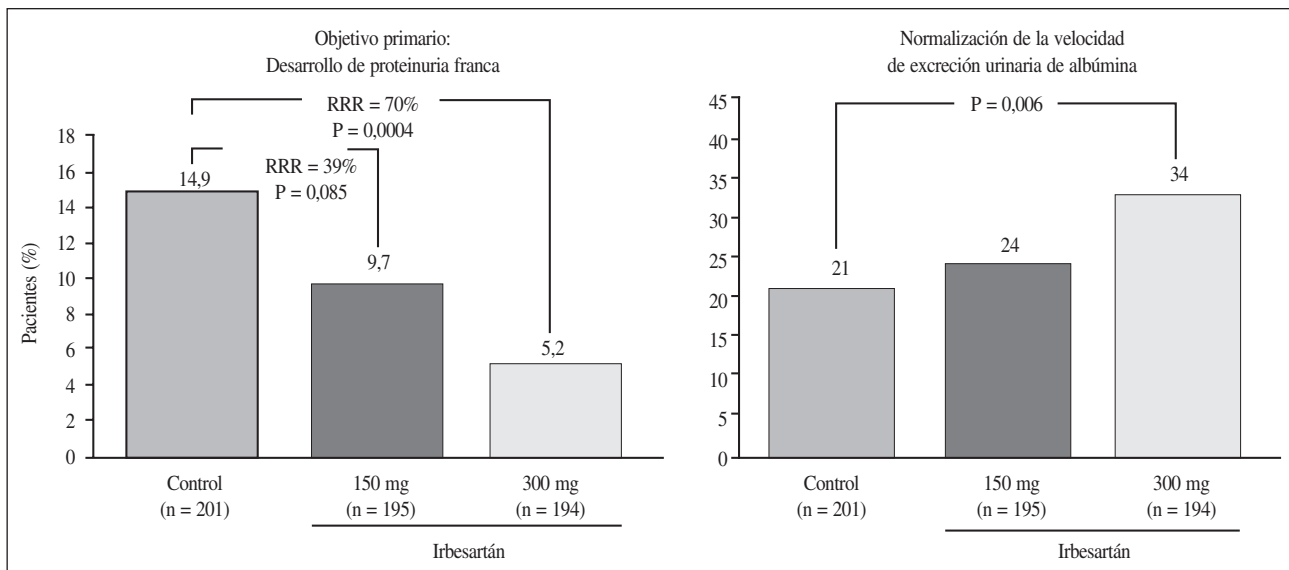


Figura 6.—Efectos de dos dosis de irbesartán frente a placebo en el estudio IRMA 2⁶⁰.

Tabla V Efectos de losartán y atenolol en el estudio RENAAL⁶¹

Objetivos	Losartán	Placebo	Reducción del riesgo	P
Primario	43,5%	47,1%	16%	0,024
IRT	19,6%	25,5%	28%	0,002
Doblar creatinina sérica	21,6%	26,0%	25%	0,006
Mortalidad	21%	20,3%	-2%	0,88

la mortalidad (tabla V). Aunque no había diferencias en el objetivo secundario en su conjunto, losartán disminuía la primera hospitalización por ICC (32%. $P = 0,005$) y el nivel de proteinuria (35%) frente a placebo ($P < 0,001$). Losartán era muy bien tolerado, siendo más los abandonos en el grupo placebo (17% frente a 22%).

Todos estos estudios confirman la utilidad de irbesartán y losartán en pacientes con DM2. Su efectos nefroprotector no podía atribuirse a la reducción de la presión arterial, ya que no la producen fármacos que producen un similar efecto antihipertensivo y sería consecuencia de sus acciones hemodinámicas que reducen la presión capilar intraglomerular y la formación de colágeno producido por el factor de crecimiento transformador β inducido por la AII. En estudios previos se ha demostrado que los IECA disminuyen el aumento de la permeabilidad capilar en

los pacientes con DM1, pero no en los que presentan DM2. De hecho, el estudio Ramipril Efficacy in Nephropathy no pudo demostrar el efecto nefroprotector de los IECA en pacientes con DM2 y nefropatía asociada^{62,63}. Por tanto, irbesartán y losartán son fármacos de elección en pacientes hipertensos con DM2.

Características farmacocinéticas

Las principales características farmacocinéticas y las dosis recomendadas en el tratamiento del paciente hipertenso se resumen en la tabla VI^{3,24-31,64}.

El losartán se absorbe bien por vía oral, pero sufre un importante efecto de primer paso hepático, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) al cabo de 1 hora¹⁸. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, se distribuye ampliamente y se biotransforma rápidamente en el hígado por el citocromo P450 (CYP 3A4 y CYP 2C9), convirtiéndose el 14% de la dosis administrada en E-3.174, metabolito que es 13 veces más potente que el losartán para bloquear de forma no-competitiva los receptores AT1⁶⁵. El E-3.174 alcanza C_{max} al cabo de 2-4 horas y presenta una semivida de 9 horas, por lo que es el responsable de las acciones antihipertensivas del losartán. El losartán se elimina por vía biliar (~65%) y en menor grado por secreción tubular renal. En pacientes con cirrosis hepática, los niveles de losartán y E-3.174 son, respectivamente, 5 y 1,7 veces mayores que en sujetos sanos, recomendándose reducir la dosis de losartán a la mitad; sin embargo, no es necesario reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Tabla VI Características farmacocinéticas de los ARAII

	Losartán	Valsartán	Irbesartán	Candesartán	Telmisartán	Eprosartán
Profármaco	no	no	no	sí	no	no
Biodisponibilidad (%)	33	23	60-80	42	43	13
Semivida (h)	0,5-2	6-9	11-17	9	24	5-7
T_{max} (h)	1-2	2	1,5-2	3-4	0,5-1	1-3
C_{max} (ng/ml)	250	-	-	60-150	44,7	1.273
Vd (L)	34	17	53-90	-	34	13
Proteínas plasmáticas (%)	99	95	90	99	99	98
Aclaramiento (L/h)	36	2,2	-	-	48	7,9
Aclaramiento renal (%)	35	13	20	33	2	10
Excreción fecal (%)	65	85	80	67	98	90
Dosis (mg)	50-100	80-320	150-300	4-16	20-160	400-800

T_{max} : tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{max}).

El *valsartán* se absorbe bien, pero de forma muy variable, por vía oral (biodisponibilidad ~23%) alcanzando sus C_{max} al cabo de 2 horas^{26,48}. Los alimentos disminuyen en un 40% el área bajo la curva de los niveles plasmáticos (AUC), aunque a partir de la octava hora se alcanzan niveles plasmáticos similares a los obtenidos en ausencia de alimentos. Se une en un 95% a proteínas plasmáticas y se elimina por heces (85%) y orina (15%). No es necesario reajustar la dosis de valsartán en pacientes con aclaramientos de creatinina > 10 ml/min, pero en pacientes con insuficiencia hepática ligera o moderada, la dosis diaria no deberá superar los 80 mg.

El *irbesartán* se absorbe de forma rápida y completa por vía oral (biodisponibilidad ~80%), que no se modifica por los alimentos⁴⁹. Por esta vía las C_{max} se alcanzan al cabo de 1,5-2 horas. Se une en un 95% a proteínas plasmáticas, se biotransforma en un 20% a través del citocromo P4502C9, presenta una vida media de 15-17 horas y se elimina en forma de metabolitos inactivos por bilis (80%) y orina (20%). No es necesario reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada, aunque se recomienda reducirla a la mitad en pacientes mayores de 75 años.

El *candesartán cilaxetil* (TCV-116) es un profármaco inactivo que se hidroliza de forma rápida y completa en candesartán durante el proceso de absorción intestinal. Alcanza sus C_{max} a las 3-5 horas de su administración, se une a proteínas plasmáticas en un 90% y se elimina en un 80% sin biotransformar por vía urinaria (26%) y fecal (56%); el resto se biotransforma en el hígado por el citocromo P450CYP2C9 en metabolitos inactivos. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), aumentan las C_{max} y la semivida del fármaco se duplica (pasa de 7 a 15,7 horas), por lo que se recomienda reducir la dosis inicial de candesartán a 4 mg/día; en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada el AUC aumenta en un 23%, por lo que en todos ellos se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 4 mg/día. Sin embargo, dada su alta unión a proteínas plasmáticas, no es preciso reajustar la dosis de candesartán en pacientes sometidos a hemodiálisis.

El *telmisartán* se absorbe rápidamente por vía oral (biodisponibilidad 43%), alcanza niveles plasmáticos máximos al cabo de 1 h y presenta una semivida prolongada (24 h)³¹. Se acumula en el hígado, donde se biotransforma en metabolitos inactivos y el 99% de la dosis administrada se elimina por vía fecal, por lo que no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática u obstrucción biliar, la biodisponibilidad del telmisartán alcanza el 100% y los niveles plasmáticos aumentan marcadamente, por lo que se recomienda reducir la dosis (< 40 mg/día) o incluso puede ser necesario cambiar de ARAII.

El *eprosartán* se absorbe de forma incompleta por vía oral (biodisponibilidad 14%), alcanzando niveles plasmáticos máximos al cabo de 1-3 h. Se une en un 98% a proteínas plasmáticas, presenta un pobre volumen de distribución (13 L) y una semivida plasmática de 5-9 horas. Un 90% de la dosis administrada se elimina sin modificar por heces y un 10% por vía renal, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular proximal, siendo su semivida de 5-7 h. Su eliminación disminuye y sus niveles plasmáticos aumentan en pacientes con insuficiencia hepática⁵³.

REACCIONES ADVERSAS

Los resultados de estudios controlados demuestran que los ARAII presentan una excelente tolerancia clínica^{24,31,66}. En general, las reacciones adversas son de intensidad moderada y sólo las cefaleas, astenia, vértigo y mareos superan una incidencia del 1%, siendo el porcentaje de pacientes que discontinúan el tratamiento similar al del grupo placebo. No hay diferencias en la incidencia de reacciones adversas en pacientes con edades \geq 65-75 años o en función del sexo o la dosis de fármaco ensayada. Esta excelente tolerancia convierte a los ARAII en una importante alternativa terapéutica en el paciente hipertenso.

Dado que no liberan ni potencian la acción de la cininas, los ARAII tienen un riesgo mínimo de producir tos, urticaria o angioedema. En pacientes con historia de tos tras exposición a un IECA, los ARAII producen una incidencia de tos similar a la del grupo que recibe hidroclorotiazida, fármaco que sabemos no produce esta reacción adversa. Se han descrito casos aislados de edema de los labios y de los párpados y enrojecimiento facial en pacientes con historia de hipersensibilidad a penicilina o aspirina.

La hipotensión sintomática al comienzo del tratamiento es menos frecuente que con los IECA, quizá porque su acción aparece más tardíamente⁶⁶. En pacientes con hipovolemia producida tras la administración de dosis altas de diuréticos, se recomienda administrar dosis bajas de ARAII tras corregir la volemia y reducir la dosis de diuréticos. Como otros inhibidores del SRAA, los ARAII disminuyen el tono de la arteriola eferente, la presión capilar glomerular y el filtrado glomerular, pudiendo producir un aumento en los niveles plasmáticos de urea y creatinina en pacientes con estenosis renal bilateral o con estenosis de la arteria renal con riñón único. Al igual que otros vasodilatadores, se administrarán con precaución en pacientes con estenosis aórtica o de la válvula mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Tabla VII Estudios actualmente en marcha

Fármaco	n	Población	Objetivo
Losartán			
OPTIMAAL	5.000	Pos-IM con disfunción ventricular	Mortalidad por cualquier causa
Valsartán			
VALIANT	14.500	Pos-IM con disfunción ventricular	Mortalidad por cualquier causa
VALUE	14.400	Hipertensos de alto riesgo	Mortalidad cardiovascular
ABCD-2C		DM2	Doblar creatinina, IRT, muerte
Candesartán			
CHARM I	1.700	IC, intolerancia a IECA	Mortalidad total
CHARM II	2.300	IC	Mortalidad total
CHARM III	500	IC (FE > 40%)	Mortalidad total
SCOPE	4.400	Hipertensos ancianos	Mortalidad cardiovascular IM, ictus

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y CONTRAINDICACIONES

En los ensayos clínicos no se han descrito interacciones entre ARaII y nifedipino, amlodipino, hipoglucemiantes orales (glibenclamida, gluburida), diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida), hipolipemiantes (inhibidores de la HMG-CoA reductasa, niacina, fibratos) anticoagulantes orales, atenolol, indometacina, cimetidina, ranitidina, fluconazol, ketoconazol, digoxina, aspirina o anticonceptivos orales (levonorgestrel y etinilestradiol)^{30, 32, 49}. Para evitar el riesgo de hiperpotasemia no se asociarán a diuréticos ahorradores de K (espironolactona, triamterene, amiloride), suplementos de K o fármacos que liberan este catión (heparina)⁶³. Los antiinflamatorios no-esteroides inhiben la acción natriurética de los ARaII, pero desconocemos la importancia de esta interacción.

Candesartán, eprosartán y telmisartán no modifican la actividad ni se biotransforman a través del sistema citocromo P450, por lo que no presentan interacciones clínicas con fármacos que se metabolizan por esta vía. Por el contrario, losartán e irbesartán se biotransforman a través del CYP2C9^{37, 38}; el fluconazol, que inhibe este citocromo, aumenta los niveles plasmáticos de losartán y disminuye la formación (20%) de su metabolito E-3.174^{45, 54}. La cimetidina aumenta (18%) los niveles plasmáticos del losartán, pero no la del E-3.174 ni altera la semivida de ambos fármacos. Por tanto, estas interacciones se piensa que carecen de importancia clínica

y no obligan a modificar la pauta de tratamiento⁴⁵. El telmisartán aumenta la digoxinemia (20-49%), por lo que ésta debería ser monitorizada en pacientes que reciban esta combinación³¹.

Los ARaII están contraindicados en mujeres embarazadas, ya que pueden producir prematuridad, oligohidramnios (disminuyen la función renal fetal), hipoplasia pulmonar fetal, anomalías en la osificación craneofacial, retraso en el cierre del ductus arteriosus y anuria neonatal y reducen el peso de la placenta y del feto. Algunos ARaII se eliminan por leche materna en la rata; aunque desconocemos si ello sucede en la especie humana, se recomienda evitar la administración del fármaco a mujeres durante el período de lactancia.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Los ARaII son una nueva familia terapéutica que inhibe de forma específica y selectiva aquellas acciones de la AII, sea cual sea su vía de síntesis, mediadas a través de la estimulación de los receptores AT1. En ensayos clínicos controlados han demostrado su seguridad y eficacia en pacientes con HTA, insuficiencia cardíaca o DM2, lo que unido a su buena tolerancia, convierte a los ARaII en una importante alternativa terapéutica. Sin embargo, su utilidad deberá ser confirmada y, quizá ampliada, en base a los resultados en diversos estudios actualmente en marcha, que incluyen más de 35.000 pacientes (tabla VII).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrario C: Importance of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAS) in the physiology and pathology of hypertension. *Drugs* 1990;39 (Supl. 2):1-8.
2. Tamargo J: Recuerdo fisiológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona. *Medicine* 1996; 21: 829-35.
3. Tamargo J: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Medicina Clínica* 2000; 114 (Supl. 1): 6-12.
4. Griendling K, Lassègue B, Alexander R: Angiotensin receptors and their therapeutic applications. *Annu Rev Pharmacol* 1996; 36: 281-306.
5. Dzau V: A symposium: the relevance of tissue angiotensin-converting-enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001b; 88: 1-20.
6. Dzau V: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001a; 37: 1047-52.
7. De Gasparo M, Husain A, Alexander W y cols.: Proposed update of angiotensin receptor nomenclature. *Hypertension* 1995; 25: 924-7.
8. Timmermans PBMW, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 206-51.
9. The sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
10. World Health Organization-International Society of Hypertension: guidelines for the management of hypertension. *Hypertension* 1999; 17: 151-83.
11. Brock T, Alexander R, Ekstein L y cols.: Angiotensin increases cytosolic free calcium in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertens* 1985; 7 (Supl. I): 105-09.
12. Anand-Sriavastrava M: Angiotensin II receptors negatively coupled to adenylate cyclase in rat myocardial sarcolemma. Involvement of inhibitory guanine nucleotide regulatory protein. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 489-96.
13. Berk B, Corson M: Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle. Role of tyrosine kinases. *Circ Res* 1997; 80: 607-16.
14. Van Bilsen M: Signal transduction revisited: recent developments in angiotensin II signaling in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1997; 36: 310-22.
15. Iwai N, Inagami T: Regulation of the expression of the rat angiotensin II receptor mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182:1084-1099.
16. Stoll M, Steckelings UM, Paul M y cols.: The angiotensin AT2 receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95: 651-7.
17. Matsubara H: Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res* 1998; 83: 1182-91.
18. Tsuzuki S, Matoba T, Eguchi S y cols.: Angiotensin II type 2 receptor inhibitors cell proliferation and activates tyrosine phosphatase. *Hypertension* 1996; 28: 916-8.
19. Summers C, Myers L: Angiotensin II decreases cGMP level in neuronal cultures from rat brain. *Am J Physiol* 1991; 260: C79-C87.
20. Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M y cols.: The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: gain-of-function study using gene transfer. *Proc Natl Acad Sci Usa* 1995; 92: 10663-7.
21. Booz GW, Baker KM: Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 635-40.
22. Tamargo J: Diferencias entre inhibidores de la enzima de conversión y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Rev Lat Cardiol* 1996; 17 (Supl.): 97-104.
23. Urata H, Nishimura H, Ganten D y cols.: Angiotensin converting enzyme-independent pathways of angiotensin II formation in human tissues and cardiovascular diseases. *Blood Pressure* 1996; 5: 22-8.
24. Goa KL, Wagstaaff AJ: Losartan. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of hypertension. *Drugs* 1996; 51: 820-45.
25. Markham A, Spencer CM, Jarvis B: Irbesartan: an Updated Review of its Use in Cardiovascular Disorders. *Drugs* 2000; 59: 1187-206.
26. McClellan KJ, Balfour JA: Eprosartan. *Drugs* 1998; 55: 713-8.
27. McClellan KJ, Markham A: Telmisartan. *Drugs* 1998; 56: 1039-44.
28. McClellan KJ, Goa K: Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; 56: 847-69.
29. Tamargo J, Zaragoza F: Farmacología de la combinación Candesartán-Hidroclorotiazida. En: EDM: Evaluación del Medicamento. Candesartán + Hidroclorotiazida. Nuevos Objetivos frente a la HTA. Ediciones Doyma, S.L. Barcelona. 2001: 7-30.
30. Tamargo J: Eprosartán, un nuevo antagonista de los receptores de la angiotensina II. *Hipertensión* 2001; 18 (Supl. 1): 19-36.
31. Criscione L, Bradley WA, Bÿhlmayer P, Whitebread S, Glazer R, Lloyd P, Mueller P, De Gasparo: Valsartan: preclinical and clinical profile of an antihypertensive angiotensin-II antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 1995; 13: 230-250.
32. Siragy H: Angiotensin II receptor blockers: Review of the binding characteristics. *Am J Cardiol* 1999; 84: 3S-8S.
33. Birkenhager WH, de-Leeuw PW: Non-peptide angiotensin type 1 receptor antagonists in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 873-81.
34. Brown NJ, Vaughan DE: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-20.
35. Burnier M: Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* 2001; 103: 904-12.
36. Oparil S, Guthrie R, Lewin AJ, Marbury T, Reilly K, Triscari J, Witcher JA: An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II-receptor blockers, irbesartan and losartan. Irbesartan/Losartan Study Investigators. *Clin Ther* 1998; 20: 398-409.
37. Belz GG: Pharmacological differences among angiotensin II receptor antagonists. *Blood Pressure Suppl.* 2001; 2: 13-8.
38. Mancia G: Clinical differences among angiotensin II receptor antagonists. *Blood Press Suppl.* 2001; 10: 19-24.
39. Conlin PR, Spence JD, Williams B y cols.: Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000; 13: 418-26.
40. Lindholm L, Ibsen H, Dahlöf B y cols.: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
41. Vraamark T, Waldemar G, Strandgaard S, Paulson OB: Angiotensin II receptor antagonist CV-11,974 and cerebral blood flow autoregulation. *J Hypertens* 1995; 13: 755-61.
42. Rossi G, Rossi A, Sacchetto A y cols.: Hypertensive cerebrovascular disease and the renin-angiotensin system. *Stroke* 1995; 26: 1700-6.
43. Nishimura Y, Ito T, Saavedra JM: Angiotensin II AT₁ blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2000; 31: 2478-86.
44. Dai W-J, Funk A, Herdegen T y cols.: Blockade of central angiotensin AT₁ receptors improves neurological outcome and reduces expression of AP-1 transcription factors after focal brain ischemia in rats. *Stroke* 1999; 30: 2391-9.
45. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, Frey M, Young J, Klinger G, Makris L, Ruicinska E, for the Losartan hemodynamic Study Group: losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995; 91: 691-7.

46. Sweet CS, Rucinska EJ: Losartan in heart failure: preclinical experiences and initial clinical outcomes. *Eur Heart J* 1994; 15 (Supl. D): 139-44.
47. Yoshiyama M, Kim S, Yamagishi H y cols.: Cardioprotective effect of the angiotensin type 1 receptor antagonist TCV-116 on ischemia-reperfusion injury. *Am Heart J* 1994; 128: 1-6.
48. Fleetwood G, Boutinet S, Meier M, Wood JM: Involvement of the renin-angiotensin system in ischemic damage and reperfusion arrhythmias in the isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 351-7.
49. Nishikimi T, Yamagishi H, Takeuchi K y cols.: An angiotensin II receptor antagonist attenuates left ventricular dilatation after myocardial infarction in the hypertensive rat. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 856-61.
50. Pitt P, Segal P, Martínez FA y cols.: On behalf of ELITE study Investigators. Randomised study of losartan vs captopril in patients over 65 years with heart failure (evaluation of heart failure in the Elderly Study. ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
51. Packer M: Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 176-82.
52. Pitt S, Poole-Wilson PA, Segal R y cols.: Randomised trial of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: the losartan heart failure survival study – ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
53. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D and the RESOLVD Pilot Study Investigators: Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
54. Cohn J, Tognoni G: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
55. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C y cols.: Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality (CHARM): rationale and design. *J Card Fail* 1999; 5: 276-82.
56. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Study Group: Comparison of the Effects of Losartan and Captopril on Mortality in patients following Acute Myocardial Infarction: the OPTIMAAL Trial Design. *Am J Cardiol* 1999; 82: 477-81.
57. Pfeffer M, McMurray J, Leizorovicz A y cols., for the VALIANT investigators: valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000; 140: 727-34.
58. Kawabata M, Takabatake T, Ohta H y cols.: Effects of an angiotensin II receptor antagonist, TCV-116, on renal haemodynamics in essential hypertension. *Blood Press* 1994; 3 (Supl. 5): 117-21.
59. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR y cols.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
60. Parving H-H, Lehnert H, Bröcher-Mortensen J y cols.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
61. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D y cols.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
62. Ruggenenti P, Mosconi L, Sangalli F y cols.: Glomerular size-selective dysfunction in NIDDM is not ameliorated by ACE inhibition or by calcium channel blockade. *Kidney Int* 1999; 55: 984-94.
63. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G y cols.: Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155-65.
64. Csajka C, Buclin T, Brunner H y cols.: Pharmacokinetic, pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokin* 1997; 32: 1-29.
65. Sachinidis A, Ko Y, Wiesser P y cols.: EXP-3.174, a metabolite of losartan is more potent than losartan in blocking the angiotensin II-induced responses in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1993; 11: 155-62.
66. Mazzolai L, Burnier M: Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Safety* 1999; 21: 23-33.

Avances en el tratamiento de las hiperlipidemias

Eva Delpón y Juan Tamargo

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) conduce a la aparición de aterosclerosis y sus complicaciones (cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, vasculopatías periféricas). Por otro lado, la reducción de los niveles elevados de LDL retrasa la progresión e incluso reduce el tamaño de la placa de ateroma y se acompaña de una reducción en la morbi-mortalidad cardiovascular. Así pues, el control de la hipercolesterolemia es de crucial interés en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares. En este capítulo analizaremos, en primer lugar, las características farmacológicas clásicas de las estatinas, analizaremos sus efectos pleiotrópicos y finalizaremos revisando los nuevos fármacos en desarrollo.

INHIBIDORES DE LA HMG CoA-REDUCTASA: NUEVAS EXPECTATIVAS

Bajo la denominación de estatinas incluimos diversos fármacos que producen una potente inhibición competitiva y reversible de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, la enzima limitante en la síntesis endógena del colesterol ya que es quien convierte el 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en ácido mevalónico (fig. 1). Los primeros fármacos fueron la lovastatina, aislada de cultivos de *Aspergillus terreus* y *Monascus ruber*, la simvastatina y la pravastatina, un análogo de la mevastatina¹. Todos estos fármacos tenían un origen natural, pero hoy se obtienen por fermentación. Lovastatina y simvastatina se administran como profármacos, que son hidrolizados en el hígado en sus correspondientes lactonas activas. Posteriormente, se han introducido estatinas sintéticas (fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina), que presentan importantes diferencias estructurales²⁻⁴. Las estatinas difieren en su: a) estructura química (atorvastatina y cerivastatina son

enantiómeros; la fluvastatina es un racemato), y b) liposolubilidad, siendo pravastatina la más hidrofílica y la simvastatina la más lipofílica. Sin embargo, la pravastatina es internalizada en los hepatocitos a través de un mecanismo de transporte activo, lo que explica que su capacidad para inhibir la síntesis de colesterol sea similar a la de otras estatinas.

Mecanismo de acción

Las estatinas inhiben la HMG CoA-reductasa, lo que conlleva una reducción de la síntesis hepática de colesterol (fig. 1). Las células responden a esta inhibición aumentando la síntesis de HMG CoA-reductasa en cantidades suficientes para que la síntesis de colesterol continúe para mantener las funciones fisiológicas celulares, así como la expresión de los receptores celulares de las LDL, particularmente a nivel hepático; estos receptores captan en las células hepáticas no sólo el colesterol contenido en las LDL, sino también el contenido en sus precursores (lipoproteínas de muy baja densidad-VLDL). Si a ello

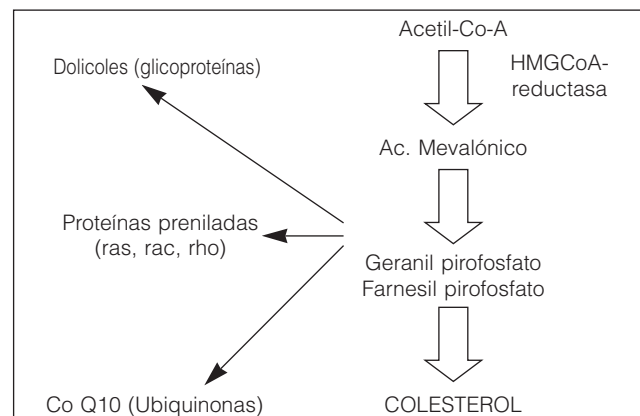


Figura 1.—Mecanismo de acción de las estatinas.

añadimos que las estatinas también reducen la degradación de dichos receptores, el resultado es que aumenta la captación celular de las LDL^{5,6}. Ambos mecanismos compensadores proporcionan a la célula colesterol suficiente para sintetizar membranas celulares y otros productos (p.ej.: hormonas esteroideas y ácidos biliares) y disminuyen los niveles plasmáticos de LDL. Esto explica por qué las estatinas producen tan pocos efectos indeseables a nivel adrenal y gonadal.

Además, las estatinas: a) reducen la síntesis de LDL, al reducir la síntesis y secreción hepática de VLDL y aumentar el catabolismo de los precursores de las VLDL²; b) inhiben la síntesis hepática de apolipoproteínas B-100, C-II, C-III y E, y c) aumentan los niveles de lipoproteínas de alta densidad-HDL, apo A-I y lipoproteína A-I^{3,4,7,8}. En pacientes con hipertriglicerinemias, las estatinas disminuyen sus niveles plasmáticos, lo que se ha atribuido a una mayor eliminación de las partículas de VLDL en las que son transportadas la mayoría de los triglicéridos⁹.

Sin embargo, algunas de las acciones de las estatinas parecen ser independientes de los cambios producidos en los niveles plasmáticos de LDL. Ello ha hecho pensar que otros mecanismos podrían estar implicados en sus acciones^{10,11}. Como se observa en la figura 2, la inhibición de la síntesis de ácido mevalónico disminuye la formación de varios isoprenoides necesarios para la regulación de diversas funciones celulares. Entre estos isoprenoides destacan: la isopentil adenosina (presente en algunos ARN de transferencia), los dolicoles (requeridos para la síntesis de lipoproteínas), la ubiquinona y la hemo A (participan en la cadena transportadora de electrones) y el geranyl pirofosfato y el farnesil pirofosfato, que participan en la isoprenilación de diversos factores de regulación intracelulares necesarios para la proliferación y diferenciación celular (p.ej.: las proteínas G de pequeño tamaño rho A, ras y rac 1)¹³⁻¹⁶.

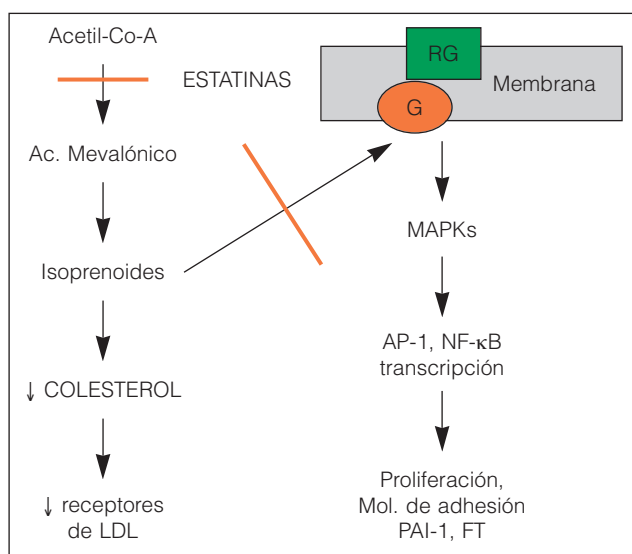


Figura 2.—Mecanismo de acción de las estatinas. FT: factor tisular, NF-κB: factor nuclear κB, PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno, RG: receptor acoplado a proteínas G.

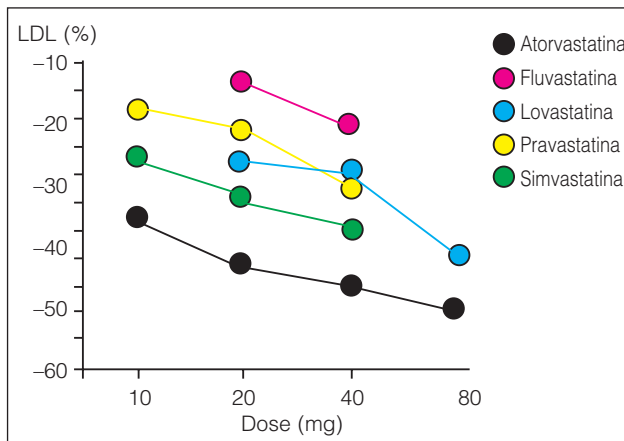


Figura 3.—Porcentaje de pacientes con flúter y/o fibrilación auricular que fueron revertidos a ritmo sinusal con dofetilid y persisten en él. Tomado de Singh y cols.³⁸.

sis de lipoproteínas), la ubiquinona y la hemo A (participan en la cadena transportadora de electrones) y el geranyl pirofosfato y el farnesil pirofosfato, que participan en la isoprenilación de diversos factores de regulación intracelulares necesarios para la proliferación y diferenciación celular (p.ej.: las proteínas G de pequeño tamaño rho A, ras y rac 1)¹³⁻¹⁶.

Acciones farmacológicas

Efecto sobre las proteínas plasmáticas. Las estatinas producen una reducción dosis-dependiente de los niveles de LDL (20-65%), colesterol total (20-48%) y triglicéridos (5-20%) y aumentan los de HDL-colesterol (5-15%)^{3,4,7,8,14,17}. También reducen la apolipoproteína (Apo) B-100, que representa un 95% del contenido proteico de las LDL, mientras que aumentan el contenido de Apo A-I y A-II que representan hasta el 80% del contenido proteico de las HDL¹⁸. Sin embargo, las estatinas, no modifican los niveles de lipoproteína a [Lp(a)]⁸.

El estudio CURVES¹⁹ comparó la potencia de las cinco estatinas (atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina), demostrando que al duplicar la dosis disminuían los niveles de LDL en un 7% y que la atorvastatina reducía los niveles de LDL más que otras estatinas (fig. 3). Resultados similares fueron observados en el estudio ACCESS, que estudió en 7.542 pacientes los efectos de estas 5 estatinas durante 54 semanas²⁰. De nuevo, la atorvastatina producía una reducción de LDL y triglicéridos superior a la de las restantes estatinas; a su vez, simvastatina y lovastatina eran más potentes que pravastatina y fluvastatina.

Tabla I Características farmacocinéticas de las estatinas

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina
Profármaco	no	no	sí	no	sí
Biodisponibilidad (%)	12	10-35	< 5	18	< 5
Efectos de los alimentos sobre la absorción (%)	↓ 13	↓ 20	↑ 50	↓ 30	0
Proteínas plasmáticas (%)	> 95	> 95	> 95	50	> 95
Metabolismo	3A4	2C9	3A4	no	3A4
Excreción renal (%)	< 2	6	10	20	15
Semivida (h)	14	1,2	3	1,8	2
Lipofilidad	alta	intermedia	alta	baja	alta
Pasa la BHE	no	no	sí	no	sí

BHE: barrera hematoencefálica.

La reducción de las LDL aumenta cuando las estatinas se asocian a resinas intercambiadoras (colestiramina, colestipol), que también estimulan la síntesis de receptores celulares para LDL⁴. En pacientes tratados con estatinas y resinas se recomienda dejar un intervalo de 4 horas entre la toma de ambos fármacos a fin de evitar la posible interferencia con la absorción de las estatinas.

Características farmacocinéticas

Las principales características farmacocinéticas de las estatinas se resumen en la tabla I. Lovastatina y simvastatina son profármacos que tras su absorción se hidrolizan en el organismo en sus metabolitos (β -hidroxiácidos), que son potentes inhibidores de la HMG CoA reductasa^{7,14}. La biodisponibilidad oral es muy variable, siendo mínima con lovastatina (1-2%) y máxima con la fluvastatina. Los alimentos aumentan la absorción de lovastatina (50%), disminuyen la de atorvastatina, fluvastatina y pravastatina y no afectan la de simvastatina. Todas las estatinas se unen en > 95% a proteínas plasmáticas (la pravastatina en un 50%).

Lovastatina, simvastatina y atorvastatina se bio-transforman a nivel hepático a través de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, mientras que la fluvastatina utiliza la vía del CYP2C9 (en menor grado el CYP3A4 y 2C8). Algunos de los metabolitos de atorvastatina y fluvastatina son activos y contribuyen a las acciones del fármaco. Sin embargo, la pravastatina no utiliza el citocromo P450, sufriendo en el hígado procesos de oxidación y sulfoconjugación. En pacientes con insuficiencia hepática aumentan las con-

centraciones plasmáticas de atorvastatina, fluvastatina y simvastatina, mientras que en los que presentan insuficiencia renal disminuye la eliminación de lovastatina y simvastatina. Se recomienda administrar las estatinas por la tarde, ya que la síntesis de colesterol y de receptores para las LDL es máxima entre las 12 de la noche y las 4 de la madrugada.

Reacciones adversas

Durante el tratamiento aparecen efectos indeseables gastrointestinales (náuseas, molestias abdominales, diarrea), cefaleas, neuropatías periféricas, dificultad para dormir y concentrarse, sueños vívidos y enrojecimiento cutáneo^{3,7,14}. Fluvastatina y pravastatina son las que peor atraviesan la barrera hematoencefálica y las que menos reacciones adversas centrales producen. También se han observado hepatopatías, caracterizadas por anorexia, pérdida de peso, aumentos reversibles de transaminasas (AST, ALT) y hepatitis. Un aumento superior a 3 veces en los niveles de transaminasas aparece en un 1% de los pacientes tratados con cualquier estatina, siendo este efecto dosis-dependiente. Si se alcanzan estas cifras, se debe suspender el tratamiento, observándose como los niveles de transaminasas se normalizan al cabo de 2-3 meses.

La reacción adversa más grave es la miopatía, caracterizada por mialgias o debilidad muscular asociadas a un aumento en los niveles de creatina cinasa superior a 10 veces su límite máximo de normalidad. El hecho de que todas las estatinas puedan producir miopatías nos indica que esta reacción adversa guarda relación con su mecanismo de ac-

Tabla II Fármacos con los que interactúan las estatinas

1. Fármacos que se biotransforman a través del citocromo P450CYP3A4:				
Calcioantagonistas	Ciclosporina	Eritromicina	Estrógenos conjugados	
Midazolam	Quinidina	Tacrólimo	Terbinafina	
Warfarina				
2. Inhibidores del CYP3A4:				
Macrólidos: claritromicina, eritromicina, troleandomicina			Alternativa	
Antifúngicos: itraconazol, ketoconazol			azitromicina	
Inhibidores de proteasas: nelfinavir, ritonavir, saquinavir			fluconazol	
Antidepresivos: fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, sertralina			indinavir	
gemfibrocilo, ácido nicotínico			paroxetina	
3. Inhibidores del CYP2C9 (aumentan niveles plasmáticos de fluvastatina):				
Amiodarona	Cimetidina	Ticlopidina	Zafirlukast	
4. Inductores del CYP3A4 y 2C9:				
Barbitúricos	Carbamazepina	Fenitoína	Nafcilina	Rifampicina

ción. La miopatía aparece en un 0,1% de los pacientes y la rhabdomiolisis y la insuficiencia renal aguda desaparecen tras suspender el tratamiento.

La combinación de estatinas con fármacos que inhiben o son sustratos del CYP3A4 inhiben el metabolismo de las estatinas y aumentan sus niveles plasmáticos, por lo que aumentan el riesgo de aparición de miopatías. En la tabla II se resumen los fármacos con los que las estatinas pueden interactuar y como alternativa aquellos fármacos del mismo grupo a los que se podría recurrir para evitar la aparición de miopatías. La cimetidina también aumenta los niveles plasmáticos de las estatinas. Los fibratos inhiben el CYP3A4 y cuando se asocian a estatinas aumentan el riesgo de miopatías; también se produce esta interacción con la pravastatina, a pesar de que no se biotransforma a través del CYP3A4, por lo que otros factores no relacionados con el CYP3A4 también estarían implicados. El ácido nicotínico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las estatinas por su efecto hepatotóxico. La miopatía producida cuando las estatinas se asocian a fibratos o a ácido nicotínico podría deberse a una mayor inhibición de la síntesis de esteroides en el músculo esquelético; el riesgo disminuye cuando se utilizan dosis bajas de estatinas. La ciclosporina es biotransformada por el CYP3A4, por lo que cuando se asocia a las estatinas que se metabolizan por esta vía aumentan sus concentraciones plasmáticas y la incidencia de miopatías. También aumenta el riesgo de miopatía en pacientes con insuficiencia renal

o hepática, hipotiroidismo, infecciones graves o edad avanzada. Por el contrario, la rifampicina disminuye los niveles plasmáticos de las estatinas por aumentar su metabolismo.

Por todo lo anterior, se recomienda determinar periódicamente los niveles de transaminasas y creatinina, debiendo el paciente acudir a su médico si aparecen dolor o debilidad muscular. Las estatinas desplazan a la warfarina de su unión a proteínas plasmáticas, aunque esta interacción carece de relevancia clínica.

Desconocemos la seguridad de las estatinas en la embarazada, por lo que se recomienda que las mujeres en edad fértil tratadas con estatinas utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Tampoco se utilizarán en mujeres durante el período de lactancia.

Usos clínicos

Las estatinas han demostrado su efectividad en todos los pacientes con niveles de LDL elevados (hipercolesterolemia familiar y poligénica)^{3,4,8}. La excepción son los que presentan hipercolesterolemia familiar homocigótica, en los que ambos alelos del gen que codifica el receptor para las LDL son disfuncionantes. En la actualidad son también los fármacos de elección en pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo de infarto de miocardio²¹. También está indicado su uso para reducir los nive-

Tabla III Características generales y cambios en el perfil lipídico de los estudios de prevención primaria o secundaria

Estudio	n	Mujeres (%)	Años	LDL basal (mg/dL)	LDL	HDL
Prevención Secundaria						
4S (S, 20-40 mg/d)	4.444	19	5	188	35%	8%
CARE (P, 40 mg/d)	4.159	14	5	139	32%	5%
LIPID (P, 40 mg/d)	9.014	17	6,1	150	25%	5%
Prevención Primaria						
WOSCOPS (P, 40 mg/d)	6.595	0	4,9	192	26%	26%
AFCAPS/ TexCAPS (L, 20-40 mg/d)	6.605	15	5,6	150	25%	39%

L: lovastatina. P: pravastatina. S: simvastatina.

AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study. CARE: Cholesterol and Recurrent Events. LIPID Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease. WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study.

les de LDL-C a niveles inferiores a 100 mg/dL en pacientes con aterosclerosis. La administración de estatinas debe considerarse también en pacientes asintomáticos con factores de riesgo, habiéndose calculado que si el nivel de riesgo es $\geq 2\%$ anual el posible beneficio sería una reducción del riesgo del 30%²². También son útiles en pacientes de alto riesgo con niveles de triglicéridos < 500 mg/dL. En pacientes con hiperlipemia combinada, la asociación de dosis bajas de estatinas con fibratos o ácido nicotínico es una opción terapéutica interesante; sin em-

bargo, las estatinas no son fármacos de elección en pacientes con hipertriglicerinemias graves.

Dos estudios de prevención primaria, WOSCOPS²³ y AFCAPS/TexCAPS^{24,25} y 3 de prevención secundaria 4S^{26,27}, CARE²⁸ y LIPID^{29,30}, han analizado los efectos de diversas estatinas en pacientes con muy distinto riesgo coronario, demostrando que el tratamiento con estatinas reduce significativamente la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes hiper o normocolesterolémicos, con o sin arteriopatía coronaria preexistente (tablas III y IV).

Tabla IV Efectos de las estatinas sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en los estudios de prevención primaria o secundaria

Estudio	Revascularización (%)	Eventos coronarios (%)	Mortalidad (%)	Ictus (%)	NNT (%)
Prevención Secundaria					
4S (S)	37*	34*	30*	28*	15
CARE (P)	27*	24*	9	19	33
LIPID (P)	22*	22*	23*	24	28
Prevención Primaria					
WOSCOPS (P)	37*	31*	22*	33*	42
AFCAPS/TexCAPS (L)	33*	37*	0	36*	24

NNT: número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un evento coronario grave.

En estudios de prevención secundaria, realizados en pacientes con hipercolesterolemia primaria y arteriopatía coronaria establecida, las estatinas producen una reducción significativa de la mortalidad total, de los eventos y revascularizaciones coronarios y en la incidencia de ictus, siendo su efecto independiente de la edad y sexo del paciente. Los estudios 4S^{26,27} y CARE²⁸ demostraron que la reducción de eventos coronarios era superior en pacientes diabéticos, siendo en la actualidad las estatinas los fármacos de elección en el control de la dislipemia en pacientes con diabetes tipo 2 y LDL-C > 100 mg/dL^{27,31}.

Los estudios de prevención primaria WOSCOPS y AFCAPS/ TexCAPS²³⁻²⁵ demostraron que las estatinas reducen la morbi-mortalidad cardiovascular en una población sana de varones de edad > 45 años y mujeres de edad > 55 años. Las estatinas disminuyen el objetivo primario (muerte coronaria e infarto de miocardio-IM no fatal), si bien el número de pacientes tratados para salvar una vida era superior a los estudios de prevención primaria. En un subanálisis del WOSCOPS, se identificó que los individuos de alto riesgo (> 2% de eventos anuales) eran los de menos de 55 años, con vasculopatías, fumadores o con alteraciones mínimas del ECG o los ancianos hipercolesterolémicos con algún factor de riesgo asociado; en ellos, el número de pacientes a tratar para salvar una vida bajaba de 42 a 17³². Por su parte, en el estudio AFCAPS/TexCAPS, los pacientes que más se beneficiaban del tratamiento eran los que presentaban unos niveles de HDL-colesterol < 40 mg/dL^{24,25}.

El meta-análisis de los estudios 4S, CARE y WOSCOPS y de otros 13 ensayos aleatorizados³³, ha demostrado que el tratamiento durante 3,3 años con estatinas disminuye el colesterol total (22%) y el LDL (30%), el riesgo de ictus (29%) y la mortalidad total (22%) y cardiovascular (28%). En estos estudios no se observó que el tratamiento con estatinas aumentara la mortalidad por causas no cardíacas (suicidios, cáncer y accidentes).

Estatinas en pacientes sometidos a revascularización coronaria

En el estudio AVERT, pacientes que iban a someterse a una angioplastia coronaria fueron distribuidos a recibir atorvastatina (80 mg/día) o placebo³⁴. La atorvastatina disminuía los niveles de LDL desde ≥ 140 hasta 77 mg/dl y este efecto se acompañaba de una reducción (36%) en la mortalidad cardiovascular y en la incidencia de episodios coronarios mortales. El estudio MIRACL comparó en 3.086 pacientes con angina inestable o IM sin onda Q los efectos de la atorvastatina (80 mg/día durante 16 semanas) y placebo. La atorvastatina reducía el riesgo de muerte, IM no fatal, resucitación o isquemia coronaria recurrente sintomática (14,8% vs 17,4%. $P = 0,048$) y de ictus (12% vs 24%. $P = 0,02$). Sin embargo, la atorvastatina aumentaba los niveles de transaminasas

con respecto al grupo control (2,5 vs 0,6%, $P < 0,001$). En la actualidad, los estudios COURAGE y LIPS analizan los efectos de las estatinas en pacientes sometidos a revascularización coronaria (tabla IV).

Tratamientos agresivos

En el estudio 4S, la simvastatina producía una mayor reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con niveles de LDL más bajos (< 175 mg/dl) que en la población total del estudio (40% frente al 30%). Por otro lado, el estudio Post-CABG, que ensayó dos dosis de lovastatina, observó que el tratamiento agresivo (LDL < 93-97 mg/dl) reducía las oclusiones y las revascularizaciones coronarias más que el menos agresivo (LDL = 132-136 mg/dl)³⁶. Finalmente, el meta-análisis de los estudios realizados con estatinas demostraba que una reducción del 10% en los niveles de LDL se acompañaba de una reducción del 15% en el riesgo de mortalidad coronaria. En base a los ensayos clínicos se podría postular que una reducción moderada de las LDL (25%) producirá un beneficio máximo en pacientes con riesgo medio, mientras que una reducción más agresiva producirá un beneficio adicional en los pacientes de alto riesgo. En la actualidad los estudios A-to-Z, PROVE IT, TNT, IDEAL, SEARCH, REVERSAL, BELLES y COURAGE analizan el beneficio de una reducción agresiva de LDL sobre la morbi-mortalidad cardiovascular (tabla V).

Tabla V Preguntas que se pretende responder en los estudios clínicos actualmente en marcha

1. ¿Hasta qué valores se deben reducir los niveles plasmáticos de LDL?
 - Reducción agresiva de LDL: TNT (A), IDEAL (A,S), SEARCH (S), REVERSAL (A), BELLES (A), COURAGE (S).
2. ¿Produce beneficio el tratamiento con estatinas en poblaciones de alto riesgo?
 - Mujeres: PROSPER (P), ALLHAT, BELLES (A, P), CHARM (C).
 - Ancianos: RESPECT (C), PROSPER (P), MRC/BHF, SAGE (A, P).
 - Ictus: SPARCL (A).
 - Coronariopatía estable: ALLIANCE (A), REVERSAL (A,P), Heart Protection (S).
 - Diabéticos: ASPEN (A), CARDS (A), MRC/BHF.
 - Insuficiencia renal o postrasplante renal: ALERT (F), 4D (A).
3. ¿Producen las estatinas beneficio en pacientes con síndromes coronarios agudos?
 - Síndromes coronarios agudos: A-to-Z (S), PROVE IT (A, P).
 - Revascularización: COURAGE (S), LIPS (F).
4. Megaestudios: MRC/BHF, ALLHAT.

A: atorvastatina. P: pravastatina. S: simvastatina.

Efectos sobre los procesos cerebrovasculares y vasculopatías periféricas

En modelos animales de ictus, las estatinas preservan el flujo cerebral y limitan el daño neurológico³⁷. La administración profiláctica de estatinas en un modelo de oclusión de la arteria cerebral media aumenta la expresión de NOSe y del flujo cerebral y reduce el área de infarto cerebral y de los déficits neurológicos, a pesar de que no se modifican los niveles plasmáticos de LDL-C³⁸.

El análisis de 45 estudios observacionales que analizaron 13.397 ictus en 450.000 pacientes, no encontraron una correlación entre los niveles de colesterol total y el riesgo de ictus, excepto quizá en los pacientes < 45 años³⁹. Esta falta de correlación podría explicarse porque los estudios se realizan en pacientes con cardiopatía isquémica, y sólo se analiza el ictus total, sin diferenciar entre el isquémico y el hemorrágico o entre los distintos subtipos etiológicos. Más recientemente, se ha encontrado una relación entre niveles elevados de colesterol e ictus isquémico y entre niveles elevados de LDL e ictus aterotrombótico y una relación inversa entre niveles de HDL, cociente LDL/HDL y lipoproteína e ictus isquémico. Dos meta-análisis han demostrado que las estatinas producen una reducción significativa (24-32%, similar a producida por la aspirina) de los eventos cerebrovasculares en los estudios de prevención secundaria, pero no en los de prevención primaria^{33,40}; el efecto es evidente para prevenir el ictus no fatal, pero menos claro para prevenir el ictus mortal⁴¹. Además, se ha demostrado que las estatinas enlentecen la progresión y/o inducen la regresión de la aterosclerosis carotídea y femoral y presentan propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas^{4,42}. El estudio SPARCL⁴³ analiza si la reducción agresiva de los niveles de LDL con atorvastatina en pacientes con historia de ictus o accidentes isquémicos transitorios reduce la incidencia de ictus fatal o no. Las pravastatina no modifica la aterosclerosis femoral, pero reduce el cociente íntima-media en la arteria femoral de los pacientes con cardiopatía isquémica⁴⁴ y la simvastatina mejora la sintomatología en pacientes con claudicación intermitente²⁶.

Un nuevo concepto: los efectos pleiotrópicos de las estatinas

Aunque algunos resultados sugieren que el beneficio clínico de las estatinas está relacionado con su capacidad para reducir los niveles de LDL, los ensayos clínicos han demostrado que la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular es superior a la que sería de esperar en base a la reducción de los

Tabla VI Acciones pleiotrópicas de las estatinas

1. Revierten la disfunción endotelial:
 - ↓ las LDL_{ox} y la producción de radicales libres.
 - ↑ la expresión de la NOSe y la liberación de NO.
 - ↓ la degradación del NO por radicales superóxido.
 - ↓ la síntesis de endotelina-1 y la expresión de receptores AT.
2. Disminuyen la presión arterial:
 - ↓ la síntesis de endotelina-1 y la expresión de receptores AT1.
3. Acciones antioxidantes:
 - ↓ actividad de NADPH y síntesis de radicales libres.
 - ↓ síntesis de LDL.
4. Acciones antiaterogénicas:
 - ↓ acúmulo de macrófagos en la placa.
 - ↓ acúmulo de colesterol en los macrófagos y CMLV.
 - ↓ proliferación y migración de CMLV.
 - ↓ expresión de metaloproteinasas (1, 2, 3 y 9).
 - ↑ apoptosis de CMLV en lesiones proliferativas.
 - ↓ adhesión de monocitos al endotelio.
5. Acciones antitrombogénicas:
 - ↓ agregación plaquetaria.
 - ↓ expresión de factor tisular y PAI-1.
 - ↑ expresión de tPA.
 - ↓ los niveles plasmáticos de fibrinógeno.
6. Acciones antiinflamatorias a nivel de la placa:
 - ↓ la adhesión de leucocitos y la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos.
 - ↓ acúmulo y activación de macrófagos.
 - ↓ actividad de NF-κβ.
 - ↓ niveles de proteína C selectiva.
 - ↓ expresión de citocinas, moléculas de adhesión.

niveles de LDL. Incluso en algunos estudios la reducción de los niveles de colesterol es posterior a otros efectos, como por ejemplo, la reversión de la función endotelial⁴⁵. De hecho, en los estudios angiográficos se ha podido constatar que cambios mínimos en las estenosis coronarias se acompañan de una marcada reducción de los eventos cardiovasculares. Por otro lado, el análisis *post hoc* de los estudios WOSCOPS, CARE y 4S ha conducido a resultados contradictorios. Así, en el WOSCOPS, la reducción de eventos coronarios fatales o no observados cuando el LDL-C disminuía en un 26% era superior a la observada en el estudio CARE, en el que los niveles de LDL disminuía en un 32%. Por otro lado, en un grupo de > 500 pacientes del estudio CARE que presentaban características similares a las del 4S, simvastatina y pravastatina reducían los niveles de LDL-colesterol en un 35% y 26%, aunque

disminuían el riesgo de ictus de forma similar (28% y 32%, respectivamente)³¹. Por tanto, el beneficio producido por las estatinas podría depender de otros factores no relacionados con la reducción del LDL como, por ejemplo, las características de la población estudiada. En los últimos años se ha demostrado que las estatinas exhiben múltiples acciones independientes de la mera reducción de los niveles de las LDL (*efectos pleiotrópicos*)^{46,47} independientes de su capacidad para reducir los niveles plasmáticos de LDL-colesterol (tabla VI), que pasamos a comentar.

1. *Efectos sobre la función endotelial.* La disfunción endotelial está relacionada con la reducción de la capacidad de las células endoteliales a producir óxido nítrico (NO). Diversos factores de riesgo, incluida la hipercolesterolemia, reducen la relajación arteriolar inducida por la acetilcolina, un efecto mediado por la liberación de NO por las células endoteliales.

Las LDL oxidadas (LDLox) inhiben la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOS_e) y la liberación de NO y estimulan la actividad de la NADPH oxidasa, que incrementa la producción de radical superóxido y de dimetilarginina, que aceleran la inactivación del NO. Como consecuencia, en los pacientes hipercolesterolémicos disminuyen la vasodilatación endotelio-dependiente y las acciones del NO sobre la adhesión de leucocitos y plaquetas, el crecimiento celular y la agregación plaquetaria. Además, las LDLox estimulan la proliferación y apoptosis de las células de músculo liso vascular⁴⁸, la expresión del factor tisular en monocitos⁴⁹ y la generación de una respuesta inflamatoria^{50,51}.

Las estatinas restauran la función endotelial por diversos mecanismos. De hecho, las estatinas: a) aumentan la expresión de NOS_e y la liberación de NO por las células endoteliales^{52,53}. La sobreexpresión de la NOS_e se produce predominantemente a nivel post-transcripcional y es inhibida isoprenoides como el mevalonato y el geranil pirofosfato; éste permite que la proteína G pequeña Rho se una a la membrana e inhiba la producción de NO⁵⁴. Además, la NOS_e se inhibe por la caveolina-1 cuya expresión se inhibe por algunas estatinas (atorvastatina)⁵⁵. b) Actúan como antioxidantes y barredores de radicales libres, disminuyen la formación de LDLox e inhiben la actividad de la NADPH oxidasa y la formación de radical superóxido^{46,47}. La inhibición de la NADPH oxidasa es consecuencia de que las estatinas previenen la prenilación de la p21^{rac}, una proteína G pequeña que participa en su activación de la NADPH oxidasa. Dado que el superóxido inactiva al NO, las estatinas no sólo aumentarían la síntesis sino también la bioactividad del NO por impedir su degradación⁵⁶. c) Reducen los niveles plas-

máticos de endotelina-1 y la expresión de ARN mensajero de la preproendotelina 1 en células endoteliales de manera temporal⁵⁷.

2. *Efectos sobre la oxidación de LDL.* Las estatinas reducen la oxidación de las LDL porque: a) modifican su composición, ya que reducen el contenido de ácidos grasos y de colesterol de lipoproteínas y de este modo disminuyen la cantidad de sustrato disponible para la oxidación⁵⁸. b) Disminuyen la producción celular de oxígeno⁵⁶. c) Se unen a la fracción fosfolipídica de las LDL y previenen la difusión de los radicales libres generados en el interior de las lipoproteínas en condiciones de stress oxidativo⁵⁹. d) Algunas estatinas (atorvastatina, fluvastatina) producen metabolitos que presentan una potente acción antioxidante que previene la oxidación de las LDL⁶⁰. La inhibición de la oxidación de las LDL por las estatinas redundaría en una menor formación de células espumosas.

3. *Efectos sobre los componentes de la placa de ateroma.* Los síndromes coronarios agudos se producen por la ruptura de una placa de ateroma inestable, seguido de la formación de un trombo⁶¹. La ruptura tiene lugar a nivel de los «hombros» de la placa, que es donde la cubierta fibrosa es más delgada y se alcanzan las mayores concentraciones de lípidos y macrófagos, factor tisular y moléculas de adhesión (intercelular: ICAM-1, vascular: VCAM-1). Los macrófagos liberan metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular y destruyen la capa fibrosa facilitando la rotura de una placa de aterosclerosis inestable⁶² y son un indicador de la existencia de un proceso inflamatorio.

Las estatinas disminuyen la expresión de moléculas de adhesión en los monocitos, la entrada de monocitos al subendotelio, la oxidación de las LDL, el acúmulo de ésteres de colesterol en los macrófagos de la placa, el crecimiento de las células musculares lisas vasculares y la expresión por los macrófagos de metaloproteinasas 1 y 9^{14,63,64}. En cultivos de macrófagos peritoneales de ratón, la fluvastatina y la simvastatina, pero no la pravastatina, inhiben la esterificación del colesterol celular inducida por LDL acetiladas⁶⁵. Estos efectos eran inhibidos por el mevalonato o el geranil pirofosfato, lo que sugiere que la vía del mevalonato y la formación de isoprenoides están implicados en la esterificación del colesterol exógeno^{14,15,65}.

4. *Efectos sobre el proceso inflamatorio.* La adherencia al endotelio alterado y la posterior migración transendotelial de los monocitos y los linfocitos T es uno de los primeros pasos en la formación de la placa de ateroma⁵⁰. Las moléculas de adhesión y las que facilitan la migración de los leucocitos a través del endotelio, actúan conjuntamente con factores

quimiotácticos generados por el endotelio, células musculares y monocitos (proteína quimiotáctica de monocitos: MCP-1, LDLox) para atraer monocitos y células T a la pared arterial.

A nivel de la placa de ateroma, la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) producida por las LDLox en los macrófagos y en las células musculares lisas vasculares aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral-TNF α , interleucina 1 y 6), MCP-1, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y moléculas de adhesión (ICAM, VCAM, selectinas E, L y P)^{15,46,47,66,67}; todos estos mediadores aumentan la disfunción endotelial, el acúmulo y proliferación de monocitos, la proliferación de células musculares lisas, la degradación de colágeno y el riesgo de trombosis a nivel de la placa^{13,14,67,68}. La disminución de los niveles plasmáticos de colesterol reduce las células inflamatorias en la placa aterosclerótica⁶⁹. Las estatinas también inhiben diversos pasos del proceso inflamatorio a nivel de la placa, tales como la interacción leucocitos-células endoteliales, la infiltración por macrófagos y la activación del, NF- κ B. Este último efecto se traduce en una menor expresión de citocinas (interleucina-6), moléculas de adhesión (ICAM-1, MCP-1) y moléculas de superficie (integrina CD11b/CD18) necesarias para la adhesión de los monocitos a las células endoteliales^{67,70,71}.

La capacidad de las estatinas para prevenir la proliferación de linfocitos es independiente de sus efectos hipolipemiantes y, en la actualidad, es la base de su posible aplicación en pacientes con leucemia⁷². También inhiben la inducción del complejo mayor de histocompatibilidad tipo-II (MHC-II), comportándose como represores de la activación de los linfocitos T⁶⁷. Estas acciones podrían explicar porqué las estatinas mejoran el estado inmunológico post-trasplante⁴⁷.

Las estatinas también reducen los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR), un marcador inflamatorio de riesgo cardiovascular, observándose en el estudio CARE que este efecto es independiente de sus acciones sobre las LDL^{28,73}. La reducción de los niveles de PCR producidos por las estatinas son independientes de los de las LDL⁷⁴, pero en cualquier caso son más efectivas en pacientes con la PCR más alta. Estos efectos confirman las propiedades antiinflamatorias y explican los efectos beneficiosos de las estatinas en pacientes con elevación de los marcadores séricos inflamatorios (proteína C, selectina P, ICAM-1, IL-6 o TNF α). Las acciones antiinflamatorias explicarían también los efectos beneficiosos observados en la prevención primaria de eventos coronarios en pacientes con niveles normales de LDL-C y elevados de PCR. Todas estas acciones antiinflamatorias estabilizarían la placa de ateroma, prevendrían su posible rotura y permiten suponer que las estatinas podrían ejercer un impor-

tante papel en la prevención de los síndromes coronarios agudos. Esta posibilidad está siendo analizada en la actualidad en diversos estudios A-to-Z y PROVE IT (tabla V).

5. *Efectos sobre la proliferación, migración y apoptosis de miocitos.* Todas las estatinas con excepción de la pravastatina, disminuyen la proliferación y aumentan la apoptosis de las células musculares lisas vasculares¹⁴⁻¹⁶ y estos efectos se inhiben por el mevalonato, el farnesil pirofosfato o el geranil pirofosfato, lo que confirma que están mediados a través de la inhibición de la vía del mevalonato^{14,15,75}. Ambos efectos permitirían explicar porqué en modelos animales las estatinas retrasan la hiperplasia de las células musculares lisas vasculares y la proliferación de la neointima^{76,77}.

6. *Acciones antitrombóticas.* Las LDLox aumentan la agregación plaquetaria, un efecto que podría ser debido a cambios en el contenido de colesteol de la membrana plaquetaria que alterarían su fluidez⁷⁸ y a un aumento en la densidad de receptores α_2 -adrenérgicos y en la [Ca] intraplaquetaria. Los hipercolesterolémicos tienen elevados sus niveles plasmáticos de PAI-1 y disminuidos los de tPA⁷⁹. Además, la expresión de PAI-1 aumenta en las lesiones ateroscleróticas y el aumento de sus concentraciones plasmáticas se asocia a un mayor riesgo de IM⁸⁰. La expresión del factor tisular, que juega un papel importante como iniciador de la vía extrínseca de la coagulación, aumenta en los macrófagos ricos en lípidos de placas ateroscleróticas⁸¹.

Las estatinas ejercen un efecto antitrombótico, ya que inhiben la agregación plaquetaria producida por ADP, colágeno y fibrinógeno, la producción plaquetaria de TXA₂⁸² y potencian las acciones antiagregantes del NO. También disminuyen los niveles de fibrinógeno y la expresión de factor tisular en macrófagos humanos (simvastatina), un proceso mediado a través de la inhibición del geranil pirofosfato^{83,84} y aumentan la fibrinólisis, ya que reducen la expresión y los niveles plasmáticos de PAI-1 inducido por TNF α e interleucina-1 y aumentan la expresión de tPA por las células endoteliales. Estas acciones parecen estar relacionadas con la inhibición de las proteínas Rho geraniladas⁸⁵.

7. *Acciones protectoras cardiovasculares.* Las estatinas disminuyen la presión arterial, un efecto que podría explicarse por su capacidad para reducir la síntesis de pre-pro-endotelina-1⁵⁷, inhiben el crecimiento de las CMLV y la formación de neointima, efecto que podría explicarse por un aumento en la apoptosis de las células musculares lisas vasculares. Las estatinas, además, modulan la actividad del sistema renina-angiotensina tisular. En pacientes hiper-

colesterolémicos, la infusión de All produce mayores respuestas hipertensivas y mayor expresión de los receptores AT1 que en los normocolesterolémicos^{86, 87}. Las estatinas reducen los niveles tisulares del enzima de conversión y de All y suprimen el aumento de la respuesta presora de ésta en pacientes con hiperlipidemia. También inhiben la hipertrofia cardíaca inducida por la All y revierten la activación de la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAPKs = Erk, p38) y del NF- κ B producida por la All⁸⁸.

Las estatinas disminuyen la incidencia de insuficiencia cardíaca y las hospitalizaciones por deterioro de la enfermedad en pacientes con cardiopatía isquémica⁸⁹. Sin embargo, desconocemos si las estatinas producen un efecto aditivo o sinérgico con los IECAs y/o los β -bloqueantes.

8. *Efectos sobre el crecimiento tumoral.* El papel de la vía del mevalonato sobre la proliferación celular y el hecho de que muchas células tumorales exhiben una actividad relativamente alta de HMG-CoA reductasa, sugiere que la inhibición selectiva de esta enzima podría ser un nuevo acercamiento a la terapia contra el cáncer^{46, 47}.

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

Los fármacos hipolipemiantes en desarrollo se resumen en la tabla VII.

1. *Nuevas estatinas.* A pesar de su probada eficacia, la realidad es que en un alto porcentaje de pacientes no se alcanzan las cifras de colesterol recomendadas en las guías internacionales (Executive). En el estudio 4S, sólo el 30% de los pacientes tenían al final del estudio unos niveles de LDL < 100 mg/dl y en un reciente estudio realizado en 4.888 pacientes, solo el 38% de los tratados con estatinas alcanzaba los niveles de LDL recomendados²⁶, lo que se atribuye a que se utilizan dosis insuficientes. El estudio CURVES¹⁹, que comparaba los efectos de 5 estatinas, demostró que un 64-100% de los pacientes que tomaban atorvastatina y un 58-73% de los que tomaban otras estatinas tenían sus niveles de LDL controlados. Parece pues necesario desarrollar nuevas estatinas más potentes, que presenten las siguientes características: una distribución preferencial hepática (hepática > periférica), que produzcan una inhibición prolongada de la HMG-CoA reductasa hepática y que presenten menos interacciones medicamentosas.

2. *Rosuvastatina.* Es una nueva estatina, que en estudios comparativos ha demostrado producir una mayor reducción en los niveles de LDL que las estatinas comercializadas^{90, 91}. La rosuvastatina, al igual que la

Tabla VII Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de las hiperlipidemias

1. Aumentar la expresión de receptores para las LDL:
 - Inhibidores de HMG CoA reductasa: itarvastatina, NK-104, pitavastatina, rosuvastatina.
 - Inhibidores de escualeno sintasa y escualeno ciclasa.
 2. Inhibir la proteína microsomal transportadora de triglicéridos y el ensamblaje de las VLDL: BMS-201030.
 3. Inhibir la reabsorción de ácidos biliares: colesevelam.
 4. Activar la lipoprotein lipasa: NO-1886.
 5. Inhibir la ACAT: avisimiba, CS-505, F-12511, F-1394, TS-892.
 6. Inhibir la absorción/reabsorción de colesterol: ezetimiba, fitosteroles, fitostanoles.
 7. Inhibir el transporte de ácidos biliares en el ileon: S-8921.
 8. Aumentar la síntesis de HDL: CI-1027.
 9. Administrar HDL o Apo-AI.
 10. Inhibir la CETP: inhibidores orales, inmunización.
- II. Fármacos en fase de *desarrollo experimental*.
1. ↓ expresión de lipasa hepática.
 2. ↑ expresión de ABC-1, LCAT, SR-B1 y ABCG1.

ABC: transportador de la familia ABC, ACAT: acil colesterol acil transferasa, CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol, LCAT: lecitina-colesterol-aciltransferasa, CMLV: células musculares lisas vasculares, PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno, SR- β 1: receptor barrador.

pravastatina, es una molécula muy hidrofílica, que es captada selectiva por el hígado, a través de un proceso de transporte activo y, en menor proporción, por difusión pasiva. Esta es una diferencia importante con respecto a otras estatinas que son captadas por múltiples tejidos, además de por la célula hepática. En modelos experimentales, la rosuvastatina es unas 7 veces más potente que la atorvastatina para inhibir la HMG-CoA reductasa, reduce los niveles de VLDL en un 43-50%⁹¹ y aumenta los de HDL más que la atorvastatina.

La rosuvastatina se absorbe bien por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 5 horas. No se biotransforma de forma importante en el hígado y el 90% del fármaco administrado se elimina por heces y el otro 10% por orina sin biotransformar. La rosuvastatina no interactúa con los citocromos CYP2C9, 2C19 y 3A4, por lo que es poco probable que interactúe con fármacos que modulan su actividad. Presenta una semivida de 13-20,8 horas que le permite producir una inhibición prolongada de la HMG CoA reductasa.

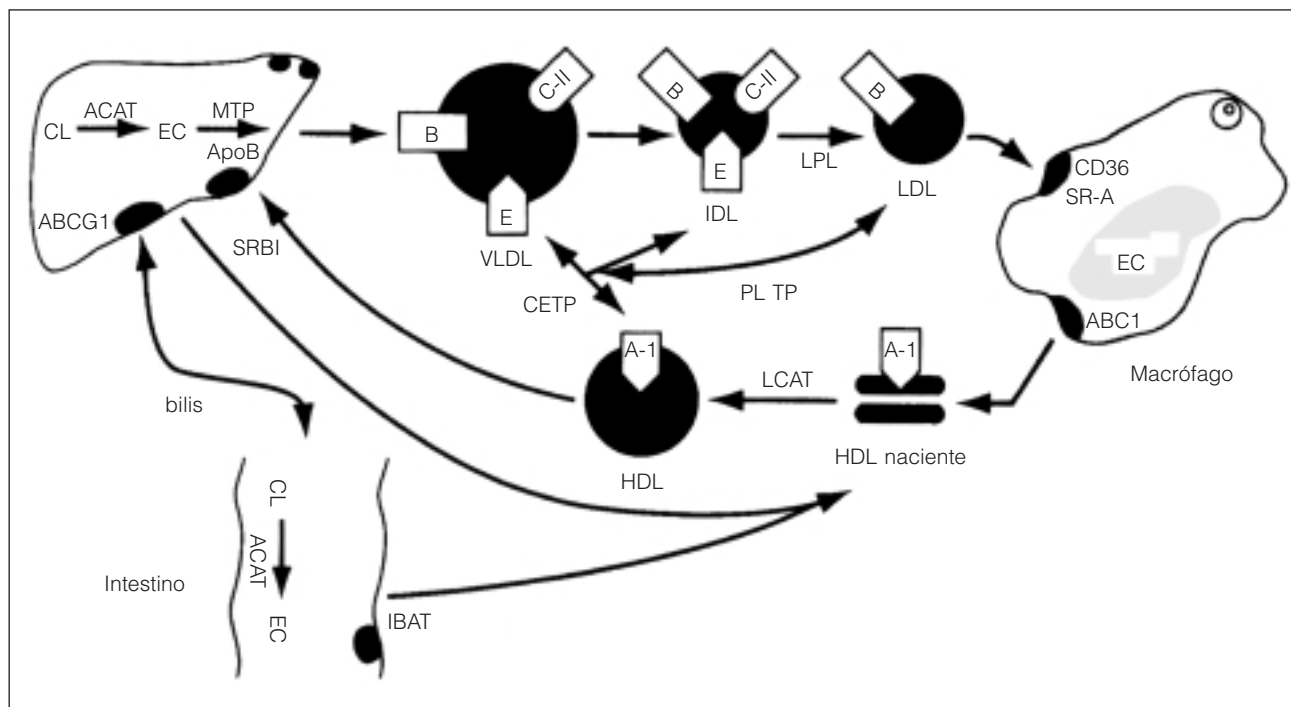


Figura 4.—Metabolismo de las lipoproteínas. ABC1/ABCG1: proteínas transportadoras, ACAT: acil colesterol acil transferasa, CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol, CL: colesterol libre, EC: éster de colesterol, IBAT: transporte de ácidos biliares en el íleon, LCAT: lecitina colesterol aciltransferasa, LPL: lipoproteína lipasa, PLTP: proteína transportadora de fosfolípidos, SR: receptor barredor.

En pacientes con hipercolesterolemia primaria, la rosuvastatina, a la dosis de 10-80 mg/día, era más potente que atorvastatina para reducir los niveles de LDL y mayor número de pacientes alcanzaba los valores prefijados de LDL al final del estudio^{90,91}. De hecho, a la dosis de 10 mg reduce el LDL en un 43% (35% atorvastatina). Hasta la fecha no se han descrito aumentos de transaminasas (aumento de sus valores > 3 veces por encima del límite normal) y las miopatías (aumento de creatina cinasa > 3 veces por encima de su valor control) aparecen en < 0,1% de los pacientes a la dosis máxima de 80 mg/día. Sin embargo, la experiencia con el fármaco es aún limitada, por lo que su seguridad a largo plazo es desconocida.

3. *Nuevas formulaciones de estatinas.* Sabemos que al duplicar la dosis de estatinas se produce una reducción adicional del 6-7% en los niveles plasmáticos de LDL. El problema es que al aumentar la dosis también incrementamos la aparición de miopatías y hepatopatías. Una alternativa para evitar estas reacciones adversas es diseñar formulaciones de liberación sostenida. La fluvastatina es la única estatina que a dosis superiores a 20-40 mg satura su capacidad de captación hepática, por lo que un aumento de dosificación no se traduce en una mayor

reducción de la síntesis hepática de las LDL. En la actualidad, se ha diseñado una formulación de liberación sostenida de 80 mg que administrada una vez al día reduce las LDL (31%) y los triglicéridos (16-30%) y aumenta las HDL (9%). La lovastatina aumenta su eficacia cuando se administra dos veces al día, por lo que se ha diseñado otra formulación de liberación sostenida de 40 mg que aumenta su biodisponibilidad oral más de un 200% y reduce los niveles de LDL en un porcentaje similar al producido al duplicar la dosis de la formulación estándar. Recientemente, se ha comercializado una asociación de lovastatina con ácido nicotínico (10-20 mg + 0,5-2 g), que a la dosis máxima reduce las LDL (43%), los triglicéridos (42%) y la Lp(a) (18%) y aumenta las HDL (30%). Esta asociación que es una excelente elección en pacientes con hiperlipidemias combinada, produce enrojecimiento cutáneo y aumenta los niveles plasmáticos de transaminasas (<1%) y la glucemia.

4. *Otras alternativas terapéuticas en desarrollo.* Las HDL juegan un papel preventivo frente a la aterosclerosis, ya que facilitan la salida de colesterol de las células y su captación por el hígado, que posteriormente lo excretará por vía biliar. El aumento de

los niveles plasmáticos de HDL ejerce efectos antiaterogénicos atribuibles a la apolipoproteína (Apo)-AI, ya que la sobreexpresión del gen de la Apo-AI humana en ratones C57B/6 o la administración intravenosa de HDL o de Apo-AI reducen el contenido lipídico por estimular el transporte inverso de colesterol, ejercen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, revierten la disfunción endotelial, estabilizan la placa de ateroma e inhiben la hiperplasia vascular responsable de la restenosis tras intervenciones coronarias y la progresión de las lesiones ateroscleróticas^{92,93}. Los niveles de HDL pueden aumentarse administrando HDL de origen plasmático o recombinante, por transferencia génica o tras la administración de fármacos (estatinas, niacina, fibratos, fenitoína y hormonas sexuales femeninas).

En fase de investigación clínica se encuentran (fig. 4): a) fármacos inhibidores de la captación intestinal de ácidos biliares, que representan una alternativa a las resinas clásicas; b) fármacos que inhiben la acil-colesterol aciltransferasa (ACAT), y c) la ezetimiba, que inhibe a nivel de las células en cepillo intestinal el transporte del colesterol de la dieta y del que alcanza el intestino a través de la vía biliar. La ezetimiba disminuye el aporte hepático de colesterol, reduce la expresión de receptores para las LDL y reduce los niveles plasmáticos de LDL en un 15-20%. Este mecanismo de acción explica porqué los efectos de ezetimiba son aditivos con los de las estatinas, por lo que la asociación de ambos fármacos equivale casi a triplicar la dosis de estatinas y permite reducir la dosis éstas a casi a la mitad, lo que se debe traducir en una menor incidencia de miopatías y hepatopatías. Su buena tolerancia convierte a la ezetimiba en una buena alternativa en aquellos pacientes que no se controlan con estatinas en monoterapia.

5. *Fármacos en fase experimental.* Las alteraciones genéticas del metabolismo lipídico han sido controladas en modelos animales utilizando trasplantes autólogos de hepatocitos que sobreexpresan el receptor de las LDL; también se han transfectado con éxito la lipoproteína lipasa y la lipasa hepática y enzimas antioxidantes en la pared vascular y se ha inhibido la expresión de la Apo(a) proaterogénica con ribozimas. Otra posibilidad es sobreexpresar los genes responsables del transporte inverso de colesterol: a) lecitina-colesterol aciltransferasa-LCAT; b) el receptor barrador (SR)-B1, que capta el colesterol ester de las HDL a nivel de las células hepáticas y tejidos esteroideogénicos; c) los transportadores de la familia ABC (ABC-1, ABCG1) que exportan el colesterol no esterificado y los fosfolípidos fuera de la célula^{56,57}, y d) fármacos/anticuerpos que inhiben la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP). Finalmente, la Apo-E juega un importante papel en el metabolismo de las VLDL y de los rema-

nentes, por lo que su transferencia génica podría constituir un objetivo terapéutico en pacientes con hipertriglicerinemias.

Futuras investigaciones

En el momento actual no disponemos de ensayos clínicos controlados comparativos entre las distintas estatinas. Tan sólo en fechas recientes hemos conocido las diferencias en su potencia para reducir los niveles plasmáticos de LDL-colesterol. En los próximos años debemos conocer hasta qué punto las posibles diferencias entre las distintas estatinas, en particular las diferencias en sus efectos pleiotrópicos, podrían tener alguna relevancia clínica que determinara la elección de un determinado fármaco. También es necesario conocer la utilidad de las estatinas en pacientes con síndromes coronarios agudos y si, sólo o asociadas a otras alternativas terapéuticas (antiagregantes, inhibidores de la enzima de conversión, antagonistas de los receptores AT1), ofrecen ventajas sobre los procedimientos coronarios habituales en pacientes con angina crónica estable, con síndromes coronarios agudos o que van a ser sometidos a intervenciones coronarias percutáneas. Otro área de interés es conocer la utilidad de las estatinas para prevenir la incidencia de ictus en pacientes con alto riesgo de accidentes cerebrovasculares. La tabla V muestra los estudios actualmente en marcha con los que se pretende responder a diversas preguntas y así aumentar nuestro conocimiento sobre los posibles beneficios producidos por las estatinas en pacientes con diversas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Endo A: The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33:1569-82.
2. Slater EE, MacDonald JS: Mechanism of action and biological profile of HMG-CoA reductase inhibitors: a new therapeutic alternative. *Drugs* 1998, 36 (Supl. 3) 72-82.
3. Knopp RH: Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
4. Furberg CD: Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999; 99: 185-8.
5. Brown M, Goldstein J: Sterol regulatory element binding proteins (SREBPs): controllers of lipid synthesis and cellular uptake. *Nutr Rev* 1998; 56: S1-6.
6. Aguilar-Salinas C, Barrett H, Schonfeld G: Metabolic modes of action of the statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1998; 141: 203-7.
7. Lennernas H, Fager G: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors: similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 403-25.
8. Illingworth D, Tobert JA: A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Ther* 1994; 16: 366-85.
9. Bakker-Arkema R, Davidson M, Goldstein R y cols.: Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996; 275: 128-33.

10. Grunler J, Ericsson J, Dallner G: Branch-point reactions in the biosynthesis of cholesterol, dolichol, ubiquinone and prenylated proteins. *Biochim Biophys Acta* 1994; 212: 259-77.
11. Goldstein J, Brown M: Regulation of mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425-30.
12. Maltese WA: Post-translational modification of proteins by isoprenoids in mammalian cells. *FASEB J* 1990; 4: 3319-28.
13. Bellosa S, Bernini F, Ferri N y cols.: Direct vascular effects of HMG-Coa reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1998; 137 (Supl.): S101-9.
14. Corsini A, Bellosa S, Baetta R y cols.: New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413-28.
15. Corsini A, Mazzotti M, Raiteri M y cols.: Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: *in vitro* studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Atherosclerosis* 1993; 101: 117-25.
16. Rosenson RS, Tangney C: Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
17. Lefer A, Scalia R, Lefer D: Vascular effects of HMG Co-reductase reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 281-7.
18. Crouse JR, Frolich J, Ose L y cols.: Effects of high doses of imvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1476-7.
19. Jones P, Kafonek S, Laurora I y cols.: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7.
20. Andrews T, Ballantyne C, Hsia J y cols.: Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med* 2002; 111: 185-91.
21. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
22. Pyorala K, Baker GD, Graham I y cols.: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31.
23. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I y cols., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
24. Downs JR, Beere PA, Whitney E y cols.: Design and rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 1997; 80: 287-93.
25. Downs JR, Clearfield M, Weis S y cols.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAOS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
26. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K y cols.: Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-5.
27. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J y cols., for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
28. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA y cols., and the Cholesterol Recurrent Event CARE Investigators: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
29. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G y cols., for the Lipid Trial Research Group: effects of lowering average or below average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis-results of the LIPID atherosclerosis substudy. *Circulation* 1998; 97: 1784-90.
30. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
31. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA y cols.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
32. Anonymus West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-42.
33. Hebert P, Gaziano J, Chan K y cols.: Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278: 313-21.
34. Pitt B, Waters D, Brown WV y cols.: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
35. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M y cols.: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: a randomized trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
36. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: The effects of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-62.
37. Vaughan CJ, Delanty N: Neuroprotective properties of statin in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30: 1969-73.
38. Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M y cols.: Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* 2001; 32: 980-6.
39. Prospective Studies Collaboration: Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-53.
40. Crouse JR, Byington RP, Hoen HM y cols.: Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1305-10.
41. Sandercock P: Statins for stroke prevention. *Lancet* 2001; 357: 1548-9.
42. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E y cols.: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-64.
43. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in cholesterol levels (SPARCL): major Ongoing Stroke Trial. *Stroke* 2001; 32: 589.
44. De Groot E, Jukema J, Montauban van Swijndregt A y cols.: B-mode ultrasound assessment of paravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1561-7.
45. O'Driscoll G, Green D, Taylor R: Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126-31.
46. Farmer JA: Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 208-17.
47. LaRosa JC: Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol* 2001; 88: 291-3.
48. Bjorkerud B, Bjorkerud S: Coronary effects of lightly and strongly oxidized LDL with potent promotion of growth versus apoptosis on arterial smooth muscle cells, macrophages and fibroblasts. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 416-24.

49. Broze GJ Jr: The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Semin Hematol* 1992; 29: 159-69.
50. Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
51. Rosenson R, Tangney C: Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
52. Liao J, Shin W, Lee WY y cols.: Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-24.
53. Laufs U, Fata VL, Plutzky J y cols.: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-35.
54. Laufs U, La Fata V, Liao JK: Inhibition of 3-hidroxi-3-metilglutaryl (HMG-)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1997; 272: 31725-9.
55. Feron O, Dessy C, Desager J y cols.: Hydroxy-Metilglutaryl-Coenzyma A Reductase Inhibition Promotes Endothelial Nitric Oxide Synthase activation Through a Decrease in Caveolin Abundance. *Circulation* 2001; 103: 113-8.
56. Wagner AH, Köhler T, Rückschloss U y cols.: Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 61-9.
57. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J y cols.: Effects of the 3-hidroxi-3-metilglutaryl-CoA reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-9.
58. Kleinveld HA, Demacker PNM, De Haan AFJ y cols.: Decreased *in vitro* oxidizability of low-density lipoprotein in hypercholesterolemic patients treated with 3-hidroxi-3-metilglutaryl-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 289-95.
59. Aviram M, Hussein O, Rosenblat M y cols.: Interactions of platelets, macrophages and lipoproteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998a; 31: 39-45.
60. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL y cols.: Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998b; 38: 271-80.
61. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
62. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM: matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995; 77: 863-8.
63. Bellosta S, Via D, Canavesi M y cols.: HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1671-8.
64. Ikeda U, Shimpo M, Ohki R y cols.: Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension* 2000; 36: 325-9.
65. Bernini F, Scurati N, Bonfadini G y cols.: HMG-CoA reductase inhibitors reduce acetyl LDL endocytosis in mouse peritoneal macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1352-8.
66. Ferro D, Parrotto S, Basili S y cols.: Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 427-31.
67. Ikeda U, Shimada K: Statins and monocytes. *Lancet* 1999; 353: 2070.
68. Warner SJC, Friedman GB, Libby P: Immune interferon inhibits proliferation and induces 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1174-82.
69. Padgett RC, Heistad DD, Muge A: Vascular responses to activated leukocytes after regression of atherosclerosis. *Circ Res* 1992; 70: 423-9.
70. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S: Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol* 1996; 18: 669-75.
71. Weber C, Erl W, Weber KSC, Weber PC: HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated of patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1212-7.
72. Newman A, Clutterbuck RD, Powles RL y cols.: A comparison of the effect of the 3-hidroxi-3-metilglutaryl coenzyma A (HMG-CoA) reductase inhibitors simvastatin, lovastatin, and pravastatin on leukaemic and normal bone marrow progenitors. *Leuk Lymphoma* 1997; 24: 533-7.
73. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP: Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191-3.
74. Albert MA, Danielson E, Fifi N y cols., for the PRINCE Investigators: effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
75. Raiteri M, Arnaboldi L, McGeedy P y cols.: Pharmacological control of the mevalonate pathway: effect on arterial muscle cell proliferation. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 1144-53.
76. Soma MR, Parolini C, Donetti E y cols.: Inhibition of isoprenoids biosynthesis and arterial smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: S20-4.
77. Bustos C, Hernández-Presa M, Ortego M y cols.: HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2057-64.
78. Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL y cols.: Platelet cytosolic Ca²⁺ and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia: effects of pravastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 759-64.
79. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y y cols.: Fibrinolytic activity, clotting factors and long term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076-9.
80. Hamsten A, De Faire U, Walldius G y cols.: Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-9.
81. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM y cols.: Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2839-43.
82. Nofe J, Tepel M, Kehre B y cols.: Low-Density Lipoproteins Inhibit the Na⁺/H⁺ Antiport in Human Platelets: a Novel Mechanism Enhancing Platelet Activity in Hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95: 1370-7.
83. Colli S, Eligini S, Lalli M y cols.: Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages: a novel mechanism of protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 265-72.
84. Ferro D, Basili S, Alessandri C y cols.: Inhibition of tissue-factor-mediated thrombin generation by simvastatin. *Atherosclerosis* 2000; 149: 111-6.
85. Essig M, Nguyen G, Prie D y cols.: 3-hidroxi-3-metilglutaryl coenzyma A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. *Circ Res* 1998; 83: 683-90.
86. Luft FC: Mechanisms and cardiovascular damage in hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 594-8.
87. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y y cols.: Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131-4.

88. Takemoto M, Grimm M, Takemoto Y y cols.: HMG-CoA reductase inhibitors attenuate angiotensin -II induced cardiac hypertrophy. *Circulation* 2000; 102: 11-103.
89. Kjekshus J, Pedersen TR, Tobert JA: Lipid lowering therapy for patients with or a risk of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 11: 418-27.
90. Olsson A, Pears JS, McKellar J y cols.: Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 504-8.
91. Chong PH, Yim BT: Rosuvastatin for the treatment of patients with hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 93-101.
92. Shah P, Kaul S, Nilsson J y cols.: Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins. *Circulation* 2001; 104: 2498-502.
93. Davidson M: Introduction: utilization of surrogate markers of atherosclerosis for the clinical development of pharmaceutical agents. *Am J Cardiol* 2001; 87 (Supl.): 1A-7A.

Nuevos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda

Juan Tamargo, José López-Sendón* y Eva Delpón

*Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid.
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

La insuficiencia cardíaca (IC) representa la principal causa de hospitalización en pacientes de más de 65 años y conlleva importantes gastos, representando en España casi un 2% del gasto sanitario anual¹. Su prevalencia sigue aumentando, habiéndose calculado que 50 de los 1.000 millones de personas que viven en los 47 países que forman parte de la Sociedad Europea de Cardiología presentan problemas relacionados con la IC. A pesar de que en estudios bien diseñados, los inhibidores del enzima de conversión (IECA), los β -bloqueantes y la espinolactona han reducido en más de un 35% la mortalidad de los pacientes con IC, el 50% de los pacientes ha fallecido al cabo de 5 años. Ello confirma la necesidad de disponer de nuevos fármacos para reducir o retrasar la evolución de la enfermedad.

En un número previo de Monocardio hemos analizado² los nuevos fármacos en desarrollo para el tratamiento de la IC, por lo que en este número revisaremos las características de dos fármacos recientemente aprobados para su utilización en pacientes con IC aguda o crónica descompensada, la nesiritida y el levosimendán.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

La depresión de la función ventricular disminuye el volumen latido a la vez que aumenta la presión de llenado ventricular. De acuerdo a las Guías de la SEC³, el tratamiento de la IC aguda o descompensada se basa en la utilización de morfina, diuréticos (tiazidas o del asa) y vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprusiato), reservándose los fármacos inotrópicos positivos (agonistas β -adrenérgicos: dobutamina, dopamina; inhibidores de fosfodiesterasa III: amrinona, milrinona) para aquellos pacientes en los que la administración de diuréticos y vasodilatadores no controlan su situación hemodinámica. El objetivo del tratamiento en

estos pacientes es múltiple: a) reducir la congestión vascular pulmonar; b) aumentar el índice cardíaco a fin de mantener una adecuada perfusión tisular; c) corregir la oliguria y la azotemia, y d) mantener una presión arterial adecuada. Se trata, por tanto, de controlar los síntomas y las alteraciones hemodinámicas, la capacidad funcional y evitar la muerte del paciente.

Los diuréticos actúan directamente sobre el riñón y son muy eficaces en la eliminación de los edemas, pero no se ha demostrado que aumenten la supervivencia. Sin embargo, los diuréticos reducen la presión de llenado ventricular y la precarga, por lo que no aumentan el volumen minuto ni mejoran los signos de congestión pulmonar. La nitroglicerina disminuye la precarga y los signos de congestión pulmonar, pero no los de hipoperfusión periférica, mientras que los vasodilatadores arteriales aumentan el volumen latido, pero su utilización se ve limitada por el riesgo de producir hipotensión arterial. Por último, los inotrópicos positivos aumentan la contractilidad, el volumen latido y el volumen minuto cardíacos, a la vez que disminuyen la presión de llenado ventricular, pero son poco efectivos para controlar la congestión pulmonar. La dopamina y la dobutamina administradas por vía i.v., son muy efectivas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave, que cursa con hipotensión arterial y marcada disminución del volumen minuto.

Sin embargo, con excepción de la digoxina, que reduce la morbilidad, pero no la mortalidad de los pacientes en ritmo sinusal, los restantes inotrópicos positivos aumentan la mortalidad (tabla I). Ello se ha atribuido a su capacidad para aumentar los niveles intracelulares de AMPc, ya sea por incrementar la actividad de la adenilato ciclasa (agonistas β -adrenérgicos) o por inhibir su degradación (inhibidores de la fosfodiesterasa III). Este aumento en los niveles cardíacos de AMPc activa la proteína cinasa A, que fosforila-activa los canales de Ca tipo-L e incrementa la entrada de Ca a su través y la concentración intracelular de Ca libre ([Ca]). El aumento de la

Tabla I Efecto de los fármacos inotrópicos positivos sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica

Estudio	N	Fármaco	Mortalidad (%)	P
Dies y cols.	60	Dobutamina	15 vs 5	0,01
Xamoterol Study	516	Xamoterol	32 vs 6	0,02
PRIME II	1.906	Ibopamina	232 vs 193	0,017
PROMISE	1.088	Milrinona	168 vs 127	0,038
VEST	3.833	Vesraninona	292 vs 242	0,02
PROFILE	2.304	Flosequinán	232 vs 193	< 0,05

[Ca]_i a nivel de las proteínas contráctiles incrementa la contractilidad, pero también la frecuencia cardíaca, las demandas miocárdicas de O₂ (MVO₂) y los procesos de necrosis y apoptosis cardíaca. Todos estos efectos aumentan la incidencia de cardiopatía isquémica, de arritmias ventriculares de alto riesgo y la mortalidad del paciente.

Este mismo año, el estudio OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure) demostró que la administración de milrinona en 951 pacientes con IC descompensada aumentaba el número de pacientes no controlados, la incidencia de hipotensión arterial sostenida y la aparición de nuevas arritmias auriculares; también aumentaba, aunque de forma no significativa, la mortalidad tanto durante la estancia hospitalaria (3,8% vs 2,3%) como al cabo de 60 días del tratamiento (10,3% vs 8,9%)⁴. La conclusión de este estudio fue que la milrinona no debía asociarse al tratamiento estándar en pacientes con IC descompensada.

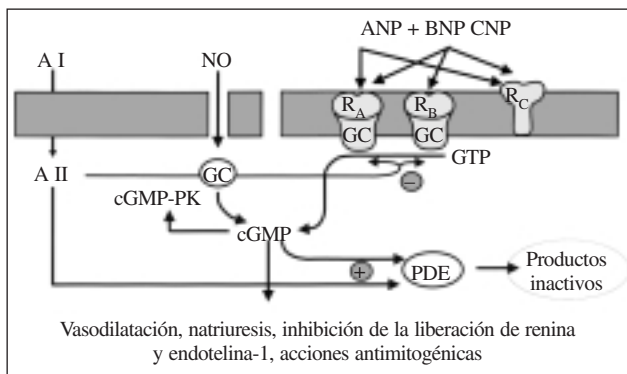


Figura 1.—Mecanismo de acción de los péptidos natriuréticos auriculares. AI/AII: angiotensina I y II. GC: guanilato ciclasa. NO: óxido nítrico. PDE: fosfodiesterasas.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS AURICULARES

Estos péptidos juegan un importante papel en la regulación de la presión arterial y del volumen extracelular⁵⁻⁸. Se han descrito 3 péptidos que se sintetizan y liberan en respuesta a la distensión auricular (péptido natriurético auricular-ANP, de 28 aminoácidos), a aumentos de la presión y del volumen ventriculares (péptido B-BNP, de 32 aminoácidos) o al cizallamiento endotelial (péptido C-CNP, de 22 aminoácidos). Más recientemente, se han descrito otros dos péptidos, la urodilatina, una forma renal de ANP, y el dendroapsis (DNP), un péptido de 38 aminoácidos aislado de la mamba verde (*Dendroapsis angusticeps*), que se libera en la aurícula en respuesta a estímulos no muy bien conocidos⁷. Los niveles plasmáticos de los péptidos natriuréticos auriculares aumentan en pacientes con hipertensión arterial, IC, infarto agudo de miocardio, estenosis aórtica, insuficiencia renal terminal, cirrosis y ascitis⁵⁻⁸.

Los péptidos actúan sobre receptores específicos, tipo A y B, estimulan la actividad de la guanilato ciclasa y aumentan los niveles celulares de GMPc (fig. 1). La figura muestra, además, como la angiotensina II antagoniza las acciones de los péptidos natriuréticos porque disminuye los niveles celulares de GMPc; ello es debido a que por un lado inhibe la activación de la guanilato ciclasa y por otro activa diversas fosfodiesterasas que degradan el GMPc sintetizado. Como consecuencia, los péptidos ANP y BNP producen (tabla II): vasodilatación arterio-venosa (disminuyen pre y poscarga) y coronaria, diuresis

Tabla II Acciones de los péptidos natriuréticos auriculares

Tipos A y B	Vasodilatación arteriovenosa.
	Diuresis y natriuresis: aumentan el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular e inhiben el transporte de Na.
	Inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona:
	Inhibits RAAS:
	Disminuyen la secreción de renina por la mácula densa.
	Inhiben la secreción de aldosterona.
Tipo C	Inhiben el tono simpático.
	Inhiben el crecimiento y proliferación de células musculares lisas vasculares y endoteliales.
	Vasodilatación.
	Mínima natriuresis.
	Disminuye los niveles de aldosterona.
	Inhibe el crecimiento y proliferación de células musculares lisas vasculares y endoteliales.

y natriuresis, inhibición del tono simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA: disminuyen la liberación de renina por las células yuxtglomerulares y la de aldosterona por la zona glomerulosa del córtex adrenal) y ejercen acciones antiproliferativas sobre las células musculares lisas vasculares y endoteliales; sin embargo, no modifican la frecuencia cardíaca ni producen proarritmia. Además, desplazan el líquido intravascular hacia el espacio extracelular, lo que contribuye a reducir la precarga. El CNP produce mínimos efectos natriuréticos y vasodilatadores venosos, pero es un potente vasodilatador arterial y exhibe efectos mitogénicos. A nivel renal los péptidos natriuréticos producen un aumento del flujo sanguíneo renal, diuresis y natriuresis y ejercen acciones tubulares directas. El ANP produce vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular y la fracción de filtración. A nivel tubular, el ANP inhibe la reabsorción de Na y agua producido por la AII a nivel del túbulo proximal y por la vasopresina en el túbulo colector.

Papel de los péptidos natriuréticos en pacientes con IC

Los péptidos natriuréticos juegan un importante papel, ya que su liberación intenta compensar el aumento del tono simpático y del SRAA característico de los pacientes con ICC, habiéndose demostrado que el aumento de los niveles plasmáticos del BNP es más útil que el del ANP o de las catecolaminas para predecir la mortalidad del paciente⁸⁻¹¹. Los niveles de BNP aumentan en pacientes con disfunción ventricular izquierda sintomática y este aumento se correlaciona con el grado de disfunción ventricular, con el tamaño auricular y la gravedad de la hipertrofia ventricular y es un excelente marcador de la clase funcional, de la evolución de la IC y de la efectividad del tratamiento⁸. En un estudio realizado en 69 pacientes con IC en clase funcional II-IV y fracción de eyección < 40% seguidos durante 9 meses, la utilización de los niveles de BNP como marcador de la gravedad del cuadro, conducía a la utilización de dosis mayores de IECAs y de espironolactona y disminuía los eventos cardiovasculares (muerte, hospitalización o descompensación de la IC: 19 vs 54, $P = 0,02$)¹².

Recientemente, se ha propuesto que en pacientes tratados con un IECA y un β -bloqueante, la determinación de los niveles plasmáticos de BNP permite diferenciar la IC de otras formas de disnea y conocer la función y el pronóstico de la ICC¹⁰. Más aún, en pacientes con función sistólica normal el aumento de los niveles de BNP unido a la presencia de anomalías diastólicas en el ecocardiograma refuerzan el diagnóstico de ICC diastólica¹³.

Los péptidos natriuréticos auriculares presentan una semivida corta (1-3 minutos), ya que rápidamente son degradados por la endopeptidasa neutra (EPN o EC3.4.24.11), una Zn-metaloproteasa unida a la membrana celular, o son captados por receptores tipo C, que los introducen en el citosol, donde son degradados. Ello obliga a administrarlos en infusión i.v. continua. La ENP también degrada otros péptidos vasodilatadores (cininas, adrenomedulina y urodilatina, lo que facilita un predominio de los sistemas vasoconstrictores, antiuréticos y mitogénicos (noradrenalina, endotelina-1, angiotensina II) implicados en el aumento de pre/postcarga y en la depresión de la contractilidad cardíaca, así como en la génesis de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica.

En pacientes con IC sintomática disminuye la expresión de los receptores A y B y aumenta la de los receptores tipo C, así como la actividad de la EPN, lo que se traduce en una reducción de la semivida y de las acciones vasodilatadoras y antiproliferativas del ANP y BNP⁷. Por tanto, una posibilidad para potenciar la actividad de los péptidos natriuréticos auriculares sería bloquear la EPN. Sin embargo, los efectos hemodinámicos de estos fármacos (ecadotril, candoxatril) desaparecían al cabo de una semana y, a largo plazo, producían reacciones adversas graves (anemia aplásica) y aumentaban la mortalidad. Por tanto, la mejor forma de compensar la disminución de la actividad de los péptidos natriuréticos auriculares en el paciente con IC crónica es administrarlos por vía i.v.

Estudios a corto plazo han demostrado que la infusión de ANP aumenta el índice cardíaco y disminuye la precarga, la postcarga y la presión capilar pulmonar (PCP)¹⁴. Estos efectos se acompañan de una inhibición del SRAA y de un aumento de la velocidad de filtración glomerular, la fracción de filtración y la natriuresis. Sin embargo, el hallazgo de que los niveles de BNP se correlacionan con la evolución de la enfermedad ha sido la razón de la comercialización del BNP para el tratamiento de los pacientes con IC aguda o crónica descompensada¹⁵⁻¹⁸.

Nesiritida

Es el péptido natriurético humano tipo-B de 32 aminoácidos, obtenido mediante tecnología recombinante, que se sintetiza y libera en los ventrículos en respuesta a un aumento en la tensión parietal, a sobrecarga de volumen o a hipertrofia cardíaca⁵⁻⁸.

La nesiritida se administra en forma de un bolo i.v. lento de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de una infusión a la dosis de 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ durante no más de 48 horas. La respuesta inicial aparece en 15 minutos y persiste durante 2-3 horas. La nesiritida presenta un volu-

men de distribución de 0,19 L/kg y se biotransforma a través de la endopeptidasa neutra, siendo su semivida de 18-23 minutos^{15, 17-20}, muy superior a los 4 minutos del ANP, si bien sus efectos biológicos persisten durante 1-4 horas¹⁷. A diferencia del ANP, la contribución de los receptores tipo C al aclaramiento del BNP es mínima en pacientes con IC²¹, mientras que la administración de inhibidores de la endopeptidasa disminuye el aclaramiento del BNP y aumentan de forma significativa sus niveles plasmáticos y su semivida²². No es necesario reajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, la respuesta al BNP disminuye en pacientes con ascitis/cirrosis que presentan una menor respuesta a la nesiritida, por lo que en ellos es necesario aumentar la dosis para alcanzar la respuesta hemodinámica deseada²³.

Reacciones adversas

La nesiritida es bien tolerada. En el Nesiritide Study Group, la reacción adversa más importante es la aparición de hipotensión sintomática; la frecuencia cardíaca aumenta ligeramente, pero en algunos pacientes puede producir bradicardia²⁴. También se han descrito cefaleas, náuseas y enrojecimiento facial, confusión, parestesias, somnolencia y dolor abdominal. El riesgo de hipotensión arterial es mayor en pacientes tratados con un IECA. En el estudio VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) un 6% de los pacientes tratados con un IECA (1% en los que no lo recibían) presentaban hipotensión sintomática²⁵. La duración de la hipotensión sintomática era más prolongada que la producida por la nitroglicerina (2,2 frente a 0,8 horas); sin embargo, la aparición de taquicardia ventricular, sostenida o no y de parada cardíaca, era más frecuente tras la administración de dobutamina que con nesiritida^{24, 26}. En el estudio PRECEDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or NaTrecor) se demostró que la nesiritida (0,015-0,03 µg/kg/min durante 24 horas) no agravaba la taquicardia ventricular preexistente ni aumentaba la frecuencia de la extrasistólica ventricular²⁷.

La nesiritida está contraindicada en pacientes con hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mm Hg), choque cardiogénico, cardiomiopatía obstructiva, estenosis aórtica grave, pericarditis constrictiva, estenosis valvular, taponamiento pericárdico o con baja presión de llenado ventricular o insuficiencia hepática o renal grave. Cuando la infusión de nesiritida se inicia a dosis de 0,015-0,03 µg/kg/min aumentan los niveles plasmáticos de creatinina; sin embargo, no aumenta la incidencia de insuficiencia renal aguda o la necesidad de hemodiálisis.

Ensayos clínicos

En un estudio de cálculo de dosis, se compararon frente a placebo los efectos de la infusión i.v. continua de nesiritida (bolo de 0,25, 0,5 ó 1 µg/kg seguido de una infusión de 0,015, 0,03 o 0,06 µg/kg/min, respectivamente). La nesiritida produce una mejoría rápida y significativa en pacientes con IC descompensada (clase funcional II-IV, fracción de eyección ≤ 35%) con respecto al grupo placebo²⁷. A las 6 y 24 horas de su administración, el grupo tratado con nesiritida presentaba una mayor reducción de la PCP y de las resistencias vasculares periféricas y un mayor aumento del índice cardíaco que el grupo tratado con placebo; sin embargo, no se observaban cambios en la frecuencia cardíaca o en la natriuresis entre ambos grupos de tratamiento. De este estudio se concluía que la dosis óptima y segura de nesiritida estaba entre 0,015 y 0,03 µg/kg/min.

En un estudio abierto realizado en 127 pacientes hospitalizados por IC descompensada (PCP ≥ 18 mmHg, presión arterial sistólica > 90 mmHg e índice cardíaco < 2,7 L/minuto/m²), se comparó frente a placebo la eficacia y seguridad de la administración de nesiritida (bolo de 0,015 o 0,03 µg/kg/min durante 6 horas). La nesiritida actuaba como un vasodilatador arteriovenoso, que disminuía la pre/postcarga y la PCP, aumentaba el volumen minuto, mejoraba los índices de función diastólica ventricular y disminuía la sintomatología (disnea, fatiga) significativamente más que el placebo; sin embargo, no aumentaba la frecuencia cardíaca y no producía efectos proarrítmicos²⁴. En otro estudio realizado en 305 pacientes de similares características, se demostró que a estas dosis la nesiritida era tan efectiva como el tratamiento estándar (dobutamina, milrinona, nitroglicerina) para reducir los síntomas clínicos (disnea, fatiga) de los pacientes, pero producía menos reacciones adversas²⁴.

El estudio VMAC comparó los efectos de la nesiritida (2 µg/kg seguidos de 0,01 µg/kg/minuto) durante 3 horas pudiendo, en algunos pacientes, incrementarse la dosis cada 3 horas 1 µg/kg seguido de 0,005 µg/kg/minuto hasta un máximo de 0,03 µg/kg/minuto) con los de nitroglicerina (a la dosis óptima) y placebo²⁵. El estudio se realizó en 489 pacientes > 65 años con IC descompensada (clase III-IV, PCP de 28 mmHg, sólo el 18% con una fracción de eyección > 40%). El objetivo primario era la reducción de la PCP y la disnea subjetiva a las 3 horas de la administración del fármaco y el objetivo secundario era comparar los efectos hemodinámicos y clínicos de nesiritida y nitroglicerina al cabo de 24 horas. Al cabo de 3 y 24 horas, la nesiritida era más efectiva que la nitroglicerina (P = 0,03) y el placebo para reducir la PCP, pero no había diferencias entre estos fármacos para reducir la disnea. Tam-

co se observaron diferencias en la mortalidad a los 7 días y 6 meses en pacientes tratados con nesiritide o nitroglicerina. La incidencia de reacciones adversas era menor en el grupo de nesiritide; las cefaleas eran más frecuentes con la nitroglicerina que con la nesiritide (20% vs 4%) y aunque no había diferencia en los cuadros de hipotensión arterial, la duración de ésta era mayor tras la administración de nesiritide (2,2 vs 0,7 horas en el grupo de nitroglicerina).

En conclusión, en los últimos años, el BNP se ha convertido en uno de los más importantes marcadores de riesgo del paciente con IC sistólica o diastólica y, además, ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la IC descompensada.

FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA SENSIBILIDAD AL Ca^{2+} DE LAS PROTEÍNAS CONTRACTILES: LEVOSIMENDÁN

Este grupo de fármacos representa un nuevo concepto en el tratamiento inotrópico de la IC aguda, ya que el aumento de la contractilidad cardíaca que producen es consecuencia de su capacidad para sensibilizar al Ca a las proteínas contráctiles. El fármaco más representativo es el levosimendán.

Mecanismo de acción del Levosimendán

La troponina (Tn) es una proteína globular de la que existen 3 subunidades: T (38 kDa), C (18 kDa) e I (22 kDa). La TnC se encuentra entre la TnT y TnI y es la subunidad a la que se une el Ca. Durante la diástole ($[Ca]_i = 0,1 \mu M$), la actina está recubierta por la TnI y por la tropomiosina, que forman un complejo que impide que la actina se una a las cabezas globulares de la miosina y aumente su actividad ATPasa²⁸. Durante la sístole aumenta la $[Ca]_i$ (0,6-1 μM) y el Ca interactúa con la TnC produciendo un cambio conformacional, de tal forma que la TnI rota y se disocia de la actina y de la tropomiosina, lo que permite que ésta se introduzca en el surco formado por las dos hebras de la hélice de actina y queden libres las zonas activas que existen en la superficie de la actina y que representan los puntos en los que se van a establecer los enlaces cruzados con la cabeza de miosina (fig. 2). La formación de los enlaces cruzados entre actina y miosina es responsable de que los filamentos finos de actina se deslicen a lo largo de los gruesos de miosina acortando la longitud del sarcómero durante la sístole. Durante la relajación, la $[Ca]_i$ disminuye, lo que facilita que la TnI y la tropomiosina vuelvan a su posición inicial impidiendo el acoplamiento actina-miosina y la formación de enlaces cruzados.

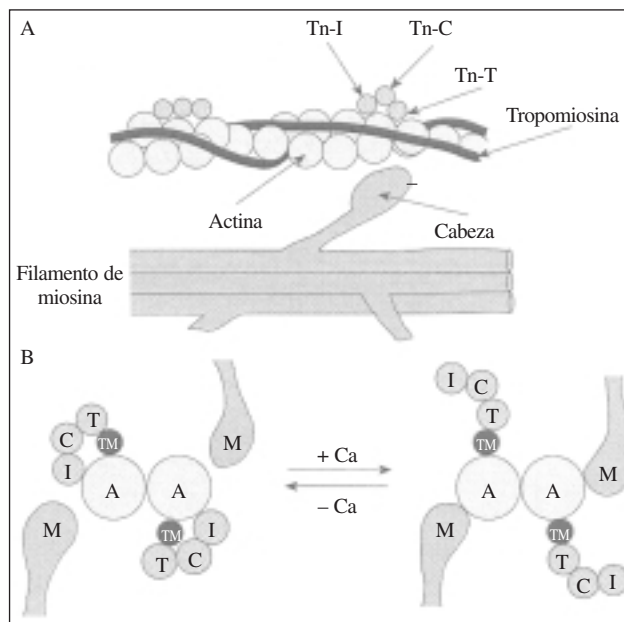


Figura 2.—A: Disposición de los filamentos finos (actina-A) y gruesos (miosina-M). La actina se dispone en una doble hélice a la que se fija la tropomiosina (TM). La troponina (Tn: C, I, T) se dispone cada 7 monómeros de fibrina. B: Disposición de las proteínas contráctiles en ausencia de Ca (en reposo) y tras aumentar la concentración de Ca intracelular. Tomado de Tamargo y Delpón²⁸.

El levosimendán se une al dominio N-terminal de la troponina C, que es el punto donde se fija el Ca para producir la respuesta contráctil, y prolonga los cambios conformacionales producidos en la TnC al aumentar la $[Ca]_i$ ^{29,30}. Como consecuencia, acelera la formación de enlaces cruzados entre actina y miosina, a la vez que retrasa su disociación. Sin embargo, el levosimendán no modifica la fuerza contráctil desarrollada por cada enlace cruzado (no modifica la contracción máxima cardíaca) ni el consumo miocárdico de O_2 . Por tanto, se ha propuesto que la persistencia de los enlaces cruzados sería la forma más eficiente, en términos energéticos, de aumentar la contractilidad³¹.

Efecto inotrópico positivo

Como muestra la figura 3, en músculos papilares de cobaya, el levosimendán aumenta la fuerza contráctil desarrollada a pesar de que la $[Ca]_i$ no se modifique; este hallazgo demuestra que el levosimendán aumenta la sensibilidad de las proteínas contráctiles por el Ca ^{29,32,33}. En preparaciones cardíacas aisladas en las que la $[Ca]_i$ libre se mantiene constante, el levosimendán produce un aumento dosis-dependiente de la contractilidad cardíaca; este incremento de la contractilidad persiste en un medio ácido (pH = 6,7), lo

que indica que el fármaco actuaría también en el miocardio isquémico. Este aumento de la contractilidad cardíaca tampoco se acompaña de cambios en la relajación ventricular. En músculos papilares humanos, el levosimendán no modifica la relajación ventricular, o la acelera ligeramente³⁴. Esta diferencia es debida a que el cambio conformacional que el levosimendán produce en la troponina C está regulado por la $[Ca]_i$, de tal forma que al disminuir ésta, desaparece el efecto del levosimendán y la relajación se realiza a la velocidad habitual²⁹.

A dosis terapéuticas, el levosimendán no modifica la fosforilación de las troponinas I o C, la actividad ATPasa de la miosina, la liberación de Ca desde el retículo sarcoplásmico o los niveles de troponina T o de la subunidad MB de la creatina cinasa³⁵. Tampoco modifica el consumo miocárdico de O_2 o la utilización cardíaca de glucosa, ácido pirúvico, ácido láctico o ácidos grasos³⁶, ni los niveles celulares de AMPc o GMPc^{29,37}. Estos resultados indican que, a dosis terapéuticas, la inhibición de la fosfodiesterasa III jugaría un pequeño papel en los efectos inotrópico positivo y vasodilatador del levosimendán³⁸.

Efectos vasodilatadores

A nivel de la célula muscular lisa vascular, el levosimendán activa los canales de K sensibles a ATP

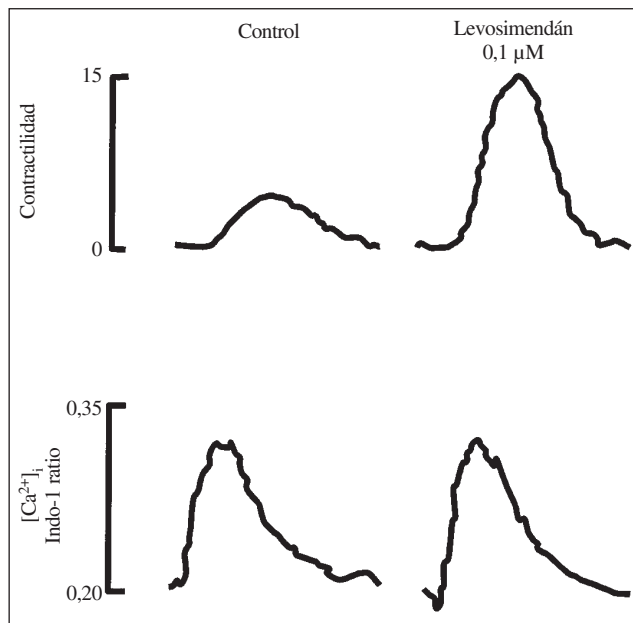


Figura 3.—Efecto de levosimendán sobre la contractilidad y la $[Ca]_i$ cardíaca.

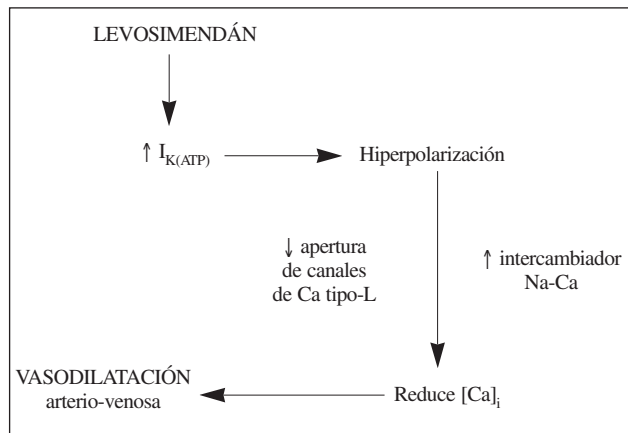


Figura 4.—Mecanismo responsable de la acción vasodilatadora de levosimendán.

(fig. 4)³⁹⁻⁴¹. Como consecuencia, hiperpolariza el potencial de membrana celular, disminuye la probabilidad de apertura de los canales de entrada de Ca tipo-L y aumenta la salida de Ca a través del intercambiador Na-Ca; el resultado de estos efectos es una disminución de la $[Ca]_i$ en las células musculares lisas vasculares, que se traduce en una vasodilatación arteriovenosa sistémica, pulmonar y coronaria, que disminuye la pre/postcarga³⁸.

Efectos hemodinámicos

En modelos animales y en pacientes con insuficiencia cardíaca, el levosimendán produce un aumento dosis-dependiente de la contractilidad cardíaca, del volumen latido, del volumen minuto y de la presión sistólica del ventrículo izquierdo, pero no modifica, o incluso acelera, la velocidad de relajación ventricular^{34,42}. Este aumento de la contractilidad es aditivo con el de dopamina o dobutamina⁴³ y, a diferencia de lo que sucede con ambos inotrópicos, el aumento de la contractilidad ventricular producido por el levosimendán persiste en pacientes tratados con bloqueantes β -adrenérgicos⁴⁴.

Efectos antiisquémicos

En modelos animales de isquemia-reperfusión coronaria, el levosimendán no modifica el consumo miocárdico de O_2 , pero aumenta el flujo sanguíneo coronario; esta vasodilatación coronaria se antagoniza con glibenclamida, un inhibidor selectivo de los canales K(ATP), lo que confirma el importante papel de éstos en la vasodilatación coronaria^{41,45}.

En modelos animales de aturdimiento cardíaco inducido tras oclusión coronaria, el levosimendán mejora la velocidad de acortamiento y la recuperación de la contractilidad cardíaca^{44,46}. En pacientes sometidos a angioplastia transluminal, el levosimendán también mejora la función del miocardio aturrido, reduciendo el número de segmentos acinéticos³⁸.

Características farmacocinéticas

El levosimendán se absorbe bien por vía oral (bio-disponibilidad = 85%), alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 45-90 minutos³⁸. La absorción se retrasa cuando se administra con los alimentos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, la vía de administración de elección es la intravenosa; por esta vía sus efectos máximos se alcanzan al cabo de 10-20 minutos y se prolongan durante 1-2 horas^{36,45}. Se une a proteínas plasmáticas en un 98%, presenta un volumen de distribución de 19,5 L y se biotransforma casi en su totalidad a nivel hepático, donde se conjuga con glutatión, formándose metabolitos inactivos³². Su aclaramiento es de 3 ml/min/kg y su semivida de eliminación de 1 hora. Su biotransformación renal es mínima, por lo que no es necesario reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Estas características farmacocinéticas no se modifican en pacientes ancianos o con insuficiencia cardíaca o renal (aclaramiento de creatinina > 30 ml/minuto). En pacientes con insuficiencia hepática disminuye la eliminación de los metabolitos del levosimendán, prolongándose sus efectos; sin embargo, desconocemos si es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

El levosimendán se biotransforma en dos metabolitos, uno acetilado (OR-1896) y otro no acetilado (OR-1855), que alcanzan concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 75-80 horas³⁸. Ambos metabolitos se unen en un 60% a proteínas plasmáticas y presentan una semivida de 75-80 horas, por lo que sus efectos persisten unos 7 días. El OR-1896 presenta una acción inotrópica positiva similar a la del levosimendán, mientras que el OR-1855 es menos activo que éste. Por tanto, ambos metabolitos contribuyen a los efectos clínicos del levosimendán. En la actualidad, el OR-1896, que se administra por vía oral, se encuentra en fase de estudio y parece ser una alternativa futura al levosimendán en el tratamiento crónico de la IC.

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas observadas en los estudios de fase II y III se resumen en la tabla III. Durante el tratamiento pueden aparecer dolor en el punto de inyección, náuseas, cefaleas e hipoten-

Tabla III Reacciones adversas producidas por el levosimendán en ensayos de fase I/III, comparadas con las del grupo placebo o tratado con dobutamina

Reacción adversa	Levosimendán (920)	Placebo (256)	Dobutamina (130)
Cefaleas	7,4%	1,6%	5,4%
Hipotensión	6,5%	2,3%	3,8%
Náuseas	3%	1,2%	3,1%
Taquicardia	2,3%	1,2%	3,1%
Dolor en el punto de inyección	2,0%	2,3%	1,5%
Muerte (súbita o no)	3,5%	5,5%	14,6%

sión arterial que se acompaña de aumento de la frecuencia cardíaca de 2-5 latidos/minuto³². A diferencia de otros inotrópicos positivos, el levosimendán no produce efectos proarrítmicos; a las dosis habituales (0,05-0,2 µg/kg/min) aumenta la frecuencia cardíaca < 5 latidos/minuto y prolonga el QTc en 3-5 mseg^{45,47}. De hecho, en los estudios LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine)⁴⁸ y RUSSLAN (Randomized study and Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure after an Acute myocardial infarct)⁴⁹, no se ha observado que el levosimendán aumente la incidencia de arritmias cardíaca. En estudios comparativos, la incidencia de reacciones adversas era menor con levosimendán (6,8%) que con dobutamina (18,4%)³⁸.

El levosimendán no interacciona con felodipino, digoxina, captoprilo, bloqueantes β-adrenérgicos, warfarina, itraconazol, carvedilol o alcohol. Sin embargo, cuando se asocia al 5-mononitrato de isosorbida aumenta el riesgo de hipotensión arterial ortostática. Por incompatibilidad química, el levosimendán no se administrará a través del mismo catéter en el que se infunde heparina, furosemida, bumetanida, enalapril, insulina, hidralazina o compuestos que contengan metabisulfito sódico.

Se administrará con precaución en pacientes hipotensos, con infarto de miocardio reciente, insuficiencia hepática o estenosis subaórtica hipertrófica y se desconoce su seguridad en embarazadas y en niños.

Usos clínicos

Pacientes con IC estable

Administrado por vía i.v. a pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (clase funcional III-IV), el

levosimendán (dosis inicial de 3-12 µg/kg seguida de una infusión de 0,05-0,2 µg/kg/min) mejora las alteraciones hemodinámicas (aumenta el volumen minuto y disminuye las presiones capilar pulmonar y de la aurícula derecha), la disnea y la fatiga y reduce la estancia hospitalaria y los reingresos^{35,36}. Sin embargo, apenas modifica la frecuencia cardíaca o la presión arterial. El levosimendán no modifica los niveles plasmáticos de catecolaminas, pero en pacientes en clase funcional III/IV disminuye los de endotelina-1 a nivel pulmonar⁵⁰. Sus efectos son similares a los producidos por la dobutamina (6 µg/kg/min), si bien el levosimendán disminuye más la PCP como consecuencia de sus acciones vasodilatadoras.

Pacientes con IC descompensada

En un primer estudio se analizaron los efectos de levosimendán (dosis de carga de 3, 6, 12, 24 ó 36 µg/kg seguidos de una infusión de 0,05, 0,1, 0,2, 0,4 ó 0,6 µg/kg/min durante 24 horas) frente a dobutamina (6 µg/kg/min) o placebo³⁸. El levosimendán mejoraba la sintomatología del paciente, aumentaba el volumen latido y disminuía la presión capilar pulmonar, siendo sus efectos dosis-dependientes y superiores a los de la dobutamina. En este estudio, el levosimendán producía significativamente menos taquicardia que la dobutamina.

Los estudios RUSLAN y LIDO, compararon los efectos del levosimendán y la dobutamina en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o descompensada, observando que el levosimendán era tanto o más efectivo para controlar los parámetros

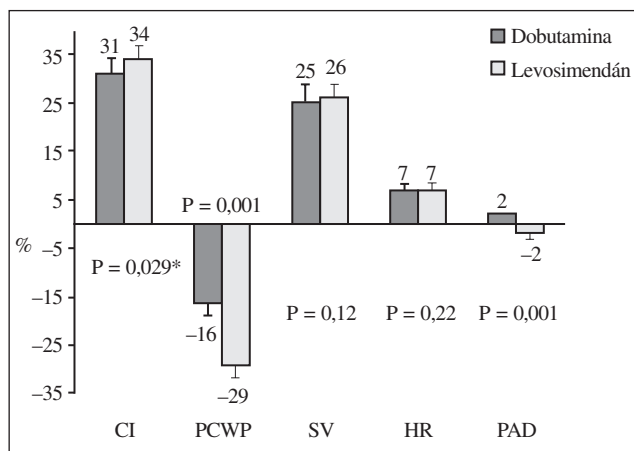


Figura 5.—Cambios hemodinámicos inducidos por levosimendán y dobutamina en el estudio LIDO. IC: índice cardíaco. PCP: presión capilar pulmonar. VL: volumen latido. FC: frecuencia cardíaca. PAD: presión arterial diastólica.

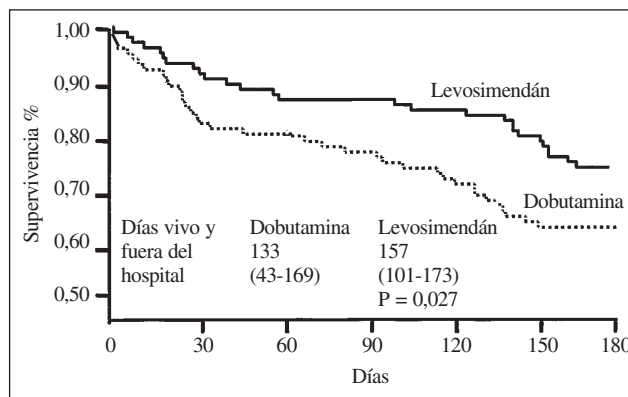


Figura 6.—Curvas de mortalidad del estudio LIDO.

hemodinámicos y, presentaba un menor riesgo arritmogénico y aumentaba la supervivencia más que la dobutamina^{48,49}. El estudio RUSLAN comparó en 502 pacientes con IC post-infarto de miocardio (IM) los efectos de levosimendán (bolo de 6, 10, 12 ó 24 µg/kg durante 10 minutos seguidos de una infusión de 0,1, 0,2 ó 0,4 µg/kg/min durante 6 horas) y placebo. El objetivo primario del estudio era conocer la proporción de pacientes que desarrollaban hipotensión arterial o isquemia significativas. Sólo se encontraron diferencias en la incidencia de hipotensión o isquemia entre el grupo tratado con la dosis máxima de levosimendán con respecto al grupo placebo. El levosimendán producía una reducción significativa, dosis-dependiente, en el riesgo combinado de empeoramiento de la IC y muerte con respecto al grupo tratado con placebo tanto a las 6 horas (2,0% vs 5,9%, P = 0,033) como a las 24 horas de tratamiento (4,0% vs 8,8%, P = 0,044). Al cabo de 14 días, la mortalidad total era menor en el grupo activo que en el placebo (11,4% frente a 19,6%. P = 0,029). Además, el estudio confirmaba que la infusión de levosimendán, 0,1-0,2 µg/kg/min, era segura en pacientes con fallo ventricular izquierdo asociado a IM.

El estudio LIDO comparó la administración de levosimendán y dobutamina durante 24 horas en 203 pacientes con IC descompensada⁴⁸. El levosimendán se administraba a una dosis de carga i.v. de 24 µg/kg seguidos de una infusión de 0,1 µg/kg/min y la dobutamina en infusión a la dosis de 5 µg/kg/min. Si al cabo de 2 horas de infusión el índice cardíaco aumentaba menos del 30% se aumentaba la infusión de levosimendán hasta 0,2 µg/kg/min y la de dobutamina hasta 10 µg/kg/min. Ambos fármacos mejoraban la sintomatología, reducían la PCP y aumentaban el índice cardíaco (fig. 5). Sin embargo, el grupo de levosimendán alcanzaba un aumento del volumen minuto ≥ 30% y una disminución de la

PCP \geq 25% en los pacientes tratados con levosimendán que con dobutamina (28% vs 15%, $P = 0,02$); la proporción de pacientes que no necesitaba otra medicación de rescate al cabo de 24 horas también era superior en el grupo tratado con levosimendán (28% frente a 15%). El posterior seguimiento de los pacientes demostró que la mortalidad a los 30 y 180 días era significativamente menor en el grupo tratado con levosimendán (27% vs 38%) al cabo de 6 meses (fig. 6). El levosimendán también aumentaba significativamente el número de días fuera del hospital tras 6 meses de seguimiento (133 frente a 157 días. $P = 0,027$). La incidencia total de reacciones adversas y de taquiarritmias era mayor en el grupo tratado con dopamina, aunque el grupo tratado con levosimendán presentaba más episodios de hipotensión arterial.

En la actualidad, dos estudios analizan los efectos del levosimendán en pacientes con IM previo (ELEVATION) y sí, administrado en pacientes con IC descompensada, modifica la mortalidad a largo plazo (REVIVE).

Dosificación

El levosimendán se administra por vía i.v., ajustando la dosis y duración del tratamiento a las características hemodinámicas del paciente. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de carga de 6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrada por vía i.v. durante 10 minutos, seguidos de una infusión i.v. de 0,05-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ durante 24 horas^{35,38}. Con esta pauta de tratamiento se alcanzan valores estables al cabo de 4 horas. Se recomienda evaluar la respuesta hemodinámica del paciente durante la primera hora de infusión, a fin de reajustar la dosis si la respuesta es inadecuada y monitorizar al paciente durante las 72 horas que siguen a la supresión del tratamiento o hasta que su situación hemodinámica se estabiliza.

CONCLUSIONES

El levosimendán es un nuevo inotrópico positivo que actúa sensibilizando a la troponina al Ca y exhibe propiedades vasodilatadoras relacionadas con el bloqueo de canales de potasio. Ambas acciones se traducen en una mejoría clínica y hemodinámica y una buena tolerancia. A diferencia de otros inotrópicos positivos, el levosimendán no parece presentar efectos proarrítmicos y no aumenta la mortalidad de los pacientes. Más aún, en estudios comparativos con dobutamina presenta un mejor perfil de eficacia y seguridad, prolongando más que ésta la supervivencia de los pacientes con IC descompensada.

BIBLIOGRAFÍA

- Masiá R, Sala J, Marrugat J, Roure J, Cosin-Aguilar J: The management of heart failure in Spain. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 341-4.
- López-Sendón J, Tamargo J: Perspectivas futuras de aproximación terapéutica al paciente con insuficiencia cardíaca. Nuevas posibilidades de bloqueo neurohormonal. *Med Clin* 2002 (en prensa).
- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
- Cuffe MS, Califf RM, Adams KR Jr y cols.: Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-7.
- Levin EL, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
- Rubattu S, Volpe M: The atrial natriuretic peptide: a changing view. *J Hypertens* 2001; 19: 1923-31.
- Sagnella GA: Atrial natriuretic peptide mimetics and vasopeptidase inhibitors. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 416-28.
- Boomsma F, Van den Meiracker AH: Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 442-9.
- Nicholls MG: The natriuretic peptides in heart failure. *J Intern Med* 1994; 235: 515-26.
- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R y cols.: Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.
- Davidson NC, Naas AA, Hartson JK y cols.: Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-31.
- Throughton RW, Frampton CM, Yandle TG y cols.: Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
- Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P y cols.: Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
- Crozier IG, Nicholls MG, Ikram y cols.: Haemodynamic effects of atrial peptide infusion in heart failure. *Lancet* 1986; 2: 1242-5.
- Richards AM, Crozier IG, Holmes SJ y cols.: Brain natriuretic peptide: natriuretic and endocrine effects in essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 163-70.
- Yoshimura M, Yasue H, Morita E y cols.: Hemodynamic, renal and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1581-8.
- Hobbs RE, Miller LW, Bott-Silverman C y cols.: Hemodynamic effects of a single intravenous injection of synthetic human brain natriuretic peptide in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 896-901.
- Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM y cols.: Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 91-6.
- Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG y cols.: Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusion in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3871-6.
- Marcus LS, Hart D, Packer M y cols.: Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996; 94: 3184-9.
- Lang CC, Motwani JG, Coutie WJR y cols.: Clearance of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: indirect evidence for a neutral endopeptidase mechanism but against an atrial natriuretic peptide clearance receptor mechanism. *Clin Sci* 1992; 82: 619-23.

22. Florkowski CM, Richards AM, Espiner EA y cols.: Low-dose brain natriuretic peptide infusion in normal men and the influence of endopeptidase inhibition. *Clin Sci* 1997; 92: 255-60.
23. La Villa G, Riccardi D, Lazzeri C y cols.: Blunted natriuretic response to low-dose brain natriuretic peptide infusion in nonazotemic cirrhotic patients with ascites and avid sodium retention. *Hepatology* 1995; 22: 1745-50.
24. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP y cols., for the Nesiritide Study Group: Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 246-53.
25. Publication Committee for the VMAC investigators: Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531-40.
26. Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT y cols.: Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy. *Am J Cardiol* 2001; 88: 35-9.
27. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP y cols., on behalf of the Natreacor Study Group: sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human B-type natriuretic peptide) in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 155-62.
28. Tamargo J, Delpón E: Fisiología del músculo. En: Fisiología Humana. Ed. J. Tresguerres. Ed. Interamericana McGraw-Hill. Madrid. 1999. p. 14-35.
29. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E y cols.: Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859-66.
30. Levijoki J, Pollesello P, Kaivola J y cols.: Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan: structure-response and binding analysis with analog of levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 479-91.
31. Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B y cols.: Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Supl. 1): 45-51.
32. Lilleberg J, Sundberg S, Häyhä M y cols.: Haemodynamic dose-efficacy of levosimendan in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 267-74.
33. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S y cols.: Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 741-9.
34. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M y cols.: Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141-7.
35. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G y cols.: Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903-12.
36. Lilleberg J, Sundberg S, Nieminen MS: Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Supl. 1): 63-9.
37. Edes I, Kiss E, Kitada Y y cols.: Effects of levosimendan, a cardiotoxic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995; 77: 107-13.
38. Figgitt D, Gillies P, Goa K: Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-27.
39. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M y cols.: Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 333: 249-59.
40. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M y cols.: The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K⁺ channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 375-83.
41. Kaheinen P, Haikala H: Levosimendan and milrinone increase diastolic coronary flow through opening of the ATP-sensitive potassium channels by different mechanisms of action. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Supl. C): 154C.
42. Udvary É, Papp JG, Végh Á: Cardiovascular effects of the calcium sensitizer, levosimendan, in heart failure induced by rapid pacing in the presence of aortic constriction. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 656-61.
43. McGough M, Pagel P, Lowe D y cols.: Levosimendan potentiates the inotropic actions of dopamine in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 36-47.
44. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J y cols.: The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 536-46.
45. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J y cols.: Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998; 19: 660-8.
46. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS: Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg* 1997; 85: 23-9.
47. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP y cols.: Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 161-201.
48. Follath F, Hinkka S, Jager D y cols.: Dose-ranging and safety with intravenous levosimendan in low-output heart failure: experience in three pilot studies and outline of the levosimendan infusion versus dobutamine (LIDO) trial. *Am J Cardiol* 1999; 83: 211-51.
49. Nieminen MS, Mioseyev VS, Andrejevs N y cols.: Randomized study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure after an acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100 (Supl. 1): I-646.
50. Nicklas JM, Monsur JC & Bleske BE: Effects of intravenous levosimendan on plasma neurohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response. *Am J Cardiol* 1999; 83: 121-51.