

Nuevas estrategias terapéuticas para la disfunción diastólica

De Angelis A, Cappetta D, Piegari E, Rinaldi B, Ciuffreda LP, Esposito G. Long-term administration of ranolazine attenuates diastolic dysfunction and adverse myocardial remodeling in a model of heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2016;217:69-79.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con síntomas y signos de insuficiencia cardíaca presentan fracción de eyección preservada, lo que se conoce como insuficiencia cardíaca diastólica. Si bien los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta entidad no están completamente dilucidados, existe acuerdo general en que la hipertrofia, los cambios en la matriz extracelular y las alteraciones en la homeostasis del Ca^{++} contribuyen a la disfunción diastólica, empeorando la relajación ventricular e incrementando la rigidez miocárdica.

Un mecanismo potencial, que se ha descrito como responsable de la disfunción diastólica, es el aumento de la concentración de Na^+ en los cardiomiocitos por una mayor corriente de Na^+ (I_{Na^+}). Esto lleva a la activación del intercambiador Na^+/Ca^{++} (NCX) con la consecuente sobrecarga de Ca^{++} (Figura 1). Basados en este conocimiento, y con la necesidad de encontrar nuevos blancos terapéuticos, De Angelis y colaboradores probaron los efectos de la administración de ranolazina en ratas hipertensas con disfunción diastólica.

La ranolazina es un compuesto que inhibe selectivamente la I_{Na^+} y en consecuencia podría disminuir la acumulación de Ca^{++} intracelular dependiente de Na^+ . Los datos preliminares obtenidos de experimentos realizados en animales han demostrado que la ranolazina mejora la disfunción diastólica, y estos resultados positivos han sido corroborados por pequeños estudios realizados en pacientes con enfermedad coronaria. Estos resultados, tanto en animales como en pacientes, justifican la evaluación de los efectos de la administración crónica de ranolazina en modelos de disfunción diastólica como son las ratas Dahl SS.

En este estudio, De Angelis y colaboradores utilizaron ratas Dahl SS, las cuales fueron alimentadas durante 5 semanas con una dieta alta en Na^+ , que induce, en este tipo de animales, hipertensión arterial. Dividieron a los animales en dos grupos: vehículo y tratados con ranolazina (8 semanas). El tratamiento con ranolazina no modificó la presión arterial media de los animales; sin embargo, significativamente, redujo la mortalidad a las 20 semanas.

Como era de esperar, los animales hipertensos presentaron una disfunción diastólica con fracción de

eyección preservada. La administración de ranolazina disminuyó la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo y mejoró la relajación ventricular. Resulta interesante el hecho de que la ranolazina no modificó la hipertrofia ventricular observada en los animales hipertensos, pero sí indujo cambios significativos a nivel de la matriz extracelular. En este sentido, atenuó la fibrosis intersticial, redujo el cociente colágeno I/III y la expresión y actividad de la metaloproteasa de tipo 2 (MMP-2).

De esta manera, los resultados de De Angelis y colaboradores extienden el conocimiento aportado por datos previos de otros autores al demostrar que la ranolazina inhibe la corriente de I_{Na^+} y mejora la función diastólica sin cambios en la presión arterial.

El tratamiento con ranolazina impacta positivamente sobre los componentes pasivos del miocardio, que determinan, al menos en parte, las propiedades diastólicas del ventrículo y esto lleva a un incremento en la sobrevida de los animales. Sin embargo, se necesitan más estudios para identificar los mecanismos precisos que subyacen a estos resultados.

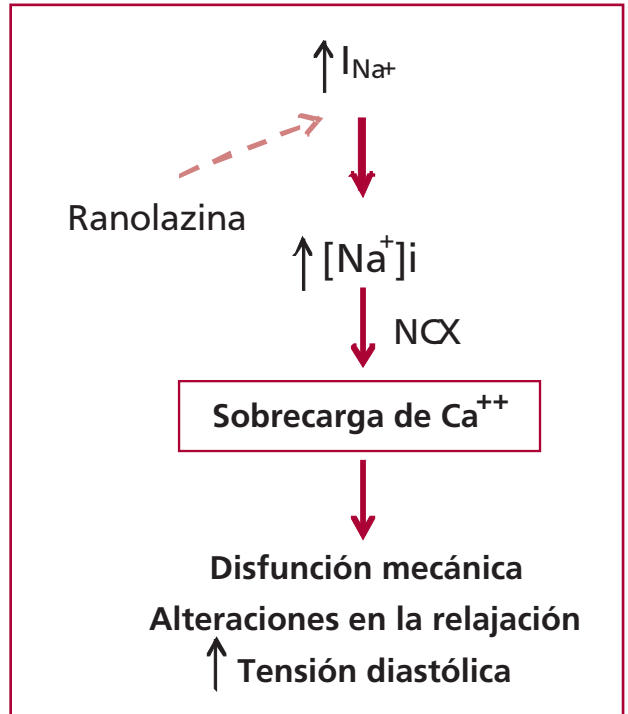


Fig. 1. El aumento de la corriente de Na^+ (I_{Na^+}) lleva a una concentración mayor de Na^+ intracelular ($[Na^+]_i$). Estos cambios conducen a la activación del intercambiador Na^+/Ca^{++} (NCX) con la consecuente sobrecarga de Ca^{++} , que sería la responsable de la disfunción diastólica. La ranolazina, al inhibir la corriente I_{Na^+} , atenuaría la disfunción mecánica.