

BRUNO BUCHHOLZ

La inhibición del factor Xa previene el remodelado miocárdico adverso por sobrecarga de presión ¿Una nueva estrategia terapéutica?

Guo X, Kolpakov MA, Hooshdaran B, Schappell W, Wang T, Eguchi S, et al. Cardiac Expression of Factor X Mediates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Pressure Overload. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:69-83. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.10.006.

Ante un estrés patológico crónico, el corazón sufre modificaciones estructurales y funcionales asociadas al remodelado cardiaco que puede culminar en la insuficiencia cardiaca y la muerte. Se observan diversos cambios moleculares y celulares, como la hipertrofia de los miocitos, la fibrosis intersticial, aumento del estrés oxidativo y la inflamación, y estados protrombóticos caracterizados por una mayor activación de los factores de la coagulación y las plaquetas. Además de sus funciones primarias de activar la hemostasia, actualmente se conoce que los factores de la cascada de la coagulación cumplen otras funciones fisiológicas ligadas a la angiogénesis, la inflamación y la reparación de tejidos.

El factor X de la coagulación es una serino-proteasa que se sintetiza en el hígado y se libera a la circulación para ser activado localmente como un componente más de la cascada de la coagulación en respuesta al daño tisular y, así, formar trombina activada. Reciente evidencia demuestra que el factor X activado (factor Xa) también cumple otras funciones no hematológicas activando los receptores activados por proteasa PAR1 y PAR2. Tanto los miocitos como los fibroblastos cardiacos aumentan la expresión de PAR1 y PAR2 en respuesta a distintos estímulos estresores y, de esta manera, inducen el remodelado ventricular.

En este trabajo experimental, Guo y col. buscan estudiar la generación local extravascular de factor Xa en respuesta al aumento de presión del ventrículo izquierdo y los mecanismos de crecimiento celular que activan como consecuencia del clivaje de receptores PAR. Utilizan un modelo de ratones sometidos a una estenosis del arco aórtico a los fines de generar una sobrecarga de presión ventricular izquierda durante tres semanas. A un grupo adicional de animales con estenosis, les administran diariamente una dosis de rivaroxaban a una concentración plasmática inferior a la necesaria para lograr efectos anticoagulantes, con la intención de bloquear el factor Xa local del miocardio. Estudios in vitros adicionales con estresores neurohumorales

administrados a miocitos y fibroblastos en cultivos buscan demostrar los mecanismos involucrados en el remodelado miocárdico. Los resultados demuestran un incremento de la expresión local del factor X, lo cual induce la hipertrofia de los miocitos y la proliferación, migración y diferenciación de los fibroblastos. A su vez, estos efectos del factor X son mediados por el clivaje y activación de los receptores PAR1 y PAR2, que se encuentran sobre-expresados en los corazones con hipertrofia. Interesantemente, el rivaroxaban en dosis bajas, no modificó los estados de coagulación sanguínea, pero redujo la hipertrofia, la inflamación y la fibrosis miocárdica de los ratones con sobrecarga de presión. Al mismo tiempo, los ratones mostraron una mejoría en la función diastólica ventricular izquierda.

Los anticoagulantes con acción directa sobre el factor Xa son ampliamente utilizados en la práctica clínica para tratar o prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular, trombosis venosa profunda o embolias pulmonares. Ensayos clínicos de los últimos años demostraron que el uso combinado de bajas dosis de rivaroxaban y antiagregantes plaquetarios reducen el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular en pacientes con síndrome coronario agudo o enfermedad arterial coronaria estable. Los resultados del trabajo de Guo y col. demuestran la producción local de factor Xa en el miocardio y que su inhibición con una dosis inferior a la anticoagulante de rivaroxaban previene el remodelado ventricular mal adaptativo y mejora la función diastólica. Estos hallazgos se suman a la creciente evidencia del rol pleiotrópico del factor Xa en mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos que van más allá de su acción en la cascada de la coagulación. Sus efectos son mediados por el clivaje del dominio extracelular de los receptores PAR1 y PAR2. Diferentes estudios involucraron a los receptores PAR en la determinación del tamaño del infarto y el remodelado postisquémico e hipertensivo, con acción pro-inflamatoria y profibrótica en el miocardio. El conjunto de evidencia a la que se suma el presente trabajo genera expectativas favorables en torno a los beneficios del bloqueo farmacológico de la vía factor Xa/receptores PAR en el remodelado cardiaco por sobrecarga de presión. Son necesarios estudios clínicos que validen estos resultados preclínicos y determinen las dosis y momentos adecuados de su uso.