

Regresión Precoz del Remodelado Cardíaco con un Bloqueante Multicanal

Early Regression of Heart Remodeling with a Multichannel Blocker

David Fernández Morales y Elena Ávalos Pérez-Urría

Universidad Complutense de Madrid

Resumen

Introducción. La dronedarona es un antiarrítmico aprobado para el tratamiento de la fibrilación auricular paroxística. Sin embargo, aún no se ha estudiado su efecto sobre la hipertrofia ventricular izquierda. El objetivo del estudio es analizar el efecto de la dronedarona sobre la hipertrofia ventricular izquierda a corto plazo en un modelo experimental de hipertensión arterial primaria e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (rata SHR, *spontaneously hypertensive rat*).

Material y Métodos. Se han empleado en el estudio ratas SHR, machos, de 10 meses; recibieron placebo vía oral (SHR = 9) o dronedarona (SHR-D, n=9) (100 mg/kg). Ratas Wistar (n=9) machos, de la misma edad fueron el grupo control normotenso. Después de 2 semanas de tratamiento, se estudió la masa del ventrículo izquierdo (MVI) mediante ecocardiografía transtorácica (modo M).

Resultados. Dronedarona produce disminución de la MVI indexada por el peso del animal con respecto a la SHR control, normalizándose dicho parámetro, siendo similar al de la WKY.

Conclusion. La dronedarona produjo una disminución de la masa del ventrículo izquierdo en un modelo experimental de hipertensión arterial primaria e hipertrofia ventricular izquierda compensada.

Palabras clave: dronedarona, ecocardiografía, SHR, hipertrofia ventricular.

Abstract

Introduction. Dronedaronone is an antiarrhythmic drug approved for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. However, its effect on left ventricular hypertrophy has not been studied yet. The aim of this study is to analyze the short-term effects of dronedaronone on left ventricular hypertrophy in a left ventricular hypertrophy and primary arterial hypertension animal model (SHR, spontaneously hypertensive rat).

Methods. Ten-month-old male SHR rats have been used in this study; they were given placebo (SHR 9) or dronedaronone (SHR-D, n=9) orally. Same-age male Wistar rats (n=9) were used as the normotensive control group. After two weeks of treatment, left ventricular mass (LVM) was assessed using transthoracic echocardiography (M-mode).

Results. Dronedaronone decreases weight-indexed LVM in the animals in comparison with the control-SHR group, producing a normalization of the parameter and being this one similar to the WKYs.

Conclusion. Dronedaronone decreases LVM in a primary arterial hypertension and compensated left ventricular hypertrophy animal model.

Keywords: dronedaronone, echocardiography, SHR, ventricular hypertrophy.

Introducción

La hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) es un hallazgo común en pacientes hipertensos. Su presencia determinada por ecocardiografía se asocia a un riesgo incrementado de angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares, ictus y muertes de causa cardiovascular (Kaplan y Douglas, 2017). Se ha demostrado que existe una fuerte asociación entre este riesgo cardiovascular aumentado y la masa del ventrículo izquierdo (MVI) determinada por ecocardiografía. Por tanto, la prevención del desarrollo de HVI y la consecución de su regresión una vez establecida son puntos clave en el manejo de pacientes hipertensos.

En la literatura se encuentran estudios que demuestran la regresión de la HVI con fármacos antihipertensivos administrados a largo plazo, tanto en modelos animales como en humanos. El efecto de los betabloqueantes atenolol y bisoprolol en la reversión de la HVI ha sido ampliamente demostrada tanto en modelos animales (Mougenot, Médiani y Lechat, 2005) como en humanos (Devereux, Dahlof y Gerds, 2005).

La dronedarona es un antiarrítmico Clase III derivado de la amiodarona utilizado para el tratamiento de la fibrilación auricular, sin embargo, no hemos encontrado estudios en la literatura que demuestren su efecto sobre la HVI.

El objetivo del estudio es analizar el efecto de la dronedarona sobre la hipertrofia ventricular izquierda a corto plazo en un modelo experimental de hipertension arterial primaria e HVI.

Material y métodos

Este estudio se ha realizado en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (nº de registro: ES280790000087).

El animal seleccionado para nuestro estudio es la rata SHR (rata hipertensa espontánea, que desarrolla hipertensión de origen genético). La rata WKY (Wistar Kyoto, normotensa) se empleará como grupo control. Ambas macho, de 10 meses. Todos los procedimientos realizados con ani-

males han sido aprobados por el Comité de Ética en Experimentación Animal (CEEA) del HGUGM.

Se establecieron dos grupos de estudio: 9 ratas WKY como grupo control, y 18 ratas SHR se distribuyeron en dos subgrupos: subgrupo SHR control al que se administrará placebo (suero fisiológico), y subgrupo SHR-D al que se administró dronedarona (100 mg/kg vía oral durante 2 semanas). A todos los animales se les tomó TA (tensión arterial), Frc (frecuencia cardíaca) y se les realizó ecocardiografía transtorácica.

Mediante ecocardiografía transtorácica (modo M) se midió el diámetro interno del ventrículo izquierdo al final de la diástole (DdVI), espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PPd), y espesor del tabique interventricular (SIVd). Se calculó la masa del ventrículo izquierdo (MVI) (Devereux, 1987):

$$MVI = 0,8 [1,04(SIVd+DdVI+PPd)^3 - (DdVI)^3] + 0,6 g$$

La masa del ventrículo izquierdo se indexó por el peso del animal.

Las variables se expresaron como media±SEM. Se aplicó el análisis de varianza (ANOVA) de un factor, con corrección de Bonferroni. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos resultados con una p ≤ 0,05.

Resultados

La dronedarona produce disminución significativa de la presión arterial sistólica y de la frecuencia cardíaca en la rata SHR-D con respecto a la SHR (Tabla 1).

La dronedarona disminuye de manera significativa la MVI indexada por el peso del animal en SHR-D (P<0,05). De manera sorprendente, este parámetro no mostró diferencias significativas entre las ratas SHR-D y WKY (Figura 1).

Discusión

Los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación demuestran que la dronedarona, administrada en un

Tabla 1
Parámetros fisiológicos en los tres grupos: WKY, SHR y SHR_D)-

	WKY (n=9)	SHR (n=9)	SHR-D (n=9)	Valor P ANOVA
Peso (g)	467.40 ± 4.37	398.93 ± 8.43**	363.46 ± 4.57***	<0.001
Frc (lat/min)	414 ± 10	410 ± 18	279 ± 19***†††	<0.001
PAS (mmHg)	130 ± 10	181 ± 11**	142 ± 10††	<0.001

PAS: presión arterial sistólica. Significación estadística: **P<0.01 vs. WKY; ***P<0.001 vs. WKY; ††P<0.01 vs. SHR; †††P<0.001 vs. SHR). Los valores se expresan como media ± SEM.

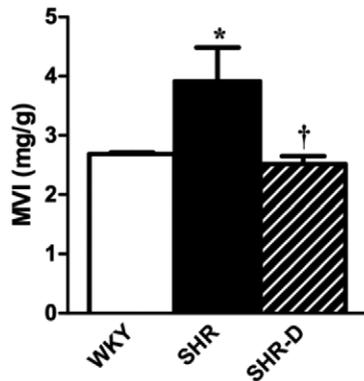


Figura 1. Resultados sobre el MVI.

periodo de dos semanas por vía oral, reduce el remodelado ventricular en ratas con HVI secundaria a hipertensión arterial crónica.

Previamente nuestro grupo de investigación ha demostrado que el esmolol, un fármaco β_1 bloqueante selectivo, era capaz de producir regresión de la HVI en tan sólo 48 horas de tratamiento (Quintana-Villamandos et al., 2013). Sin embargo, el esmolol se trata de un fármaco de administración intravenosa que requiere monitorización hemodinámica para su administración. Por el contrario, la dronedarona es un fármaco de administración vía oral, más seguro en su administración (Tadros, Natter y Andrade, 2016), aunque requiere un mayor tiempo de tratamiento.

La dronedarona es un fármaco derivado de la amiodarona que reduce la recurrencia de las arritmias del tipo fibrilación auricular paroxística, disminuye la frecuencia cardíaca y previene la hospitalización de pacientes con fibrilación auricular no permanente, aumentando la mortalidad si se administra a pacientes con fibrilación auricular crónica (Tadros et al., 2016). Sin embargo, hasta el momento actual se desconoce el efecto de la dronedarona en la hipertrofia ventricular hipertensiva tanto en modelos animales como en humanos.

Fármacos antihipertensivos han demostrado la regresión del miocardio hipertrofiado tras tratamientos de larga duración (años), como el bisoprolol o el atenolol (Mougenot et al., 2005). Si estudiamos la farmacodinámica de estos fármacos podría inferirse la especificidad de la misma, en contraposición con la dronedarona, la cual se trata de un bloqueante multicanal que inhibe las corrientes de calcio; de potasio rápida, corta y rectificadora y la de sodio (Tadros et al., 2016). Por tanto, la potencia de la dronedarona en com-

paración con los fármacos que a largo plazo mejoran la hipertrofia miocárdica, podría estar relacionada con su mecanismo de acción más agresivo, lo que es susceptible de futuros estudios.

Conclusión

La dronedarona produce regresión de la HVI en sólo 2 semanas de tratamiento en un modelo de rata con patología cardíaca estructural compensada. Si se confirmara en el humano mediante ensayos clínicos, la dronedarona podría tener un hueco en el tratamiento de la HVI, disminuyendo la morbimortalidad asociada a esta patología.

Referencias

- Devereux, R. B. (1987) Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension*, 9, II19-II26.
- Devereux, R. B., Dahlof, B., & Gerds, E. (2005). Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by Losartan compared with Atenolol. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. *ACC Current Journal Review*, 14, 22. <http://doi.org/10.1016/j.accreview.2004.12.033>
- Kaplan, N. M., & Douglas, P. S. (2017). *UpToDate*. Texas: Estados Unidos de América: UpToDate. Recuperado de <http://www.uptodate.com/>
- Mougenot, N., Médiani, O., Lechat, P. (2005). Bisoprolol and hydrochlorothiazide effects on cardiovascular remodelin in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacological Research*, 51, 359-365. <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.10.010>
- Quintana-Villamandos, B., Delgado-Martos, M. J., Sánchez-Hernández, J. J., Gómez de Diego, J. J., Fernández-Criado, M. d. C., Canillas, F., ... Delgado-Baeza, E. (2013). Early regression of left ventricular hypertrophy after treatment with esmolol in an experimental rat model of primary hypertension. *Hypertension Research*, 36, 408-413. <http://doi.org/10.1038/hr.2012.191>
- Tadros, R., Nattel, S., & Andrade, J. G. (2016). Dronedaron. Basic pharmacology and clinical use. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 8(2), 453-465. <http://doi.org/10.1016/j.ccep.2016.02.008>