

CARDIOFARMACOLOGÍA ES NECESARIO CONOCER MEJOR LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

La multifactorialidad hace que la IC sea difícil de tratar

→ Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca son muy variadas y existen diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados. Tener

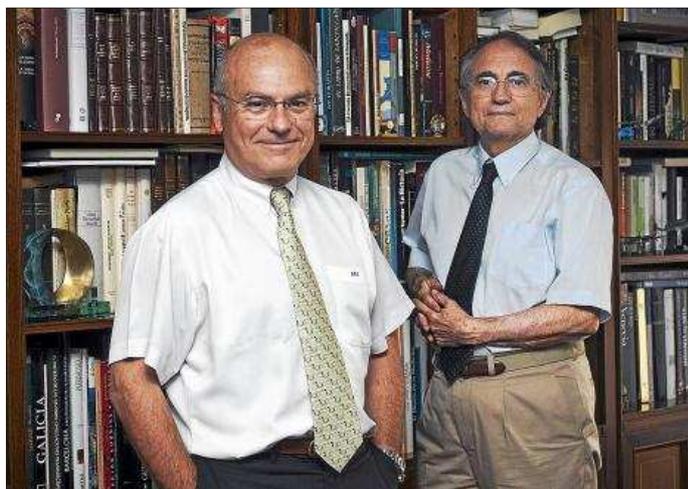
un mejor conocimiento de todos estos aspectos hará que se avance en conseguir tratamientos más eficaces para esta enfermedad.

■ Clara Simón Vázquez

Juan Tamargo, catedrático de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid, y José Luis López-Sedón, jefe del Servicio de Cardiología del Hospital La Paz, de Madrid, publican en el último número de *Nature Review* un estudio en el que se revisan los fármacos que se han ensayado en la insuficiencia cardiaca en los últimos cinco años y, fundamentalmente, con los que se están iniciando nuevas investigaciones clínicas.

Muchos de los fármacos analizados aún tienen nombre en código. "Existe una multitud con distintos mecanismos de acción y complementarios a los que se utilizan. Es el caso de nuevos inotrópicos, nuevos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de fármacos que van dirigidos al tratamiento de síndromes especiales dentro de la insuficiencia cardiaca, como el remodelado ventricular, el síndrome cardio-renal, la anemia, la diabetes u otras alteraciones metabólicas", ha apuntado Tamargo a *DIARIO MEDICO*.

Es lógico pensar que alguno de estos fármacos suponga en el futuro próximo un beneficio clínico para los enfermos, pero también habrá otros que, en contra de



José Luis López-Sedón y Juan Tamargo, autores del estudio en *Nature Reviews*.

la lógica de la fisiopatología, no se asociarán a un beneficio clínico, o incluso pudieran ser perjudiciales para el paciente.

Tamargo ha recordado que en los últimos años se ha comprobado de forma repetida que los resultados positivos encontrados en estudios preclínicos y estudios de fase II no se confirman en los grandes ensayos de fase III. "El principal problema es nuestro pobre conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis y progresión de

la insuficiencia cardiaca, que no es una enfermedad en sí misma, sino más bien un síndrome multifactorial complejo. También hay que tener en cuenta que la dosis y el seguimiento quizás no han sido los más apropiados y la población incluida en el estudio era tan heterogénea que impedía demostrar la seguridad y eficacia del fármaco, lo que explicaría por qué en muchas ocasiones el fármaco produce un especial beneficio sólo en ciertos subgrupos de pacientes".

Por último, existe una ex-

cesiva prisa por finalizar estudios de beneficio con un número ingente de enfermos en el menor tiempo posible, lo que conduce, en alguna ocasión, a la selección inadecuada de investigadores y candidatos al estudio.

Hay un creciente interés en la identificación de los pacientes respondedores que se basa en el uso de marcadores biológicos de los procesos que parecen desempeñar un papel central en la patogénesis de la insuficiencia cardiaca (congestión, lesión miocárdica, la

LINEAS CON FUTURO

- Identificar los mecanismos fisiopatológicos implicados directamente en la génesis y progresión de la insuficiencia cardiaca.
- Mejorar las técnicas diagnósticas, un problema en los pacientes con insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada.
- Disponer de modelos animales que reproduzcan fielmente los mecanismos implicados en la insuficiencia cardiaca humana.
- Un mejor diseño de los ensayos clínicos. Es muy importante seleccionar la población teniendo en cuenta su mecanismo de acción. En algunos estudios la propia selección de los pacientes posiblemente impidió demostrar la eficacia de los nuevos fármacos.
- Un mejor conocimiento de las propiedades farmacológicas y perfil de seguridad de los fármacos antes de diseñar los ensayos clínicos de fase II.
- Diseñar fármacos con mecanismos distintos, pero complementarios de los actuales. Los hallazgos realizados con la ivabradina son un excelente ejemplo de cómo se puede reducir la morbimortalidad con un fármaco con un mecanismo de acción totalmente independiente de los fármacos clásicos.

función renal) y de estrategias de estratificación de riesgo a fin de maximizar el beneficio terapéutico.

El farmacólogo puntualiza que, a diferencia de otras patologías que están determinadas por uno, o unos pocos genes, en la insuficiencia cardiaca los perfiles genéticos son muy complejos, ya que se trata de una enfermedad multigénica y multifactorial. "Hasta la fecha sólo estamos atisbando los genes implicados en diversos factores que acompañan a la insuficiencia cardiaca: fibrosis, hipertrofia, inflamación y anomalías en la cinética del calcio intracelular".

Por otro lado, "hemos aprendido que un porcentaje importante de pacientes (hasta el 15-20 por ciento) no responden a fármacos de primera elección, como son los beta-bloqueantes y los inhibidores de la enzima de conversión. En el caso de los beta-bloqueantes, esta falta

de respuesta se asocia a mutaciones en los genes que codifican el propio receptor beta-adrenérgico y las vías de señalización asociadas".

Según Tamargo, los ensayos clínicos son el patrón oro que permite demostrar la seguridad y eficacia de los fármacos. Sin embargo, es evidente que conllevan criterios de inclusión y exclusión muy estrictos. "Curiosamente, los enfermos que cualifican para participar en los ensayos clínicos son los que tienen mejor evolución clínica. A pesar de las limitaciones, los ensayos clínicos controlados ofrecen una guía o patrón de referencia para los tratamientos".

■ (*Nature Review*; DOI: 10.1038/nrd3431).

DIARIO MEDICO.COM
Más información sobre insuficiencia cardiaca en el web especializado de cardiología.

INMUNOLOGÍA CUANDO SE EXPONE A LOS LINFOCITOS PROVOCA MENOS RECHAZO

La sobreexpresión o alteración de la proteína PD-L1 puede favorecer la tolerancia al xenotrasplante

■ Redacción

El hallazgo de un grupo de científicos de la Universidad de Shanghai, coordinados por Qing Ding, podrá permitir que un día el tejido de los cerdos se pueda trasplantar en humanos sin problemas de rechazo. Los resultados del trabajo se publican en el último número de *Journal of Leukocyte Biology*.

Mediante la alteración o sobreexpresión de la molécula PD-L1 en las células endoteliales de las arterias de los cerdos se consigue reducir el rechazo de los órganos. "Estos resultados sugieren que los humanos po-

Los cerdos modificados genéticamente podrían servir de donantes de órganos óptimos para el trasplante

drían recibir órganos porcinos alterados con pocas complicaciones".

Ding ha indicado que los cerdos modificados genéticamente podrían servir de donantes de órganos óptimos para el trasplante.

Para llegar a esta conclusión el citado equipo llevó a cabo sus trabajos empleando dos grupos de células endoteliales vasculares. El primer grupo se modificó genética-

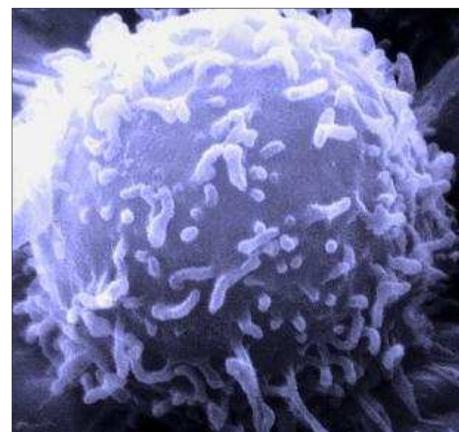
mente para expresar la PD-L1 humana, mientras que el segundo era normal. Cuando los dos grupos de células se expusieron a linfocitos humanos, se produjo un menor número de rechazo en el grupo con genes alterados, mientras que la mayor tasa se constató en las células normales.

Por eso, el resultado del estudio sugiere que la PD-L1 podría utilizarse como nue-

vo agente terapéutico para potenciar la tolerancia a los xenotrasplantes y además sostiene la posibilidad de utilizar la PD-L1 de cerdos transgénicos como donantes para xenotrasplante.

Con este tipo de técnica de ingeniería genética se podría resolver alguno de los problemas asociados con el rechazo en los casos de xenotrasplante.

El potencial del xenotrasplante es llenar un hueco existente entre un número de donantes y el de pacientes que necesita un órgano. Según ha explicado John Wherry, subdirector del



Los células modificadas se han expuesto a linfocitos.

Journal of Leukocyte Biology, un mayor conocimiento sobre las vías de señalización que favorecen la aceptación de los órganos y su función

fisiológica se traducirá en mejorar la inmunoregulación.

■ (*J Leukoc Biol* 2011; 90: 77-86).