

2015 Diciembre, 5(3): 1-1

EL CARVEDILOL Y SUS ANÁLOGOS NO B-BLOQUEANTES PREVIENEN LAS ARRITMIAS INDUCIDAS POR DIGITÁLICOS

Gonano LA; Sepúlveda M; Toteff T; Mattiazzi A; Chen W y Vila Petroff M.

Centro de Investigaciones Cardiovasculares. Horacio Cingolani. UNLP-CONICET.
60 y 120, 2º piso Ala La Plata. La Plata 1900. Facultad de Ciencias Médicas UNLP.
luisgonano@hotmail.com

El efecto inotrópico producido por la inhibición de la bomba Na⁺/K⁺-ATPasa con digitálicos ha sido usado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por más de 200 años. Sin embargo, la ventana terapéutica de estos fármacos se ve limitada por la potencial aparición de arritmias. Recientemente demostramos que estas arritmias están mediadas por la fosforilación del receptor de ryanodina (RyR2), lo cual promueve la pérdida diastólica espontánea de Ca²⁺ del retículo sarcoplasmático (RS). La extrusión de estos iones Ca²⁺ ocurre a través del intercambiador Na⁺/Ca²⁺ y genera una corriente despolarizante capaz de disparar un potencial de acción ectópico.

Teniendo en cuenta recientes estudios que muestran que el Carvedilol y sus análogos, de similar estructura química pero sin su acción beta-bloqueante, son capaces de prevenir las arritmias inducidas por sobrecarga de Ca²⁺ del RS, hipotetizamos que estos agentes, al reducir la probabilidad de apertura del RyR2 podrían servir para prevenir las arritmias inducidas por digitálicos.

En cardiomiocitos aislados de rata estimulados a 0.5 Hz y tratados con ouabaina, observamos un aumento de la amplitud de contracción del $60 \pm 5\%$ (n=15) y la aparición de contracciones espontáneas, evaluadas en ausencia de estimulación eléctrica. En promedio, la Ouabaina aumentó el número de contracciones espontáneas de 11 ± 4 eventos/10 min (en ausencia de Ouabaina) a 69 ± 10 eventos/10min (n=13). Cuando se realizaron experimentos similares en presencia de $1 \mu\text{M}$ Carvedilol, la frecuencia de aparición de contracciones espontáneas se redujo significativamente (24 ± 4 eventos/10min; n=13). Para confirmar que la capacidad del Carvedilol para prevenir la actividad espontánea inducida por ouabaina se debe a su capacidad de estabilizar el RyR y no a su efecto beta bloqueante, repetimos los experimentos; 1) en presencia de un bloqueante b estructuralmente distinto, el Atenolol y 2) en presencia de un análogo del Carvedilol con mínima actividad beta-bloqueante, el VK-II-86. Observamos que $1 \mu\text{M}$ Atenolol no fue capaz de prevenir las contracciones espontáneas inducidas por Ouabaina (65 ± 20 eventos/10min; n=7) en tanto que el VK-II-86 redujo significativamente la frecuencia de contracciones espontáneas inducidas por Ouabaina (39 ± 9 eventos/10min; n=14). Concluimos que el tratamiento combinado de digitálicos con Carvedilol o sus análogos, que estabilizan al RyR2, podría ampliar la ventana terapéutica de los primeros, al reducir el riesgo de arritmias, posibilitando su uso seguro como agentes inotrópicos.

Palabras claves

Carvedilol

Digitálicos

Receptores de Ryanodina