

## **¿CÓMO ACTÚAN Y PORQUÉ SE USAN LOS SENSIBILIZADORES DE LAS PROTEÍNAS CONTRACTILES AL $\text{Ca}^{2+}$ EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA?: II**

Judith García Escobar, Francisco Javier García Liras, Pablo Herrera Zurdo  
Tutora: M<sup>a</sup> Dolores San Andrés Larrea. Dpto. Toxicología y Farmacología

### **Introducción: fármacos sensibilizadores de las proteínas contráctiles al $\text{Ca}^{2+}$**

Con el tratamiento farmacológico de la ICC se intentan corregir los efectos negativos derivados de una situación hemodinámica descompensada, al tiempo que se mejora la fuerza de contracción cardíaca, se reduce la demanda de oxígeno y se disminuye el exceso de presión al que se encuentra sometido el corazón. Actualmente, existe un grupo de fármacos inodilatadores que, potencialmente, podrían considerarse “ideales” para aliviar y mejorar a los pacientes con ICC. Son fármacos que aumentan la sensibilización de las células miocárdicas al efecto del calcio citosólico y que además inhiben la fosfodiesterasa III cardíaca.

Los derivados bencimidazólicos: sulmazol, **pimobendán**, adibendam, levosimendán, producen un efecto inotrópico positivo y vasodilatador periférico, por lo que se están utilizando ampliamente en el tratamiento de la ICC canina. En este grupo el que tiene un mayor interés en la clínica de animales de compañía es el pimobendan. (Camiña García, MM., 2002; Serna, F., 2006)

- A nivel del músculo cardíaco su mecanismo principal de acción se basa en que, para que se produzca la contracción han de activarse los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles a voltaje de tipo L por los que entra el  $\text{Ca}^{2+}$  que, a su vez, favorece la salida masiva de  $\text{Ca}^{2+}$  al citosol, desde el retículo sarcoplásmico. En estado de reposo los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular son bajos y el complejo de la troponina impide que se produzca la unión de la actina a la miosina. El calcio liberado se une a la troponina de los filamentos finos lo que modifica la posición de la tropomiosina que descubre la región de la actina en la que esta proteína se puede unir con la miosina. La miosina se une con la actina, y establece puentes entre los filamentos finos y gruesos haciendo que estos se deslicen entre sí y los miocitos se contraigan, lo que produce acortamiento de la fibra muscular. El calcio es rápidamente recaptado por las cisternas del retículo sarcoplásmico y la fibra muscular se relaja. Los fármacos

sensibilizadores aumentan la afinidad de la troponina C por el calcio facilitando la interacción actina – miosina y dando lugar a una contracción más eficaz (Gilbert, JA. y Artalejo A.R. 2003; Tamargo, J. y Delpón, J. 2003; Pastelín, G. 2005), (Figura 1).

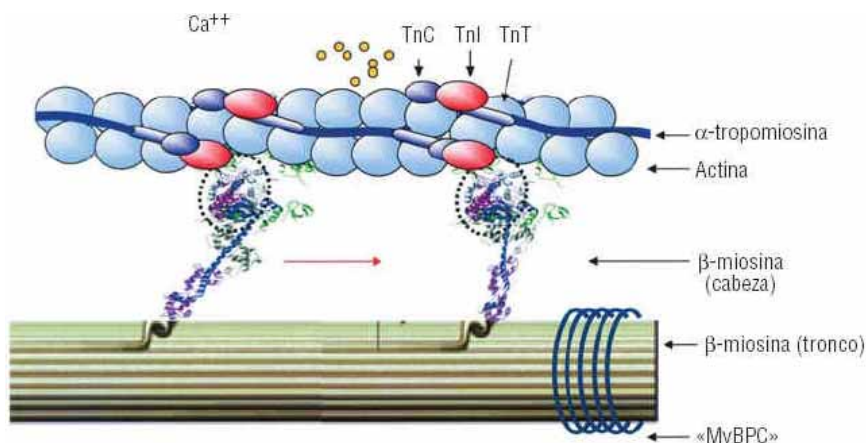


Figura 1.- Esquema de las proteínas contráctiles del sarcómero. Filamento delgado de actina con el complejo tropomiosina – troponina dispuesto a lo largo de su surco, que inhibe la interacción de la cabeza de la miosina con la actina. El calcio se une a la TnC y libera la inhibición. (Navarro- López, F., 2004)

Los efectos vasodilatadores y antitrombóticos se deben a su capacidad de inhibición de la fosfodiesterasa cardiaca, favoreciendo un aumento de los niveles intracelulares de AMPc. ([www.vetmedin.net/monografía/monog-07hmt](http://www.vetmedin.net/monografía/monog-07hmt)).

### Pimobendan

La fórmula química completa del pimobendan es 4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-yl]-5-metil-3(2H)-piridazinona (Figura 2).

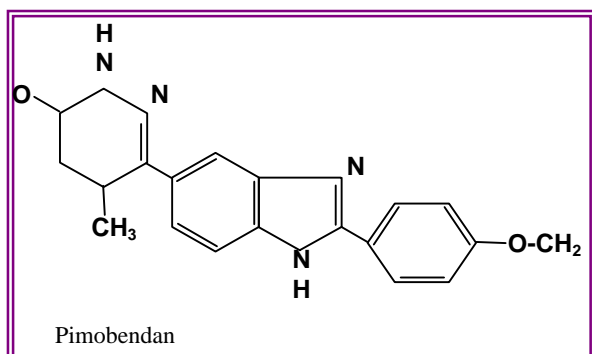


Figura 2. Estructura química del pimobendan

El pimobendan presenta un perfil farmacológico que lo adecua para el tratamiento de la ICC en el perro gracias a sus características farmacodinámicas, implícitas a su mecanismo de acción y a sus características farmacocinéticas. Con respecto a estas últimas, su principal vía de administración es la oral. Por esta vía se produce una absorción del 60-63%. La dosis recomendada es 0,2-0,6 mg/kg/día. Los niveles plasmáticos de pimobendan disminuyen si se administra con la comida o en el intervalo de menos de una hora entre su administración y la ingestión de alimentos. Por ello, se recomienda administrarlo en ayunas. Posee un elevado volumen de distribución. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas del 92.5% y su eliminación es principalmente por heces en un 95% y el 5% restante se elimina vía renal.

Se metaboliza en el hígado y se desmetila oxidativamente, dado lugar a su principal metabolito plasmático el UD- CG212 (Figura 3), que también es activo y presenta el mismo perfil farmacológico del pimobendan, pero es tres veces más potente. El inconveniente del metabolito es que tiene efectos pocos predecibles y una acción demasiado lenta. (Luis Fuentes, V.Y, 2001 a,b; [www.vetmedin.net/monografía/monog-07hmt](http://www.vetmedin.net/monografía/monog-07hmt)).

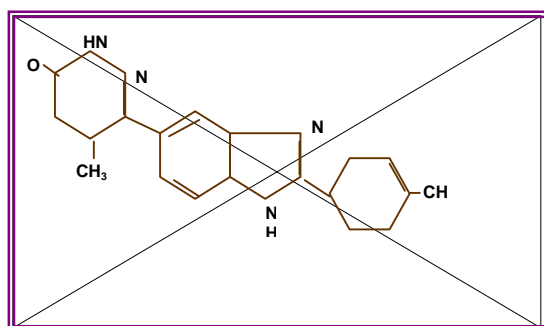


Figura 3. Estructura química del UD-CG 212. Metabolito activo del pimobendan.

### Efectos farmacológicos

Entre los efectos farmacológicos de pimobendan se encuentran, como ya se ha explicado anteriormente, el inotropismo positivo. Además a dosis altas puede producir un incremento sobre el ritmo y la frecuencia cardiaca; sin embargo, en un estudio llevados a cabo acerca del pimobendan se pudo comprobar que éste aumenta la tolerancia al ejercicio, sin que se produzca un incremento del consumo miocárdico de oxígeno, ni efecto arritmogénico.

El pimobendan induce una reducción efectiva tanto de la precarga como de la poscarga, de modo dosis-dependiente. Por tanto, disminuye el volumen sanguíneo que hay en el corazón durante la fase diastólica y se reduce la resistencia que debe vencer la sangre en la fase sistólica. Las investigaciones sobre el grado de vasodilatación en diferentes órganos, en el perro, han revelado disminuciones marcadas de la resistencia vascular de órganos como las glándulas adrenales, estómago, intestino delgado, sistema nervioso central, riñones, piel y músculo estriado esquelético.

Por otro lado, el pimobendan ocasiona una disminución en la presión arterial en perros previamente anestesiados, no así en animales despiertos. Como consecuencia, se producirá un aumento del gasto cardiaco.

Finalmente, otro de los efectos del fármaco es su potente capacidad inhibitoria dosis-dependiente sobre la agregación plaquetaria (efecto antitrombótico), (Ynaraja, E. y Caro, A.; 2001)

### **Reacciones adversas**

La aplicación de este fármaco puede ocasionar una disfunción sistólica como consecuencia de su efecto sensibilizador al calcio, provocando estados de rigidez del músculo cardiaco, también conocido como efecto lusitrópico positivo.

En diversos estudios se ha demostrado que, en dosis bajas, puede originar hipotensión y, a dosis altas, taquicardia. (Tachika Ohara V. Y., 2004).

### **Aplicaciones terapéuticas**

El pimobendan es eficaz en el tratamiento sintomático de la insuficiencia cardiaca congestiva canina secundaria a una cardiomiopatía por dilatación o por una insuficiencia valvular (regurgitación mitral y/o tricúspide), no así en cardiopatías hipertróficas o en animales con estenosis pulmonar o aórtica.

La mayor ventaja que presenta este fármaco es la sensibilización de las proteínas contráctiles al calcio optimizando la utilización del mismo, sin aumentar el calcio intracelular, pero además no produce arritmias cardiacas y aumenta la supervivencia de vida de los pacientes con ICC. Por último, a diferencia de las catecolaminas

simpaticomiméticas (dopamina y dobutamina) y de otros inhibidores de la fosfodiesterasa (amrinona y milrinona), no aumenta las demandas de consumo de oxígeno por las células musculares cardíacas ([www.vetmedin.net/monografía/monog-07hmt.](http://www.vetmedin.net/monografía/monog-07hmt.))

### **Asociaciones medicamentosas**

- **Diuréticos:** En la ICC debido a los mecanismos neurohumorales del organismo se produce retención de líquidos, dando lugar a edemas y ascitis, por este motivo se deben asociar con el pimobendan.
- **Antiarrítmicos:** El pimobendan no tiene efecto antiarrítmogénico y por eso se puede administrar con cualquier fármaco antiarrítmico.
- **Antagonistas de los canales de calcio y/o betabloqueantes:** Estos fármacos disminuyen la acción de pimobendan, si es necesario se aumentará la dosis dentro del rango recomendado.
- **IECAs** (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina): Se ha demostrado que el pimobendan es más efectivo que los IECAs, y la terapia combinada no proporciona beneficios, ([www.vetmedin.net/monografía/monog-07hmt.](http://www.vetmedin.net/monografía/monog-07hmt.))

Podemos concluir diciendo que el pimobendan que es un fármaco sensibilizador de las proteínas contráctiles al  $\text{Ca}^{2+}$ , al incrementar la afinidad de la troponina C por el  $\text{Ca}^{2+}$  favoreciendo la interacción actina-miosina y consiguiendo una contracción cardíaca más eficaz. Es una alternativa terapéutica prometedora para el tratamiento, en perros, de la ICC por lesiones valvulares y cardiomiopatía dilatada, debido tanto a su doble mecanismo de acción (sensibilizador de calcio e inhibidor de la FDE III), como a su buena tolerancia y ausencia de efectos adversos, a las dosis recomendadas

## BIBLIOGRAFÍA

- **Camiña García, MM.** Fármacos que regulan el tono del músculo liso vascular. En Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Botana LM., MF Landoni, T Martín-Jiménez. McGraw-Hill Interamericana de España. (2002) 221-230
- **Gilabert, J.A. y Artalejo A.R.** Fármacos inodilatadores en medicina veterinaria de pequeños animales. Panorama Actual del Medicamento. (2003) 27 :316 – 324
- **Luis Fuentes, V.** Presente y futuro del uso de inotropos vasodilatadores en el tratamiento de la cardiomiopatía dilatada. Simposium sobrecardiomiopatías adquiridas en el perro. Uso de inodilatadores en los animales de compañía. Madrid, 24-25 de marzo (2001 a)
- **Luis Fuentes, V.** Nuevas perspectivas en el manejo de la insuficiencia cardiaca congestiva. ¿Qué novedades hay? Simposium sobrecardiomiopatías adquiridas en el perro. Uso de inodilatadores en los animales de compañía. Madrid, 24-25 de marzo(2001 b)
- **Navarro-López, F.** Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas. Rev Esp Cardiol (2004); 57: 22 - 32
- **Pastelín, G.** Fármacos con efecto inotrópico positivo. En Farmacología básica y clínica. Madrid 17ª ed. Lorenzo, P. y Moreno, A. (2005) 363-376
- **Serna, F. (2006).** [www.fac.org.ar/edicion/inscac/15inotrp](http://www.fac.org.ar/edicion/inscac/15inotrp)
- **Tachika Ohara V. Y.** Agentes sensibilizadores al calcio: lo nuevo en terapia cardiovascular para perros y gatos AMMVEPE. (2004)15(1): 21-24.
- **Tamargo, J y Delpón, J.** Farmacología de la insuficiencia cardiaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos. En Farmacología humana. Flórez, J, Armijo, JA y Mediavilla, A. Barcelona. 4ª ed. Masson-Salvat. (2003) 255-279
- **Ynaraja, E. y Caro, A.** Pimobendan. Usos clínicos indicaciones, contraindicaciones y utilidad en cardiología canina. Simposium sobrecardiomiopatías adquiridas en el perro. Uso de inodilatadores en los animales de compañía. Madrid, 24-25 de marzo(2001)
- [www.vetmedin.net/monografía/monog-07hmt](http://www.vetmedin.net/monografía/monog-07hmt).