
Expertos Invitados

● TRATAMIENTO EN LA DIABETES TIPO 1. ENFOQUES PARA LA ADMINISTRACION DE INSULINA Y LA HIPOGLUCEMIA



Autor:
Zachary T. Bloomgarden
Columnista Experto de SIIC

Institucion:
Mount Sinai Medical Center, Nueva York, EE.UU

Administración de insulina

A menudo los médicos no prestan la suficiente atención a la utilización de una técnica adecuada para la inyección de insulina. Se sabe que el sitio de inyección es una variable importante. La insulina regular aplicada en el abdomen produce disminución en los niveles de glucosa en forma más rápida y de mayor magnitud que la administrada en el muslo.² Los dispositivos prellenados de insulina (lapiceras) permiten la medición apropiada de incrementos de una unidad y son particularmente útiles para la administración de pequeñas cantidades de insulina;³ sin embargo, deben ser usados correctamente. La variabilidad intrasujeto de la insulina NPH es alta cuando se aplica sin la resuspensión que se logra al inclinar de arriba hacia abajo la jeringa o la lapicera unas 10 a 20 veces.

Esto es particularmente cierto con el uso de lapiceras, porque la resuspensión de la insulina NPH con estos dispositivos toma mayor tiempo. La NPH inyectada sin resuspensión disminuye con la aguja en posición hacia arriba, mientras que la inyección con la aguja hacia abajo, reduce la cantidad de glucosa requerida para mantener la euglucemia para una dosis dada. Además, la inyección con la aguja hacia arriba disminuye en 37% y la aguja hacia abajo aumenta en 59% los efectos biológicos de la NPH observados cuando es administrada completamente mezclada.

⁴ La técnica de inyección de insulina es un problema entre los usuarios de lapiceras, con 38% de los pacientes que resuspenden de modo inadecuado la insulina o remueven la aguja demasiado pronto, aunque esto no se asoció con una diferencia significativa en la HbA1c (hemoglobina glucosilada) o en los requerimientos de dosis de insulina.⁵ Cuando se compararon las técnicas de inyección a 90° y 40-60° dentro un pliegue sobreelevado de piel y a 90° y 40-60° en forma directa, por medio de la ecografía para rastrear las inyecciones de aire ambiental con agujas de 12 mm de longitud, se observó que 16% fueron intramusculares. La técnica óptima con una aguja de 6 mm es a 90° dentro de un pliegue elevado de piel ya que logra 98% de inyecciones subcutáneas, mientras que con una aguja de 12 mm esto se consigue con el 94% de las dosis administradas en un ángulo de 40-60° dentro de un pliegue elevado de piel.⁶

Terapia con bomba de insulina

La administración de insulina puede resultar dolorosa, inconveniente, inadecuada y en muchos aspectos no exitosa. Así, en la década del 70 se introdujo la infusión de insulina subcutánea continua con el objetivo de disminuir la necesidad de inyecciones múltiples y crear un perfil basal de insulina flexible para lograr y mantener un estricto control glucémico. Los ensayos clínicos que compararon la bomba de insulina con una técnica óptima de aplicación de múltiples inyecciones de insulina diarias, evidenciaron que con la primera se obtuvieron mejoras en media de los niveles de la glucemia de 20-60 mg/dl y

en la HbA1c de 0.5-1%.^{7,8} La variabilidad glucémica parece disminuir con este enfoque, de modo que pueden anticiparse parámetros glucémicos más reproducibles; no se ha demostrado menor frecuencia de hipoglucemia.⁹ Las bombas de insulina se han vuelto más pequeñas y los equipos de infusión más fáciles de utilizar, lo que permite mayor comodidad. Sin embargo, es fundamental controlar de cerca a los pacientes que eligen este tratamiento, ya que se asocia con probabilidad aumentada de aparición de cetoacidosis en comparación con la administración convencional de insulina, y riesgo aumentado de infección en el sitio de infusión.

Terapia con bombas implantables

Otra estrategia terapéutica es el uso de bombas implantadas con liberación de insulina peritoneal y sensores de glucosa, también implantables, que funcionan como un páncreas artificial. A comienzos de la década del 80, se diseñó una bomba de velocidad variable implantable quirúrgicamente para liberar pulsos de microlitros de insulina en forma reproducible y adecuada. Fue necesario asegurarse de que la insulina durase semanas a meses y evitar la posibilidad de que se liberase en exceso; para ello se recurrió a su almacenamiento en un reservorio a presión negativa. El procedimiento de implantación es sencillo y la bomba es encerrada en una cápsula fibrosa gruesa con escasa reacción inflamatoria por el uso de un catéter peritoneal que raramente causa inflamación o se obstruye. Actualmente la bomba y el sistema telemétrico funcionan bien. Entre 1986 y 1990 se colocaron estas bombas en 18 individuos con diabetes tipo 1.¹⁰ El trabajo inicial fue continuado por el MiniMed, un sistema con batería cuya esperanza de vida es 3 años, telemetría mejorada y modificaciones de diseño. Se implantaron más de 600 de estos dispositivos, con 10% a 15% de bloqueos de catéteres anuales, lesión cutánea infrecuente, dolor ocasional en el sitio de colocación y ausencia de reacciones adversas graves o sobreliberación de insulina. Un ensayo controlado que comparó el dispositivo con las inyecciones diarias múltiples de insulina en 121 individuos con diabetes tipo 2¹¹ evidenció en la glucemia un desvío estándar de 30 mg/dl con el primero *versus* 40 mg/dl con las segundas (sugierentes de menor variabilidad glucémica) y se confirmó hipoglucemia en 2 *versus* 6 episodios por paciente por año, respectivamente. Hubo disminución en la ganancia de peso y evidencias de mejoría en la calidad de vida. Desde 1990 hasta 1994 se implantaron más de 100 bombas anuales, pero en 1994 se hizo común la subliberación de insulina. Se encontró que un cambio en la manufactura de la insulina Hoechst usada en las bombas llevó a su agregación. Esto fue subsanado con preparaciones de insulina con ADN (ácido desoxirribonucleico) recombinante que pueden durar de 4 a 6 meses. En el grupo de estudio internacional sobre este dispositivo innovador en la liberación de insulina, participaron 31 centros (22 de los cuales se localizan en Europa) con 1 381 bombas implantadas en 737 pacientes en el año 2000, aunque sólo estuvieron activos en 340 individuos a la fecha. El año pasado se introdujo un nuevo modelo que fue remitido a la FDA (*Food and Drugs Administration*). La bomba tiene una batería con expectativa de vida de 8 años y un controlador externo mucho más pequeño, que utiliza un programa similar al de los dispositivos de insulina externos. El implante en sí mismo es 10% más pequeño, ya que el tamaño del reservorio (que contiene 400 U de insulina) limita las dimensiones de la bomba. La terapia con bombas de insulina aún no ofrece beneficios claros en la población pediátrica, aunque puede representar beneficios en el paciente con dificultades para controlar la hipoglucemia.

Hipoglucemia

Estudios recientes aclararon las dificultades que plantea la hipoglucemia en las personas con diabetes tipo 1. La hipoglucemia grave es un problema frecuente en los niños preadolescentes con diabetes tipo 1 y ocurre a una tasa de 40 episodios por 100 pacientes por año; se asocia con menor edad, niveles más bajos de HbA1c y menor duración de la diabetes. Con respecto a los episodios hipoglucémicos, el 73% ocurre en pacientes con un episodio grave previo, el 64% durante el sueño y el 14% provoca deficiencias neurológicas transitorias. Son más comunes en primavera y verano y se relacionan más a menudo con menor ingesta alimentaria. No suelen estar precedidos por síntomas premonitorios reconocibles.¹² En un análisis de los perfiles glucémicos en 2 659 niños con diabetes tipo 1 durante la última noche de hospitalización, el 5% y el 1% presentaron niveles de glucosa por debajo de 50 mg/dl y 40 mg/dl a la medianoche y a las 3 de la madrugada, respectivamente. Las 2 lecturas se correlacionaron entre sí y con la glucosa en ayunas. Sólo el 0.4% de los pacientes mostraron el fenómeno de Somogyi de glucosa en ayunas por encima de 200 mg/dl con un nivel nocturno por debajo de 40

mg/dl. Sin embargo, el fenómeno de Dawn de glucosa nocturna normal y valores en ayunas > 200 mg/dl estuvo presente en el 10% de los individuos.¹³ Puede haber diferencias raciales en el riesgo de hipoglucemia, con prevalencia incrementada entre los afroamericanos con diabetes, que parecen requerir niveles más bajos de glucemia para los incrementos que suceden con la actividad nerviosa simpática muscular, la hormona de crecimiento y la norepinefrina.¹⁴

Los riñones tendrían un papel importante ya que los diabéticos tipo 1 muestran menores respuestas a la hipoglucemia del glucagon, norepinefrina y epinefrina y fallas en aumentar la producción renal de glucosa, contrario a lo que ocurre en los controles, quienes evidencian incrementos compensatorios en la producción renal y total de glucosa de mayor magnitud.¹⁵ El uso de un bocado nocturno, un enfoque que respeta los horarios para evitar la hipoglucemia nocturna, es efectivo en las personas con diabetes tipo 1. Los niveles de glucemia al momento de acostarse que exceden los 180 mg/dl se asocian en forma infrecuente con hipoglucemia, pero con valores más bajos, la utilización de un aperitivo que contenga carbohidratos o proteínas disminuye en forma efectiva la probabilidad de tales episodios.¹⁶ Si se comparan los efectos de la intoxicación alcohólica leve, la hipoglucemia leve o la combinación de ambos, esta última empeora en forma marcada el rendimiento cognitivo y la puntuación de síntomas totales en los pacientes con diabetes tipo 1.¹⁷ Es más, la administración de dosis bajas de etanol retrasa la recuperación de la hipoglucemia, al reducir la producción de glucosa, demorar la respuesta de la epinefrina y predisponer a una hipoglucemia más severa.¹⁸ Hay mayor declinación en la función cognitiva en los diabéticos tipo 1 durante los decrementos rápidos en la glucemia versus los lentos, los cuales se observan principalmente en aquellos los individuos conscientes, mientras que los inconscientes están parcialmente protegidos contra este fenómeno.¹⁹ Cuando se compararon la insulina humana regular con la aspartato insulina administrada en forma preprandial por 16 semanas en los individuos con diabetes tipo 1, hubo incidencia global similar de hipoglucemia pero merma en los episodios nocturnos severos con la segunda.²⁰ Hay una asociación entre el intervalo QTc prolongado en el electrocardiograma y la hipoglucemia nocturna espontánea, debido en parte a los niveles bajos de potasio y elevados de epinefrina.²¹ El período de sueño puede predisponer especialmente a la hipoglucemia, como en individuos no diabéticos estudiados durante la hipoglucemia inducida por insulina durante el comienzo del sueño y en el mismo momento de la noche mientras se mantuvieron despiertos, que evidenciaron un nivel más bajo de glucosa requerido para el inicio de la respuesta contrarregulatoria. Esto explicaría el riesgo aumentado de hipoglucemia severa durante el sueño en los pacientes diabéticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bloomgarden ZT. Treatment Issues in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 230-236
2. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects *Diabetes Care* 1993; 16: 1592- 1597.
3. Lteif AN, Schwenk WF. Accuracy of pen injectors versus insulin syringes in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22: 137-140, 1999
4. Lepore et al. 285-PP(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]: 1-A649)
5. Sarui et al. 105-OR(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]: 1-A649)
6. Solvig et al. (531-P(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]: 1-A649)
7. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 1 -6
8. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin Pump Therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care*, April 1, 2003; 26(4): 1079 - 1087.
9. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres -Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care*, 23: 1232- 1235, 2000

10. Saudek CD, Selam JL, Pitt HA, Waxman K, Rubio M, Jeandidier N, Turner D, Fischell RE, Charles MA: A preliminary trial of the programmable implantable medication system for insulin delivery. *N Engl J Med* 321: 574-579, 1989
 11. Saudek CD, Duckworth WC, GiobbieHurder A, Henderson WG, Henry RR, Kelley DE, Edelman SV, Zieve FJ, Adler RA, Anderson JW, Anderson RJ, Hamilton BP, Donner TW, Kirkman MS, Morgan NA: Implantable insulin pump vs. multiple-dose insulin for non-insulindependent diabetes mellitus: a randomized clinical trial. Department of Veterans Affairs Implantable Insulin Pump Study Group. *JAMA* 276:1322-1327, 1996
 12. Gatcomb and Boland (551-P(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]:1-A649))
 13. Holl et al. (272-OR(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]:1-A649))
 14. Davis et al. (218-OR(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]:1-A649))
 15. Cersosimo et al. (219-OR(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]:1-A649))
 16. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJH, Yale J-F. Impact of Bedtime Snack Composition on Prevention of Nocturnal Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes Undergoing Intensive Insulin Management Using Lispro Insulin Before Meals A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care* 26:9-15, 2003
 17. .Cheyne et al. (544-P(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]:1-A649))
 18. Sood et al. (561-P(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]:1-A649))
 19. Fanelli et al. (546-P(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]:1-A649))
 20. Heller et al. (552-P(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]:1-A649))
 21. Ford-Adams et al. (548-P(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]:1-A649))
 22. Kern et al. (556-P(Abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Diabetes Association, *Diabetes* 50 [Suppl. 2]:1-A
-

Na⁺ / K⁺ + ATPase: ESTRUCTURA, MODULAÇÃO E ENVOLVIMENTO EM PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS



Autor:
Luis Eduardo Menezes Quintas, MSc, PhD
Columnista Experto de SIIC

Institución:
Departamento de Farmacologia Básica e Clínica. Instituto de Ciências Biomédicas. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brasil., Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Introdução

Uma das principais características das células é a capacidade de manter seu meio interno com concentrações relativamente estáveis de íons que estão presentes no ambiente extracelular.

Esta propriedade advém da existência de certos tipos de transportadores protéicos (transportadores ativos primários) que, situados na membrana plasmática e utilizando-se da energia potencial contida em ligações intramoleculares de alta energia, conseguem carrear espécies iônicas contra seus gradientes eletroquímicos e conservar tais distribuições assimétricas. Os principais geradores deste gradiente transmembranar são as ATPases do tipo P, responsáveis pelo transporte específico de determinados cátions, dentre eles o Na⁺ e o K⁺, de fundamental importância para a fisiologia celular.

A primeira demonstração da existência de uma enzima que hidrolisasse ATP e fosse estimulada por Na⁺ e K⁺ surgiu na metade da década de 1950 por Jens C. Skou⁸⁴ em crustáceos. Na época, ainda não era conhecido o mecanismo causador das diferenças de concentração observadas para esses íons (Na⁺ mais concentrado fora da célula e o inverso para o K⁺). Skou, portanto, descreveu de forma elegante que a recém-descoberta Na⁺/K⁺-ATPase e a enigmática "bomba" de Na⁺ seriam a mesma entidade. Em virtude deste achado pioneiro e de sua longa trajetória na pesquisa dos mecanismos de transporte iônico, Skou foi agraciado com o Prêmio Nobel em 1997.

As conseqüências fisiológicas desse transporte são, direta ou indiretamente, muito relevantes para o desempenho e viabilidade celular. Assim, é possível a manutenção do equilíbrio osmótico celular, a preservação do potencial de repouso de diversos tipos celulares e das propriedades elétricas de células excitáveis. Ademais, influencia o transporte de outros íons e moléculas acoplados ao gradiente de Na⁺ (e.g. contratransporte de Ca²⁺ e H⁺, cotransporte de ânions como Cl⁻, PO₄³⁻, SO₄²⁻), substratos

(e.g. cotransporte de aminoácidos neutros e glicose), e cotransporte de neurotransmissores. Outras funções mais restritas contudo importantes também são mediadas pela enzima, como a remoção do excesso de K⁺ extracelular por células musculares e gliais no sentido de evitar distúrbios na excitabilidade celular.^{89,94}

Estrutura: subunidades

A Na⁺/K⁺-ATPase é um oligômero composto por duas proteínas principais (subunidades α e β), e um polipeptídeo, denominado subunidade γ (em torno de 6 kDa, 58 aminoácidos), identificado em preparações purificadas e associado à Na⁺/K⁺-ATPase na relação estequiométrica de 1:1 com a subunidade α .^{46,66} Embora conservada filogeneticamente, sua expressão não parece ser necessária para a atividade Na⁺/K⁺-ATPase,²⁴ mas seu papel fisiológico e função no complexo enzimático ainda não foram definidos.

A subunidade α , também conhecida como subunidade catalítica ou funcional, é uma proteína integral de membrana com provavelmente 10 domínios transmembranares (politépica; massa molecular de 112 kDa) e que foi seqüenciada para vários mamíferos, como o rato⁸⁰ e o homem.³² Contém os sítios de ligação para cátions (Na⁺, K⁺) ATP (complexo Mg²⁺-ATP), fosforilação e glicosídios cardíacos, uma classe de esteróides que atuam como inibidores específicos da enzima (por exemplo, a ouabaina). Esta

subunidade tem propriedade ionoforética, com oclusão e translocação de ions.²³ O sítio de fosforilação e de ligação de nucleotídeos são altamente homólogas àquelas presentes em outras ATPases do tipo P transportadoras de diversos cátions (Cd^{2+} , K^+ , H^+ , Ca^{2+}).⁴⁶ Ambas as terminações da proteína, amino e carboxi, estão voltadas para a região intracelular. Algumas espécies animais apresentam Na^+/K^+ -ATPases resistentes à ação dos glicosídeos cardíacos, desde invertebrados - hidra,¹⁵ anêmona-do-mar,⁸⁶ camarão marinho,⁶¹ esquistossoma mansoni,⁸⁵ borboleta monarca²⁸ - a vertebrados como certos anfíbios do gênero *Bufo*⁴⁹ e determinados roedores.^{39,50} Esse perfil está relacionado aos aminoácidos da porção N-terminal, especificamente entre os segmentos transmembranares H1 e H2. Por exemplo, a mudança de dois aminoácidos de uma subunidade α sensível (carneiro) por aminoácidos carregados conferem resistência à ouabaína.⁶² A presença de formas resistentes e sensíveis aos glicosídeos cardíacos em organismos mais primitivos indica que a divergência dos genes que codificam a Na^+/K^+ -ATPase ocorreu precocemente durante o processo de evolução.⁹⁰ A subunidade β , por vezes referida como subunidade regulatória, é uma proteína menor, bitópica do tipo II com maior parte localizada no meio extracelular,⁵⁶ e sua massa (35-55 kDa) depende da quantidade de N- glicosilações, possíveis em três locais diferentes. Já seqüenciada para o rato⁸¹ e o homem,³¹ sua homologia é extremamente alta entre mamíferos (cerca de 95%), decrescendo quando comparada com espécies de outras classes (cerca de 60%).⁴⁶ Ao contrário da subunidade γ , ela é essencial para a atividade Na^+/K^+ -ATPásica, sendo co-responsável pela modulação das afinidades enzimáticas ao Na^+ e ao K^+ .^{9,12} A redução química das ligações dissulfeto impede a atividade ATPásica.⁴⁷ A despeito dos esforços atualmente empregados no sentido de investigar com maior profundidade as subunidades γ e, principalmente, β e suas isoformas, grande parte do conhecimento acerca da Na^+/K^+ -ATPase está concentrada na subunidade α , por suas próprias características acima destacadas. Portanto, a subunidade α será descrita com mais detalhes a seguir, em detrimento das outras subunidades. Ademais, esta subunidade foi a única considerada neste estudo, reforçando a falta de relevância em pormenorizar as particularidades de β e γ .

Estrutura e localização: isoformas da subunidade α

Antes mesmo das modernas técnicas de biologia molecular possibilitarem a identificação e seqüenciamento das isoformas (três, até aquele momento) da subunidade α da Na^+/K^+ -ATPase de rato realizada por Shull et al.,⁸⁰ já existiam evidências da multiplicidade de formas da enzima através da inibição gerada pela ouabaína. Marks & Seeds³⁹ utilizando o cérebro de camundongo e Noël & Godfraind⁵⁰ com coração de rato, por exemplo, haviam observado que concentrações crescentes de ouabaína originavam curvas de inibição da atividade Na^+/K^+ -ATPásica apresentando dois componentes, um de alta e outro de baixa afinidade ao inibidor, ao contrário do que ocorre com o rim. Estudos farmacológicos sobre o modo de ação dos glicosídeos cardíacos estabeleceram dois diferentes sítios de ligação em ventrículos cardíacos de rato, de alta e de baixa afinidade: os sítios de alta afinidade seriam responsáveis por efeitos terapêuticos enquanto que os sítios de baixa afinidade provocariam os efeitos tóxicos.⁵⁰ Indicações sobre a possível correlação entre esses dois componentes e formas estruturalmente distintas da Na^+/K^+ -ATPase surgiram primeiro no camarão marinho⁶¹ e depois no cérebro de rato.

⁸⁸ Neste, foram detectadas duas formas moleculares da subunidade α através de eletroforese em gel de poliácridamida com SDS (SDS- PAGE), que apresentavam diferença de mobilidade eletroforética μ , sendo α (forma renal - também encontrada no cérebro - e de maior μ) e α^+ (forma cerebral e de menor μ), e de afinidade à ouabaína (a isoforma α^+ exibia afinidade 100-1000 vezes maior).⁸⁸ Além disso, a isoforma α é mais sensível à tripsina e mais resistente à piritiamina (derivado da vitamina B) e à N-etilmaleimida.^{40,88} Entretanto, somente em 1986, Shull et al.⁸⁰ (ver acima) foram capazes de clonar as isoformas da subunidade α de ratos, denominadas α_1 , α_2 e α_3 , codificadas por genes variados. Posteriormente, tornou-se indubitável que α_1 correspondia a α conferida por Sweadner, e α_2 e α_3 eram de fato α^+ . Atualmente é reconhecida a existência de uma quarta isoforma, α_4 , identificada originariamente por Shamraj e Lingrel⁷⁸ e com alguns aspectos funcionais já revelados em especial pela utilização de sistemas de transfecção (células de inseto Sf-9 ou de mamíferos NIH 3T3), como sua alta afinidade aos glicosídeos cardíacos, semelhante às isoformas α_2 e α_3 .^{11,97} A distribuição dessas isoformas é complexa, onde por vezes, em um mesmo órgão, células distintas comportam diferentes padrões de expressão. A localização subcelular também

pode ser peculiar, com a expressão de uma única isoforma, ou mais isoformas, em locais delimitados da membrana plasmática.

A isoforma α_1 é encontrada em todas as células de mamíferos, sendo chamada de "dona de casa", enquanto que as isoformas α_2 , α_3 e α_4 possuem uma distribuição mais limitada,^{10,78,82} e por isso acredita-se que essas últimas sejam as responsáveis pela adaptação celular permitindo à célula modificações no grau de expressão dependo das exigências do meio. A isoforma α_2 é expressa em maior abundância no miocárdio, cérebro (glia), pâncreas adiposo e músculo esquelético e liso,^{51,52,78,82} sendo igualmente detectada em cartilagem.⁴⁸ A isoforma α_3 é exclusiva de neurônios e outros tecidos nervosos como glândula pineal e retina,^{14,43,44,83} e no coração do rato neonato, no qual seu nível decai ao longo do desenvolvimento, localizando-se preferencialmente no tecido condutor.^{2,37,98} (Esta localização parece depender não somente da espécie como talvez também da raça do animal, já que no ser humano⁹⁵ e no rato Wistar Kyoto (WKY)⁶⁵ uma maior proporção de isoforma α_3 foi descrita o que poderia indicar uma localização muscular desta isoforma.) Entretanto, pequenas quantidades foram encontradas em cartilagem⁴⁸ e endotélio.⁴² Nos testículos está situada α_4 , mais especificamente na parte medial da cauda do espermatozóide.⁹⁷ A despeito de não ter sido bem aceita quando na sua descoberta, a versão truncada da isoforma α_1 ($\alpha_1 T$), obtida através de variações do processo de transcrição, parece ser uma forma constitucional do músculo liso vascular do cão⁴⁵ e no ducto deferente de cobaia.²⁷ Sua expressão, até então, figura -se espécie - e órgão-específica. Uma das dificuldades de admissão desta isoforma é que o corte alternativo do ARNm o qual é submetida resulta em uma proteína quase 50% menor que a original (66 kDa), sendo idêntica a α_1 até o resíduo Gly⁵⁵⁴ seguida por 27 aminoácidos que formam a região C-terminal, enquanto que α_1 full-length estende-se por mais 469 aminoácidos. Ainda assim, suas propriedades básicas como atividade ATPásica e transporte iônico foram evidenciadas.¹

Importância fisiológica e regulação

Qual a real relevância de diferentes isoformas terem sido geradas durante a evolução? Esta intrigante questão ainda permanece pouco compreensível, sobretudo devido a relativamente recente descoberta de tais isoformas e a possibilidade de novas existirem. Ademais, a plausível interação entre isoformas da subunidade α e de β (três até o momento) compreende uma intrincada complexidade funcional das isoenzimas formadas. No entanto, algumas respostas vêm sendo gradativamente fornecidas à medida que as pesquisas avançam na caracterização das propriedades enzimáticas das isoenzimas.

A baixa afinidade aparente ao Na^+ e ao K^+ da isoforma α_3 , por exemplo, parece ser uma adaptação evolutiva à demanda fisiológica de células excitáveis. Em neurônios, ela funcionaria de forma significativa após a despolarização e gênese de potenciais de ação, quando os gradientes de concentração estariam alterados, enquanto α_1 e/ou α_2 estariam atuando em níveis máximos. Portanto, α_3 agiria como "bomba de reserva" na restauração do potencial de repouso. Sua alta afinidade pelo ATP, outrossim, contribuiria para utilização de pequenas quantidades do nucleotídeo, que estaria sendo consumido por intensa atividade neuronal. Esse mesmo raciocínio parece válido para condrócitos, que recuperar-se-iam de flutuações dos níveis iônicos (mormente Na^+) causadas por ação mecânica em articulações.⁹² Por outro lado, α_2 estaria associada a captação de K^+ do meio extracelular. Após séries de potenciais de ação, o aumento da concentração deste íon no líquido intersticial seria anulado pela rápida interceptação de α_2 de astrócitos e oligodendrócitos, impedindo uma eventual despolarização indesejada.

A importância fisiológica das isoformas pode também ser considerada a partir da forma como elas são ajustadas mediante a condições fisiológicas ou patológicas diversas.

Ontogênese

A regulação ontogênica da Na^+/K^+ -ATPase é bastante estudada no rato.⁴⁶ Em vários tecidos é observado aumento da expressão de isoenzimas em função do desenvolvimento.

Nos rins há duplicação do número de Na^+/K^+ -ATPases, isoforma α_1 , predominantemente até a terceira semana pós-natal, com estreita correlação entre os valores de atividade enzimática, quantidade de α_1 imunoreativa e de ARNm.^{36,58} No sistema nervoso central o período de incremento da densidade Na^+/K^+ -ATPásica é semelhante. Entretanto, o

aumento é manifestamente maior - tanto a atividade Na^+/K^+ -ATPásica⁷⁴ quanto a ligação à [³H]ouabaina⁷³ aumenta cerca de 10 vezes durante essa fase, assim como os níveis protéicos⁷⁴ e de ARNm⁵⁸ das isoenzimas. A isoforma α_3 é a mais abundante no cérebro do feto, enquanto que no adulto as três isoformas são quantitativamente equivalentes.⁹³ Estruturas encefálicas distintas parecem contribuir diferentemente para o aumento da quantidade de isoformas. Assim, por exemplo, isoformas de alta afinidade à ouabaina apresentam maior taxa de aumento no tronco cerebral comparado aos hemisférios cerebrais, em contraste com o que ocorre para α_1 .

³⁶ No músculo esquelético o ARNm de α_1 é predominante no feto, mantendo níveis constantes até a idade adulta. Por outro lado, o ARNm de α_2 , minoritário no feto, aumenta cerca de 10 vezes transformando α_2 na isoforma predominante no adulto.⁵⁸ Um dos casos mais interessantes acontece no ventrículo de ratos. A isoforma α_1 é a de maior expressão no coração em todas as faixas etárias do rato. Há, entretanto, uma mudança no perfil de expressão de α_2 e α_3 cardíacos. No feto e no neonato a expressão da isoforma α_3 é maior que a de α_2 , sendo posteriormente trocado este padrão no tecido adulto.^{1,37} O mesmo padrão é verificado para o ARNm.⁵⁸ A isoforma α_3 , em adultos, somente é encontrada no tecido condutor cardíaco. No adulto, a expressão de isoenzimas de alta afinidade ($\alpha_2 + \alpha_3$) é quase 4 vezes menor que na etapa perinatal.^{1,36}

Agentes endógenos

Várias substâncias produzidas com o papel de controle das funções do organismo, como hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento, etc., também desempenham um papel fundamental na modulação da atividade e expressão diferencial das isoformas da Na^+/K^+ -ATPase.^{18,63} A regulação neste caso envolve processos de curta duração, quando abrange respostas à ingestão salina, estresse ou exercício físico, ou de longa duração, necessários para períodos de crescimento ou reparo celular.¹⁸ Devido a enorme variedade de fatores endógenos existentes, à seguir serão apenas destacadas as ações de um número restrito de substâncias, já que a revisão extensa desse tópico foge ao nosso propósito.

A aldosterona, corticóide secretado pelo córtex adrenal, foi o primeiro hormônio a ser estudado por sua indiscutível ação sobre a Na^+/K^+ -ATPase localizada nas células da região distal do néfron, apesar de suas ações corresponderem também a outros órgão. A atividade Na^+/K^+ -ATPásica de células epiteliais renais tratadas in vitro com esse mineralocorticóide sofre rápida estimulação, normalmente pelo aumento do número de Na^+/K^+ -ATPases ativas * seja pela inserção de enzimas pré-formadas na membrana celular ou ativação de inativas já presentes.^{21,77} O aumento tardio da atividade Na^+/K^+ -ATPásica está relacionado a conhecida interação do esteróide com seu receptor intracelular, migração ao núcleo celular e a estimulação da transcrição genética pelo complexo formado.²⁹ Em geral, a transcrição estimulada é a da isoforma α_1 , contudo, no hipocampo de rato foi revelada exclusivamente a elevação da quantidade de ARNm da isoforma α_3 .¹⁹ Além de seus efeitos notórios sobre a homeostase de carboidratos, a insulina coopera para a diminuição das eventualmente elevadas concentrações de K^+ pós-prandiais, agindo sobre musculatura esquelética, fígado e rins.⁸ A relação direta entre esses mecanismos e a Na^+/K^+ -ATPase é indubitável. A estimulação de trocadores (e.g., Na^+/H^+ e $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$) e canais iônicos (canais de Na^+ dependentes de insulina) confere uma rápida elevação da atividade Na^+/K^+ -ATPásica devido à elevação da concentração de Na^+ intracelular.^{69,72} Em células do túbulo contornado proximal renal de rato, que expressam basicamente a isoforma α_1 , também observou-se aumento da atividade Na^+/K^+ -ATPásica pelo simples aumento da afinidade aparente ao Na^+ .²⁰ No músculo esquelético de anfíbios e mamíferos, por outro lado, há um recrutamento de enzimas de compartimentos intracelulares.^{30,57} O efeito tardio na atividade e expressão das isoformas da Na^+/K^+ -ATPase foi verificado no músculo liso vascular, no qual há aumento da atividade Na^+/K^+ -ATPásica e da fração de ARNm da isoforma α_2 ⁹¹ e em astrócitos, onde há indução seletiva tanto da atividade quanto da tradução da proteína referente a α_1 .⁴¹ O hormônio L-triiodotironina (T3) atua de forma órgão-específica na estimulação da expressão das isoformas da Na^+/K^+ -ATPase, agindo não somente sobre a transcrição, mas também sobre o grau de estabilidade do ARNm de seu transporte até os ribossomos. Assim, no músculo esquelético há indução das isoformas α_2 e β_2 , no rim de α_1 e β_1 , e no coração de α_2 (preferencialmente), α_1 e β_1 - adulto - e α_2 , α_3 e β_1 - neonato.^{6,22,25,59,96} O sistema nervoso central de animais adultos é insensível ao

hormônio, mas durante o período perinatal T_3 influencia tanto enzimas de baixa quanto alta afinidade aos glicosídeos cardíacos.⁷⁵ Outros agentes endógenos são igualmente importantes na organização de padrões de expressão adaptativos. A dopamina reduz a reabsorção tubular de Na^+ no túbulo contornado proximal, ramo ascendente da alça de Henle cortical e tubo coletor, através, em parte, da inibição da Na^+/K^+ -ATPase basolateral.⁷ Esta operação é mediada por uma fosfoproteína dependente de dopamina e AMPc, ou DARPP-32, que é um inibidor endógeno da proteína fosfatase 1 (PP1). A desfosforilação (e ativação) da Na^+/K^+ -ATPase pela PP1 é portanto inviabilizada, permanecendo por mais tempo sob a forma inativa (fosforilada).³ A adrenalina, noradrenalina, vasopressina (ADH) e angiotensina II, ao contrário da dopamina, estimulam a atividade Na^+/K^+ -ATPásica hepática e renal por ação inversa, ou seja, ativação indireta de fosfatase dependente de Ca^{2+} -calmodulina (calcineurina).^{4,38} Fármacos colinomiméticos (e.g. carbacol) promovem aumento da atividade Na^+/K^+ -ATPásica em células lacrimais acinares pela translocação de isoenzimas $\alpha_1\beta_1$ de compartimentos intracelulares para a membrana plasmática.³⁴

Condições patológicas

A adaptação das isoformas da Na^+/K^+ -ATPase também ocorre em diversas patologias. Foi observado que a atividade Na^+/K^+ -ATPásica encontra-se reduzida em vários tecidos do rato diabético, levantando-se a especulação de que algumas complicações da doença poderiam estar relacionadas a este aspecto.³³ A tirotoxicose (doença de Graves), por exemplo, está associada com um aumento do número de bombas de Na^+ no músculo esquelético de rato, assim como uma alta taxa de turnover da enzima.¹⁷ A desnervação muscular pode também acarretar em diminuição da isoforma α_2 .^{64,79} Uma alteração da expressão dessa enzima em patologias cardiovasculares parece ter relevância clínica já que vários trabalhos apontam uma diminuição da Na^+/K^+ -ATPase, específica para determinada isoforma ou não, em pacientes acometidos de insuficiência cardíaca.^{13,76} A diminuição da densidade de bombas de Na^+ no músculo esquelético e cardíaco foi reportada em pacientes cardiomiopatas com insuficiência cardíaca congestiva.⁵⁵ No caso do modelo experimental de cardiomiopatia dilatada induzida por taquicardia supraventricular em suínos, foi observado que a atividade e a densidade da Na^+/K^+ -ATPase encontram-se diminuídas. Ao visualizar sua distribuição na membrana sarcoplasmática, foi verificado que, em relação ao controle, as Na^+/K^+ -ATPase localizam-se de maneira microfocal e pouco uniforme e a resposta contrátil aos digitálicos é menor.⁸⁷ O mesmo foi observado em hamsters geneticamente propensos à cardiomiopatia⁵³ e em pacientes com cardiomiopatia dilatada.⁵⁴ Tais alterações poderiam também ter consequências terapêuticas, já que poderiam explicar, pelo menos em parte, a redução da sensibilidade desses pacientes ao tratamento com digitálicos.⁷⁶ Na hipertensão arterial, geralmente acompanhada de hipertrofia cardíaca, observa-se também uma alteração da expressão da Na^+/K^+ -ATPase tanto no homem quanto no rato. Assim, uma diminuição seletiva da isoforma α_2 foi demonstrada em vários modelos de sobrecarga pressórica em ratos.^{16,26,71} Entretanto, ainda não está claro o quanto tal decréscimo constitui uma resposta imediata ao estímulo hipertensivo ou é decorrente da hipertrofia cardíaca que geralmente acompanha o aumento de carga como consequência de uma resposta mais tardia e menos específica (ativação do "programa gênico fetal"), ou mesmo possa estar associada a características próprias de determinada espécie ou linhagem animal. Para ilustrar este último caso é oportuno ressaltar que no SHR, modelo de rato geneticamente hipertenso também muito empregado para estudar o fenômeno de hipertrofia cardíaca, esta última aparece antes da hipertensão (estágio pré-hipertensivo), sugerindo que a hipertrofia cardíaca não é consequência inteiramente da sobrecarga hemodinâmica.⁵ Os dados disponíveis no momento sugerem que há uma diminuição seletiva da isoforma α_2 da Na^+/K^+ -ATPase no coração de ratos hipertensos. Existem indícios de que tal alteração estaria diretamente ligada a elevada sobrecarga e não uma consequência do fenômeno hipertrófico em si. Esta hipótese baseia-se em observações do modelo de hipertensão induzida por angiotensina II, que não acarreta hipertrofia miocárdica,²⁶ dos SHR tratados com diidropiridinas, cuja diminuição da pressão arterial impede a depleção de α_2 cardíaca³⁵ e de ratos transgênicos que expressam a isoforma α_2 humana da Na^+/K^+ -ATPase, em que há uma diminuição coordenada a medida que a pressão arterial aumenta por meio de infusão de angiotensina II.⁷⁰ Todavia, é pouco provável que a hipertrofia não influencie no padrão de expressão das isoformas.

Considerações finais

Todos esses dados sobre a Na⁺/K⁺-ATPase e muitos outros que foram suprimidos nesse trabalho servem para melhor compreensão do papel da Na⁺/K⁺-ATPase no organismo de mamíferos, em particular do homem, e para a possibilidade de concepção de novos fármacos que possam ter especificidade por alguma dessas isoformas. Os glicosídeos cardíacos, empregados na terapia desde 1785 para o tratamento da insuficiência cardíaca e de arritmias supra-ventriculares, são substâncias que não apresentam seletividade e, talvez por esse motivo, possuem baixo índice terapêutico, e apesar disso continuam sendo usados e tiveram sua eficácia clínica comprovada definitivamente em recentes estudos multicêntricos.⁶⁰ O desenvolvimento de novos inibidores da Na⁺/K⁺-ATPase ainda suscita o interesse não só de acadêmicos como também da indústria farmacêutica. Assim, a procura por fármacos inotrópicos ideais torna-se uma necessidade se formos avaliar os inúmeros casos de insuficiência cardíaca nos países desenvolvidos e a limitação dos fármacos atualmente utilizados. Neste contexto, parece interessante dispor de fármacos que permitam uma diferenciação entre as isoformas da Na⁺/K⁺-ATPase e possam contribuir para traçar um perfil entre estrutura e diferenças de afinidade entre as isoformas,^{67,68} o que caracteriza muito bem a necessidade de se estudar profundamente o envolvimento das diferentes isoformas desta enzima nos processos fisiopatológicos. A mais recente isoforma descoberta, α_4 , pode ser um promissor alvo molecular de ação de inibidores específicos. Sabe-se que o bloqueio da atividade enzimática no espermatozóide leva a imobilidade do mesmo, podendo-se cogitar o desenvolvimento de uma nova classe de contraceptivos maculinos.

BIBLIOGRAFIA

- Allen JC, Zhao X, Odeunmi T, Jemelka S, Medford RM, Pressley TA & Mercer RW: (1998) β 1T can support Na⁺/K⁺-ATPase: Na⁺ pump functions in expression systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 834:457-458.
- Alves CMA, Silva C.L.M., Moura G.M. & Noël F. (1995) Decrease in the ratio of high- to low-affinity isozymes of (Na⁺+K⁺)-ATPase during the development of rat cardiac ventricles. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 28:363-367.
- Aperia A., Holtback U., Syren M.-L., Svensson L.-B., Fryckstedt J. & Greengard P. (1994) Activation/deactivation of renal Na,K-ATPase: a final common pathway for regulation of natriuresis. *FASEB J.*, 8:436-439.
- Aperia A., Ibarra F., Svensson L.B., Klee C. & Greengard P. (1992) Calcineurin mediates β -adrenergic stimulation of Na⁺,K⁺-ATPase activity in renal tubule cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89:7394-7397.
- Arai M., Matsui H. & Periasamy M. (1994) Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res*, 74:555-564.
- Azuma, K.K., Hensley, C.B., Tang, M.-J. & McDonough, A. (1993) Thyroid hormone specifically regulates skeletal muscle Na⁺-K⁺-ATPase α 2- and α 1-isoforms. *Am. J. Physiol.*, 265:C680-C687.
- Bertorello, A.M. & Katz, A.I. (1993) Short-term regulation of renal Na-K-ATPase activity: physiological relevance and cellular mechanisms. *Am. J. Physiol.*, 265:F743- F755.
- Bia, M.J. & DeFronzo, R.A. (1981) Extrarenal potassium homeostasis. *Am. J. Physiol.*, 240:F257-F268.
- Blanco, G., Koster, J.C., Sanchez, G. & Mercer, R.W. (1995) Kinetic properties of the β 1 and β 2 isozymes of the Na,K-ATPase. *Biochemistry*, 34:319-325.
- Blanco, G. & Mercer, R.W. (1998) Isozymes of the Na-K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. *Am J Physiol*, 275:F633-F650.
- Blanco, G., Sanchez, G., Melton, R.J., Tourtellotte, W.G. & Mercer.W. (2000) The β 4 isoform of the Na,K -ATPase is expressed in the germ cells of the testes. *J. Histochem. Cytochem.*, 48:1023-1032.
- Blanco, G., Sanchez, G. & Mercer, R.W. (1995) Comparison of the enzymatic properties of the Na,K-ATPase β 1 and β 2 isozymes. *Biochemistry*, 34:9897-9903.
- Bundgaard, H. & Kjeldsen, K. (1996) Human myocardial Na,K-ATPase concentration in heart failure. *Mol. Cell. Biochem.*, 163/164:277-283.
- Cameron, R., Klein, L., Shyjan, A.W., Rakic, P. & Levenson, R. (1994) Neurons and astroglia express distinct subsets of Na,K-ATPase β and α subunits. *Mol. Brain Res.*, 21:333-343.
- Canfield, V.A., Xu, K.-Y., D'aquila, T., Shyjan, A.W. & Levenson, R. (1992) Molecular cloning and characterization of Na,K-ATPase from *Hydra vulgaris*: implications for enzyme evolution and ouabain sensitivity. *New Biol.*, 4:339-348.

16. Charlemagne, D., Orłowski, J., Oliviero, P., Rannou, F., Sainte Beuve, C., Swynghedauw, B. & Lane, L.K. (1994) Alteration of Na,K-ATPase subunit mRNA and protein levels in hypertrophied rat heart. *J. Biol. Chem.*, 269: 1541-1547.
17. Everts, M.E. & Clausen, T. (1988) Effects of thyroid hormone on Na⁺-K⁺ transport in resting and stimulated rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 255: E604-E612.
18. Ewart, H.S. & Klip, A. (1995) Hormonal regulation of the Na⁺-K⁺-ATPase: mechanisms underlying rapid and sustained changes in pump activity. *Am. J. Physiol.*, 269: C295-C311.
19. Farman, N., Bonvalet, J.-P. & Seckl, J.R. (1994) Aldosterone selectively increases Na⁺-K⁺-ATPase α -subunit mRNA expression in rat hippocampus. *Am. J. Physiol.*, 266: C423-C428.
20. Feraille, E., Carranza, M.L., Rousset, M. & Favre, H. (1994) Insulin enhances sodium sensitivity of Na-K-ATPase in isolated rat proximal convoluted tubule. *Am. J. Physiol.*, 267: F55-F62.
21. Fujii, Y., Takemoto, F. & Katz, A.I. (1990) Early effects of aldosterone on Na-K pump in rat cortical collecting tubules. *Am. J. Physiol.*, 259: F40-F45.
22. Gick, G.G., Melikian, J. & Ismail-Beigi, F. (1990) Thyroidal enhancement of rat myocardial Na,K-ATPase: preferential expression of α 2 activity and mRNA abundance. *J. Memb. Biol.*, 115: 273-282.
23. Glynn, I.M. (1993) All hands to the sodium pump. *J. Physiol.*, 462: 1-30.
24. Hardwicke, P.M. & Freytag, J.W. (1981) A proteolipid associated with Na,K-ATPase is not essential for ATPase activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 102: 250-257.
25. Hensley, C.B., Azuma, K.K., Tang, M.-J. & McDonough, A.A. (1992) Thyroid hormone induction of rat myocardial Na⁺-K⁺-ATPase: α 1-, α 2-, and α 1-mRNA and α -protein levels at steady state. *Am. J. Physiol.*, 262: C484-C492.
26. Herrera, V.L.M., Chobanian, A.V. & Ruiz-Opazo, N. (1988) Isoform-specific modulation of Na⁺,K⁺-ATPase α -subunit gene expression in hypertension. *Science*, 241: 221-223.
27. Hershman, K.M., Taylor, D.A. & Fleming, W.W. (1993) Adaptive supersensitivity in the guinea pig vas deferens is associated with a reduction in the abundance of the α 2 subunit isoform of Na⁺/K⁺-ATPase. *Mol. Pharmacol.*, 43: 833-837.
28. Holzinger, F., Frick, C. & Wink, M. (1992) Molecular basis for the insensitivity of the Monarch (*Danaus plexippus*) to cardiac glycosides. *FEBS Lett.*, 314: 477-480.
29. Horisberger, J. & Rossier, B.C. (1992) Aldosterone regulation of gene transcription leading to control of ion transport. *Hypertension*, 19: 221-227.
30. Hundal, H.S., Marette, A., Mitsumoto, Y., Ramlal, T., Blostein, R. & Klip, A. (1992) Insulin induces translocation of the α 2 and α 1 subunits of the Na⁺/K⁺-ATPase from intracellular compartments to the plasma membrane in mammalian skeletal muscle. *J. Biol. Chem.*, 267: 5040-5043.
31. Kawakami, K., Nojima, H., Ohta, T. & Nagano, K. (1986) Molecular cloning and sequence analysis of human Na⁺,K⁺-ATPase α -subunit. *Nucleic Acids Res.*, 14: 2833-2844.
32. Kawakami, K., Ohta, T., Nojima, H. & Nagano, K. (1986) Primary structure of the α -subunit of human Na,K-ATPase from cDNA sequence. *J. Biochem.*, 100: 389-397.
33. Kowluru, R., Bitensky, M.W., Kowluru, A., Dembo, M., Keaton, P.A. & Buican, T. (1989) Reversible sodium pump defect and swelling in the diabetic rat erythrocyte: effects on filtrability and implications for microangiopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86: 3327-3333.
34. Lambert, R.W., Maves, C.A. & Mircheff, A.K. (1993) Carbachol-induced increase of Na⁺/H⁺ antiport and recruitment of Na⁺,K⁺-ATPase in rabbit lacrimal acini. *Curr. Eye Res.*, 12: 539-551.
35. Liu, X. & Songu-Mize, E. (1997) Alterations in α subunit expression of cardiac Na⁺,K⁺-ATPase in spontaneously hypertensive rats: effect of antihypertensive therapy. *Eur. J. Pharmacol.*, 327: 151-156.
36. Lopez, L.B., Quintas, L.E.M. & Noël, F. (2002) Influence of development on Na⁺/K⁺-ATPase expression: isoform- and tissue-dependency. *Comp. Biochem. Physiol. A*, 131: 323-333.
37. Luchesi, P.A. & Sweadner, K.J. (1991) Postnatal changes in Na⁺,K⁺-ATPase isoform expression in rat cardiac ventricle. Conservation of biphasic ouabain affinity. *J. Biol. Chem.*, 266: 9327-9331.
38. Lynch, C.J., Wilson, P.B., Blackmore, P.F. & Exton, J.H. (1986) The hormone-sensitive hepatic Na⁺-pump. Evidence for regulation by diacylglycerol and tumor promoters. *J. Biol. Chem.*, 261: 14551-14556.
39. Marks, M.J. & Seeds, N.W. (1978) Ouabain-ATPase interaction in brain cells maintained as reaggregates or surface cultures. *Life Sci.*, 23: 2745-2755.

40. Matsuda, T., Iwata, H. & Cooper, J.R. (1984) Specific inactivation of α -(+) molecular form of $(Na^{++}K^{+})$ -ATPase by pyriithiamin. *J. Biol. Chem.*, 259:3858-3863.
41. Matsuda, T., Murata, Y., Kawamura, N., Hayashi, M., Tamada, K., Takuma, K., Maeda, S. & Baba, A. (1993) Selective induction of α 1 isoform of $(Na-K)$ -ATPase by insulin/insulin-like growth factor-1 in cultured rat astrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.*, 307: 175-182.
42. Mayol, V., Dignat-George, F., Gerbi, A., Martin-Vasallo, P., Lesaule, G., Sampol, J. & Maixent, J.M. (1998) Evidence that human endothelial cells express different isoforms of Na,K -ATPase. *J. Hypertens.*, 16: 145-150.
43. McGrail, K.M. & SWEADNER, K.J. (1989) Complex expression patterns for Na^{+},K^{+} -ATPase isoforms in retina and optic nerve. *Eur. J. Neurosci.*, 2: 170-176.
44. McGrail, K.M., PHILLIPS, J.M. & SWEADNER, K.J. (1991) Immunofluorescent localization of three Na,K -ATPase isozymes in the rat centralnervous system: both neurons and glia can express more than one Na,K -ATPase. *J. Neurosci.*, 11:381-391.
45. Medford, R.M., Hyman, R., Ahmad, M., Allen, J.C., Pressley, T.A., Allen, P.D. & Nadal-Ginard, B. (1991) Vascular smooth muscle expresses a truncated Na^{+},K^{+} -ATPase α -1 s ubunit isoform. *J. Biol. Chem.*, 266:18308-18312.
46. Mercer, R.W. (1993) Structure of the Na,K -ATPase. *Int. Rev. Cytol.*, 137C:139-168.
47. Miller, R.P. & Farley, R.A. (1990) α -Subunit of (Na^{+},K^{+}) -ATPase contains three disulfide bonds. *Biochemistry*, 29: 1524-1532.
48. Mobasher, A., Mobasher, R., Francis, M.J., Trujillo, E., Alvarez De La Rosa, D. & Martin-Vasallo, P. (1998) Ion transport in chondrocytes: membrane transporters involved in intracellular homeostasis and the regulation of cell volume, free $[Ca^{2+}]$ and pH. *Histol. Histopathol.*, 13:893-910.
49. Morris, J.F., Ismail-Beigi, F., Butler, V.P. Jr., Gati, I. & Lichtstein, D. (1997) Ouabain-sensitive Na^{+},K^{+} -ATPase activity in toad brain. *Comp. Biochem. Physiol. A*, 118:599-606.
50. Noël, F. & Godfraind, T. (1984) Heterogeneity of ouabain specific binding sites and $(Na^{++}K^{+})$ -ATPase inhibition in microsomes from rat heart. *Biochem. Pharmacol.*, 33:47- 53.
51. Noël, F., Quintas, L.E.M., Caricati-Neto, A., Lafayette, S.S.L. & Jurkiewicz, A. (1997) Characterization of an isoform of Na^{+}/K^{+} -ATPase with high affinity for $[3H]$ ouabain in the rat vas deferens. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 834: 115-118.
52. Noël, F., Quintas, L.E.M., Freitas, E., Caricati-Neto, A., Lafayette, S.S.L., Wanderley, A.G. & Jurkiewicz, A. (1998) Quantitative analysis of the high-affinity binding sites for $[3H]$ ouabain in the rat vas deferens and their immunological identification as the α 2 isoform of Na^{+}/K^{+} -ATPase. *Biochem. Pharmacol.*, 55:1531-1535.
53. N*Rgaard, A., Baandrup, U., Larsen, J.S. & Kjeldsen, K. (1987) Heart NaK -ATPase activity in cardiomyopathic hamsters as estimated from 3-O-MFPase activity in crude homogenates. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 19:589-594.
54. N*Rgaard, A., Bagger, J.P., Bjerregaard, P., Baandrup, U., Kjeldsen, K. & Thomsen, P.E.B. (1988) Relation of left ventricular function and Na^{+}/K^{+} -pump concentration in suspected dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 61:1312-1315.
55. N*Rgaard, A., Bjerregaard, P., Baandrup, U., Kjeldsen, K., Reske-Nielsen, E. & Thomsen, P.E.B. (1990) The concentration of the Na^{+}/K^{+} -pump in skeletal and heart muscle in congestive heart failure. *Int. J. Cardiol.*, 26: 185-190.
56. Ohta, T., Yoshida, M., Hirano, K. & Kawamura, M. (1986) Structure of extra- membranous domain of the α -subunit of (Na,K) -ATPase revealed by the sequences of its tryptic peptides. *FEBS Lett.*, 204:297-301.
57. Omatsu-Kanbe, M. & Kitasato, H. (1990) Insulin stimulates the translocation of Na^{+}/K^{+} -dependent ATPase molecules from intracellular stores to the plasma membrane in frog skeletal muscle. *Biochem. J.*, 272:727-733.
58. Orłowski, J. & Lingrel, J.B. (1988) Tissue-specific and developmental regulation of rat Na^{+},K^{+} -ATPase catalytic α isoform and α subunit mRNAs. *J. Biol. Chem.*, 263:10436- 10442.
59. orłowski, j. & lingrel, j.b. (1990) Thyroid and glucocorticoid hormones regulate the expression of multiple Na,K -ATPase genes in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.*, 265:3462-3470.
60. Packer, M. (1993) The development of positive inotropic agents for chronic heart failure: how have we gone astray? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 22 (suppl. A):119A-126A.
61. Peterson, G.L., Ewing, R.D., Hootman, S.R. & Conte, F.P. (1978) Large scale partial purification and molecular and kinetic properties of the $(Na^{+} + K^{+})$ -activated adenosine triphosphatase from *Artemia salina* Nauplii. *J. Biol. Chem.*, 253: 4762-4770.

62. Price, E.M. & Lingrel, J.B. (1988) Structure-function relationship in the Na,K - ATPase α subunit: site-directed mutagenesis of glutamine-111 to arginine and asparagine-122 to aspartic acid generates a ouabain-resistant enzyme. *Biochemistry*, 27: 8400-8408.
63. Quintas, L.E.M. (1996) Na⁺,K⁺-ATPase e dimorfismo sexual no rato. Tese de Mestrado em Farmacologia * Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 49 p.
64. Quintas, L.E.M., Caricati-Neto, A., Lafayette, S.S.L., Jurkiewicz, A., Noël, F. (2000) Down-regulation of Na⁺/K⁺-ATPase α 2 isoform in denervated rat vas deferens. *Biochem. Pharmacol.*, 60, 741-747.
65. Quintas, L.E.M., Noël, F., Godfraind, T. & Wibo, M. (1998) Cardiac glycosides receptors (Na,K-ATPase α subunit isoforms) in hearts of Wistar-Kyoto normotensive and stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 358 (suppl.1):R273.
66. Reeves, A.S., Collins, J.H. & Schwartz, A. (1980) Isolation and characterization of (Na,K)-ATPase proteolipid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 95:1591-1598.
67. Repke, K.R., Megges, R. & Weiland, J. (1997) Differentiation between various types of inotropes through discovery of differences in their ability to detect isoforms of Na⁺/K⁽⁺⁾-ATPase. *J. Enzyme Inhib.*, 12:53-58.
68. Repke, K.R., Sweadner, K.J., Weiland, J., Megges, R. & Schon, R. (1996) In search of ideal inotropic steroids: recent progress. *Prog. Drug Res.*, 47:9-52.
69. Rosic, N.K., Standaert, M.L. & Pollet, R.J. (1985) The mechanism of insulin stimulation of (Na,K)-ATPase transport activity in muscle. *J. Biol. Chem.*, 260:6206-6212.
70. Ruiz-Opazo, N., Xiang, X.H. & Herrera, V.L.M. (1997) Pressure-overload deinduction of human α 2 Na,K-ATPase gene expression in transgenic rats. *Hypertension* 29:606-612.
71. Sahin-Erdemli, I., Medford, R.M. & Songu-Mize, E. (1995) Regulation of Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase α -subunit isoforms in rat tissues during hypertension. *Eur. J. Pharmacol.*, 292:163-171.
72. Sargeant, R.J., Liu, Z. & Klip, A. (1995) Action of insulin on Na⁺-K⁺-ATPase and the Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter in 3T3-L1 adipocytes. *Am. J. Physiol.*, 269:C217-C225.
73. Schmidt, T.A., Larsen, J.S. & Kjeldsen, K. (1992) Quantification of rat cerebral cortex Na⁺,K⁺-ATPase: effect of age and potassium depletion. *J. Neurochem.*, 59:2094-2104.
74. SCHMITT, C.A. & Mcdonough, A.A. (1986) Developmental and thyroid hormone regulation of two molecular forms of Na⁺-K⁺-ATPase in brain. *J. Biol. Chem.* 261:10439-10444.
75. Schmitt, C.A. & Mcdonough, A.A. (1988) Thyroid hormone regulates α and α 2 isoforms of Na,K-ATPase during development in neonatal rat brain. *J. Biol. Chem.*, 263:17643-17649.
76. Schwinger, R.H., Wang, J., Frank, K., Muller-Ehmsen, J., Brixius, K., Mcdonough, A.A. & Erdmann, E. (1999) Reduced sodium pump α 1, α 3, and α 2-isoform protein levels and Na⁺,K⁺-ATPase activity but unchanged Na⁺-Ca²⁺ exchanger protein levels in human heart failure. *Circulation*, 99:2105-2112.
77. Shahedi, M., Laborde, K., Bussières, L. & Sachs, C. (1993) Acute and early effects of aldosterone on Na-K-ATPase activity in Madin-Darby canine kidney epithelial cells. *Am. J. Physiol.*, 264:F1021-1026.
78. Shamraj, O.I. & Lingrel, J.B. (1994) A putative fourth Na⁺,K⁺-ATPase α -subunit gene is expressed in testis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 91: 12952-12956.
79. Sharabani-Yosef, O., Bak, A., Langzam, L., Lui, Z., Nir, U., Braiman, L., Sweadner, K.J. & Sampson, S.R. (1999) Rat skeletal muscle in culture expresses the α 1 but not the α 2 protein subunit isoform of the Na⁺/K⁺ pump. *J. Cell. Physiol.*, 180:236-244.
80. Shull, G.E., Greeb, J. & Lingrel, J.B. (1986) Molecular cloning of three distinct forms of the Na⁺,K⁺-ATPase α subunit from rat brain. *Biochemistry*, 25:8125-8132.
81. Shull, G.E., Lane, L.K. & Lingrel, J.B. (1986) Amino-acid sequence of the α -subunit of the (Na⁺+K⁺)ATPase deduced from cDNA. *Nature*, 321:429-431
82. Shyjan, A.W. & Levenson, R. (1989) Antisera specific for the α 1, α 2, α 3 and α subunits of the Na,K-ATPase: differential expression of α and α subunit in the rat tissue membranes. *Biochemistry*, 28:4531-4535.
83. Shyjan, A.W., Cena, V., Klein, D.C. & Levenson, R. (1990) Differential expression and enzymatic properties of the Na,K-ATPase α 3 isoenzyme in rat pineal glands. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87:1178-1182.
84. Skou, J.C. (1957) The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim. Biophys. Acta*, 23:394-401.

85. Souto-Pardon, R. & Noël, F. (1994) Heterogeneity of ouabain binding sites in *Schistosoma mansoni*: first evidence for the presence of two (Na⁺,K⁺)-ATPase isoforms in platyhelminths. *Biochem. Pharmacol.*, 47: 331-336.
 86. Specht, S.C., Lopez-Rosado, R., Santos-Berrios, C. & Figueroa-Nieves, R. (1995) An ouabain-sensitive Na⁺,K⁺-ATPase in tentacles of the sea anemone *Stichodactyla helianthus*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 110B:555-563.
 87. Spinale, F.G., Clayton, C., Tanaka, R., Fulbright, B.M., Mukherjee, R., Schulte, B.A., Crawford, F.A. & Zile, M.R. (1992) Myocardial Na⁺,K⁺-ATPase in tachycardia-induced cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 24: 277-294.
 88. Sweadner, K.J. (1979) Two molecular forms of (Na⁺+K⁺)-stimulated ATPase in rat brain: separation and difference in affinity for strophanthidin. *J. Biol. Chem.*, 254:6060- 6067.
 89. Sweadner, K.J. (1989) Isozymes of the Na⁺/K⁺-ATPase. *Biochim. Biophys. Acta*, 988: 185-220.
 90. Takeyasu, K., Lemas, V. & Fambrough, D.M. (1990) Stability of Na⁺,K⁺-ATPase α -subunit isoforms in evolution. *Am. J. Physiol.*, 259:C619-C630.
 91. Tilupattur, P.R., Ram, J.L., Standley, P.R. & Sowers, J.R. (1993) Regulation of Na,K-ATPase gene expression by insulin in vascular smooth muscle cells. *Am. J. Hypertens.*, 6:626-629.
 92. Trujillo, E., Alvarez De La Rosa, D., Mobasheri, A., Avila, J., Gonzalez, T. & Martin-Vasallo, P. (1999) Sodium transport systems in human chondrocytes. I. Morphological and functional expression of the Na⁺,K⁺-ATPase α and β subunit isoforms in healthy and arthritic chondrocytes. *Histol. Histopathol.*, 14: 1011-1022.
 93. Urayama, O., Shutt, H. & Sweadner, K.J. (1989) Identification of three isozyme proteins of the catalytic subunit of the Na⁺,K⁺-ATPase in rat brain. *J. Biol. Chem.*, 264:8271 - 8280.
 94. Vasilets, L.A. & Schwarz, W. (1993) Structure-function relationships of cation binding in the Na⁺/K⁺-ATPase. *Biochim. Biophys. Acta*, 1154: 201-222.
 95. Wang, J., Schwinger, R.H., Frank, K., Muller-Ehmsen, J., Martin-Vasallo, P., Pressley, T.A., Xiang, A., Erdmann, E. & McDonough, A.A. (1996) Regional expression of sodium pump subunits isoforms and Na⁺-Ca⁺⁺ exchanger in the human heart. *J. Clin. Invest.*, 98: 1650-1658.
 96. Wibo, M., Kolar, F., Zheng, L. & Godfraind, T. (1995) Influence of thyroidal status on postnatal maturation of calcium channels, β -adrenoceptors and cation transport ATPases in rat ventricular tissue. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 27: 1731-1743.
 97. Woo, A.L., James, P.F., Lingrel, J.B. (2000) Sperm motility is dependent on a unique isoform of the Na,K-ATPase. *J. Biol. Chem.*, 275: 20693-20699.
 98. Zahler, R., Brines, M., Kashgarian, M., Benz, E.J. JR & Gilmore-Hebert, M. (1992) The cardiac conduction system in the rat expresses the α 2 and α 3 isoforms of the Na⁺,K⁺-ATPase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89: 99-103
-

EFECTOS DEL ENALAPRIL EN PACIENTES CON COR PULMONALE CRÓNICO

Autor:

Juan Ignacio Pérez Calvo
Columnista Experto de SIIC

Institución:

Servicio de Medicina Interna B, Hospital Clínico Universitario "Lozano Bielso". Departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Zaragoza, España

Introducción

En la década de los '90 se hizo patente la importancia del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la prevención de complicaciones cardiovasculares, especialmente en la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva. En este último caso, la introducción de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) lograron reducir no sólo la morbilidad sino también la mortalidad de los pacientes.¹ El cor pulmonale crónico (CPC) se caracteriza por una combinación de hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho (VD), secundarias a hipertensión pulmonar (HTP) ocasionada por trastornos parenquimatosos o circulatorios pulmonares de larga evolución y etiología variada.² El hecho fisiopatológico común a todas las formas de CPC es la hipoxia, que induce vasoconstricción e hipertensión pulmonares y finalmente hipertrofia e insuficiencia ventricular derechas.^{2,3} La angiotensina II, por su acción vasoconstrictora y promotora del crecimiento y división celular, es un elemento clave en el desarrollo y mantenimiento de la hipertrofia y fibrosis cardíaca.⁴ Además, la hipoxia crónica provoca un incremento de la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) sérica.⁵ La administración de captopril solo⁶ o asociado a oxigenoterapia⁷ es capaz de reducir la presión arterial pulmonar en enfermos con EPOC así como la hipertrofia vascular y del ventrículo derecho en ratas hipóxicas.⁸ A pesar de la importancia del sistema RAA en la fisiopatología vascular y de algunas similitudes entre el fallo cardíaco del ventrículo izquierdo (VI) y el derecho (VD), no existen estudios en el ámbito clínico, a medio o largo plazo, que analicen el papel de los IECA en el CPC. Con ese ánimo se diseñó y realizó el estudio al cual se refiere el presente artículo.⁹

Diseño del estudio

El estudio tuvo carácter multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para comprobar el efecto de la administración a largo plazo (6 meses) de enalapril sobre la tolerancia al esfuerzo y la función ventricular derecha en pacientes con CPC.

Se incluyeron 28 pacientes con cor pulmonale crónico. El diagnóstico de CPC se formuló en todos los casos sobre la base de criterios clínicos o ecocardiográficos de fallo o hipertrofia del ventrículo derecho (VD). Los criterios concretos de inclusión/exclusión pueden consultarse en la publicación original.⁸ Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento por escrito, tras ser informados. El protocolo fue aprobado por el comité de ensayos clínicos del Hospital Clínico Universitario. Se administró a cada paciente enalapril o placebo según un protocolo de aleatorización. Las dosis del fármaco a estudio se suministraron comenzando a dosis bajas (2.5 mg de sustancia activa o el placebo equivalente), con aumento gradual cada semana hasta alcanzar la dosis objetivo de 20 mg, si no se presentaban problemas de tolerancia. Se dejó libremente a criterio médico el resto de la medicación.

Se realizó seguimiento a 1, 3 y 6 meses de alcanzada la dosis máxima de fármaco mediante examen analítico (hematimetría y bioquímica completas) de sangre y orina, radiografía de tórax y ECG. Previamente a la administración del fármaco, y al finalizar las 24 semanas de seguimiento, se efectuó en cada paciente ecocardiografía transtorácica bidimensional, ventriculografía isotópica basal y estimulada con dobutamina, estudio de función respiratoria (FEV1, FVC, FEV1/FVC y gasometría arterial respirando aire ambiente) y valoración de la capacidad de esfuerzo mediante el test de 6 minutos caminando.

Estudio estadístico

Los parámetros basales y de seguimiento se analizaron con el empleo de sus medias y desviaciones típicas. Los valores promedio de los parámetros relativos a la capacidad de realizar ejercicio y de función ventricular sistólica derecha, al final del periodo de seguimiento, y los cambios entre los basales y los finales, en el grupo placebo y en el de tratamiento activo se compararon mediante pruebas no paramétricas y la t de Student. El análisis estadístico se realizó con el programa StatView 4.02 (Abacus Concept Inc). La asignación aleatoria (1:1) de los pacientes se realizó automáticamente

Resultados

Pacientes. Se evaluaron un total de 60 pacientes, de los que finalmente se incluyeron 28 (24 varones y 4 mujeres; edad media de 68.11 ± 7.78 ; rango 51-79) (tabla 1). Dos pacientes varones fallecieron sin completar el estudio; uno por isquemia aguda de extremidades inferiores (del grupo enalapril) y el otro por sepsis secundaria a infección por *Pseudomonas aeruginosa* de una fístula cutáneo-pleural (del grupo placebo).

TABLA 1. Datos demográficos.

	Placebo	Enalapril
n	13	13
Edad	70 ± 6.5	66.23 ± 8.7
Varones	11	11
Mujeres	2	2
Dosis (mg)	20	16.15 ± 5.06 *

(*) $p < 0.05$

Los valores se expresan en media \pm desviación típica

Clase funcional. De los pacientes que finalizaron el estudio, 20 estaban en clase funcional II y 6 en clase III (NYHA), en situación basal. La distribución de pacientes fue uniforme en ambos grupos.

La *dosis de fármaco* administrado fue de 16.15 mg en el grupo de enalapril y de 20 mg en el placebo (tabla 1).

Efectos adversos. Ningún paciente tuvo que abandonar el tratamiento con el fármaco (enalapril o placebo) a consecuencia de efectos adversos graves. El efecto más frecuentemente observado fue la disminución de las cifras de TA en el grupo tratado, aunque fue bien tolerado y ningún paciente precisó reajuste en las dosis. No se observaron casos de tos, ni reacciones cutáneas o edema angioneurótico en el grupo de tratamiento activo.

No hubo cambios en la exploración funcional respiratoria (tabla 2).

TABLA 2. Parámetros de función respiratoria y capacidad de esfuerzo.

	Placebo (basal)	Placebo (final)	Enalapril (basal)	Enalapril (final)
Pa O2	66.86 (9.93)	64.23 (10.41)	68.73 (13.12)	65.88 (8.02)
Pa CO2	46.20 (5.93)	48.96 (6.73)	44.08 (5.79)	45.04 (5.37)
FEV1/FVC	59.08 (16.86)	55.51 (19.15)	54.52 (11.74)	51.50 (13.09)
Sat O2 (test de los 6 minutos caminando)	90.69 (5.48)	92.90 (3.78)	91.92 (3.63)	92.66 (3.62)
Distancia en m (test de los 6 minutos caminando)	409 (123.44)	428.40 (89.16)	369.83 (62.77)	402.96 (67.69)

No hay diferencias significativas
 Todos los valores expresan en media (± desviación típica)

Los cambios ecocardiográficos se reflejan en la tabla 3. Muestran una tendencia a la disminución del espesor de la pared del VD y un incremento de la fracción de eyección del VD (FEVD).

Cambios en la ventriculografía isotópica basal. La FEVD al inicio en el grupo placebo fue de 41.8% y de 41.7% en el grupo enalapril. Al final del período de tratamiento fue de 39% y 44.43%, respectivamente (figura 1).

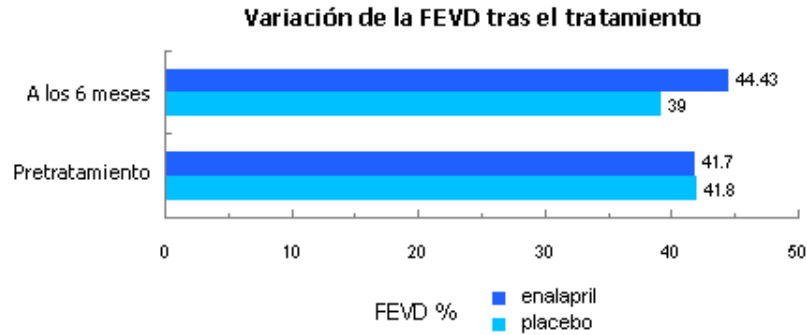


Figura 1. Variación de la FEVD tras 6 meses de tratamiento.

La fracción de eyección del VI (FEVI) del grupo placebo al inicio fue de 57.38%, mientras que la del grupo enalapril fue de 58.44%. Al finalizar el estudio fueron respectivamente del 57.2% y 61.60% (tabla 3).

TABLA 3. **Parámetros de función cardíaca.**

	Placebo (basal)	Placebo (final)	Enalapril (basal)	Enalapril (final)
Diámetro TDVD (cm)	3.63 (0.67)	3.62 (0.71)	3.76 (0.65)	3.66 (0.47)
Espesor pared VD (mm)	8.13 (1.50)	7.82 (1.60)	7.86 (2.00)	7.36 (1.47)
PASP (mm Hg)	45.22 (6.39)	46.11 (9.10)	41.00 (5.29)	41.75 (7.27)
FEVD (%)	41.81 (8.22)	39.04 (10.48)	41.76 (7.93)	44.43 (7.80)
FEVI (%)	57.38 (10.58)	57.20 (9.54)	58.44 (6.12)	61.60 (7.019)

No existen diferencias significativas.
 Todos los valores expresan en media (\pm desviación típica)

Al final del estudio, la FEVD disminuyó en el grupo placebo un 7.09%, mientras que en el grupo enalapril se produjo un incremento del 6.4%. La diferencia fue del 13.5% a favor del grupo enalapril (figura 2).

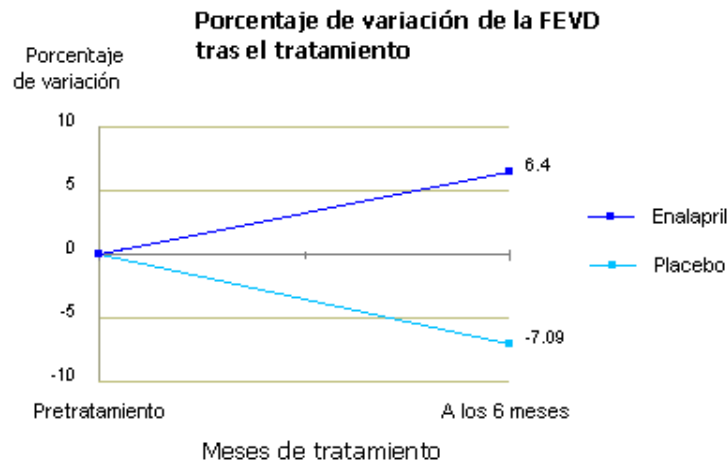


Figura 2. Variación de la FEVD, expresada en porcentaje, al final del tratamiento.

Ninguna de las diferencias alcanzó significación estadística.

Ventriculografía isotópica con dobutamina. Al finalizar el estudio se observó que todos excepto 2 de los pacientes del grupo placebo estaban en fibrilación auricular al final del período de seguimiento de 6 meses, mientras que tan sólo 2 del grupo de tratamiento activo presentaban esta arritmia. Puesto que esta arritmia era contraindicación para la administración de dobutamina, no pudieron obtenerse datos comparativos.

Cambios en el test de "seis minutos caminando" (tabla 2 y figura 3). Demuestran una mejor tolerancia al esfuerzo en ambos grupos, con tendencia a mejorar más aquellos del grupo enalapril. Las diferencias, sin embargo no alcanzaron significación estadística.

Variación de la capacidad de esfuerzo tras el tratamiento
(expresado en variación de porcentaje)

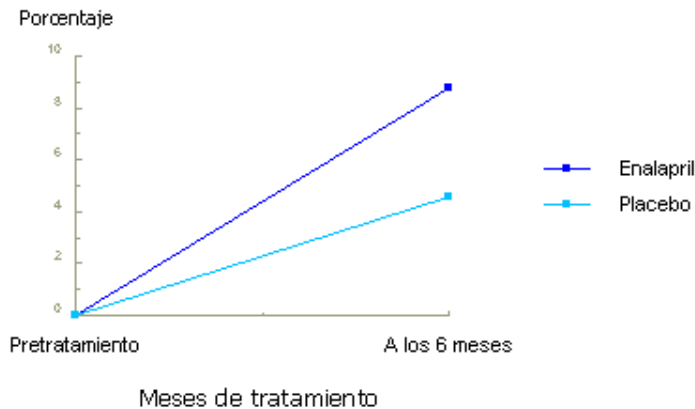


Figura 3. Variación de la capacidad de esfuerzo, expresada en porcentaje, al final del tratamiento.

Comentario

Son varios los hipotéticos mecanismos de acción de los IECA en el CPC. En experimentos a corto plazo, la administración de captopril provoca una caída en la PAP o las resistencias pulmonares en pacientes con EPOC,^{10,11} así como en las HTP de origen hemodinámico (estenosis mitral),¹² autoinmune,¹³ o idiopática.¹⁴ Pero también hay otros mecanismos sistémicos, pues son capaces de incrementar la natriuresis y consiguientemente disminuir la precarga VD^{15,16} así como de reducir la masa ventricular derecha,¹⁷ independientemente de cambios hemodinámicos. De hecho, se ha comprobado que la masa del VI de sujetos hipertensos puede reducirse tanto con antagonistas del calcio como con IECA, mientras la del VD sólo se reduce empleando estos últimos al tiempo que incluso aumenta en los tratados con antagonistas del calcio,¹⁸ efecto que podría estar mediado por acción de las quininas sobre el VD.¹⁹ En este estudio no hemos encontrado diferencias significativas en los parámetros de función respiratoria, renal, espesor de la pared del VI o VD0 y valores de PAP entre los dos grupos, ni dentro de cada grupo entre el principio y final de un periodo de 6 meses de tratamiento. Sin embargo, existe una variación de la FEVD, con una diferencia al final del estudio de un 13% a favor de grupo tratado, respecto del placebo, aunque tal diferencia no resulta estadísticamente significativa.

Lo interesante de estos resultados es que mientras que hay una mejoría global de la FEVD (+6.4%) en el grupo enalapril, en el grupo placebo no sólo no mejora sino que se produce un deterioro al final del estudio de la misma magnitud (-7.09%). Esta diferencia se acompañó además de un incremento en la capacidad de ejercicio de los pacientes tratados, que duplicó la de los sujetos del grupo placebo. Si observamos los datos ecocardiográficos, apreciaremos que esta misma "congruencia" se mantiene. En el grupo enalapril hay disminución (aunque no significativa) del espesor de la pared y del diámetro telediastólico del VD que no se da en el grupo placebo. Sin embargo no hay cambios en la PSAP.

Por otra parte, es importante reseñar la ausencia de efectos secundarios debidos al tratamiento en pacientes hipotéticamente expuestos a la hipotensión y el síncope. Llama la atención que no se registró entre los pacientes con tratamiento activo un aumento en la incidencia de tos.

Aunque las diferencias expuestas no llegan a alcanzar significación estadística, marcan una tendencia congruente hacia la mejoría en el grupo de pacientes tratados con enalapril, expresada por incremento de la capacidad de esfuerzo y sustentada en una mejoría del rendimiento del VD.

La ausencia de significación estadística de los resultados puede obedecer al tamaño muestral, al período de seguimiento, breve para una enfermedad crónica, y al hecho de no haber incluido pacientes con oxigenoterapia domiciliaria para evitar dispersión de los resultados.

En conjunto, la congruencia de los resultados indica que el enalapril asociado al tratamiento convencional del CPC podría contribuir en la prevención el deterioro progresivo de la función sistólica del VD. Estos efectos parecen ejercerse primariamente sobre el músculo cardíaco, ya que no se acompaña de modificaciones en la función respiratoria, gasometría, función renal ni hemodinámica pulmonar.

Siglas: IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. CPC: cor pulmonale crónico. VD: ventrículo derecho. HTTP: hipertensión pulmonar. VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. FEVD: fracción de eyección del VD. PAP: presión arterial pulmonar. PSAP: presión sistólica arterial pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

1. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293- 302.
2. Wiedemann HP, Matthay R. Cor pulmonale. In Braunwald E. Ed. Heart disease. A Textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. WB Saunders, Philadelphia 1997. pp 1604- 1625.
3. Prichard JS. Cor pulmonale. In Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrel DA, eds. Oxford Textbook of Medicine. Oxford, Oxford University Press, 1996; 2.515-2.522.
4. Gibbons GH, Dzau DJ. Mechanisms of disease: The emerging concept of vascular remodeling. *New Engl J Med* 1994; 330: 1431-1438.
5. Molteni A, Zakheim RM, Mullis KB, Mattioli L. The effect of chronic alveolar hypoxia on lung and serum angiotensin I converting enzyme activity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974; 147: 263-265.
6. Bertoli L, Locicero S, Busnardo Y, Rizzato G, Montanary G: Effects of captopril on hemodynamics and blood gases in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. *Respiration* 1986; 49: 251-256.
7. Boschetti E, Tantucci C, Cocchieri M, Nornari G, Grassi V, Sorbini CA. Acute effects of captopril in hypoxic pulmonary hypertension. Comparison with transient oxygen administration. *Respiration* 1985; 48: 296-302.
8. Zakheim RM, Mattioli L, Molteni A, Nullis KB, Martley J. Prevention of pulmonary vascular hypoxia by inhibition of angiotensin I converting enzyme in the rat. *Lab Invest* 1975; 33: 57-61.
9. Pérez-Calvo J, Civeira F, Ferrando J, Martínez-Rodés P, Torralba MA, Prats E, Banzo J. Efectos del enalapril sobre la capacidad de ejercicio y la función ventricular derecha en pacientes con cor pulmonale crónico. *An Med Int* 2000; 17: 527-532.
10. Whitman HH, Goldstein JE, Laragh JH. Hemodynamics effects of captopril in pulmonary hypertension of collagen vascular disease. *Am Heart J* 1982; 104: 834-838.
11. Pison CM, Wolf JE, Levy PA, Dubois F, Brambilla CG, Paramelle B. Effects of captopril combined with oxygen therapy at rest and on exercise in patients with chronic bronchitis and pulmonary hypertension. *Respiration* 1991; 58: 9-14
12. Zmudka K, Dubiel JP, Brzostek, Horzela T. Influence of a single dose of captopril on pulmonary hemodynamics and right ventricular function in mitral stenosis with pulmonary hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 455-459.
13. Sfrikakis PP, Kyriakidis MK, Vergos CG, Vyssoulis GP, Psarros TK, Kyriakidis CA, et al. Cardiopulmonary hemodynamics in systemic sclerosis and response to nifedipine and captopril. *Am J Med* 1991; 90: 541-546.
14. Leier CV, Bambach D, Nelson S, Hermiller JB, Huss P, Magorien RD, et al. Captopril in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1983; 67: 155-161.
15. Oliver RM, Peacock AJ, Fleming JS, Waller DG. Renal and pulmonary effects of angiotensin converting enzyme inhibition in chronic hypoxic lung disease. *Thorax* 1989; 44: 513-515.
16. Eiskjaer H, Bagger JP, Danielsen H, Jensen JD, Jespersen B, Thomsen K, Pedersen EB. Mechanisms of sodium retention in heart failure: relation to the renin-angiotensin- aldosterone system. *Am J Physiol* 1991; 260: F883-889.
17. Natsume T, Kardon MB, Pegram BL, Frohlich ED. Ventricular performance in spontaneously hypertensive rats (SHR) with reduced cardiac mass. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1989; 3: 433-439.

18. Aristizábal D, Messerli FH, Frohlich ED. Disparate structural effects on left and right ventricles by angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73: 483-487.
19. Nolly HL, Damiani MT, Milatello RM, Gonzalez ES, Lama MC. Cardioprotective actions of kinins and converting enzyme inhibitors on right ventricular hypertrophy induced by chronic volume overload. *J Hypertens* 1996; 14 (Suppl 1): S104.

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica,
integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada