



Volumen 13, Número2, Noviembre 2004

## Resúmenes SIIC

### REVISAN EL DIAGNOSTICO Y MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTOLICA

Massachusetts, EE.UU.

Estudio de revisión sobre el diagnóstico, manejo y recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica, con presentación de un caso clínico.

New England Journal of Medicine 351(11):1097-1105, Sep 2004

*Autores:*

Aurigemma G y Gaasch W

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, EE.UU.

*Título original:*

[Diastolic Heart Failure]

*Título en castellano:*

Insuficiencia Cardíaca Diastólica

#### Introducción

Una paciente de 78 años de edad con antecedentes de hipertensión fue admitida en el hospital por insuficiencia cardíaca congestiva. El examen físico reveló presión arterial de 180/90 mm Hg, aumento de la presión venosa yugular, edemas periféricos y rales pulmonares. La radiografía de tórax mostró signos de edema pulmonar y cardiomegalia leve. El ecocardiograma evidenció engrosamiento de la pared ventricular izquierda, cavidad ventricular izquierda de tamaño normal, agrandamiento auricular izquierdo y fracción de eyección ventricular izquierda del 70%. El patrón de llenado ventricular izquierdo por Doppler fue anormal y coincidente con presión de enclavamiento capilar pulmonar elevada. ¿Cómo debería ser tratada esta paciente?

#### El problema clínico

El término "disfunción diastólica" se refiere a una anomalía de la distensibilidad diastólica, del llenado o de la relajación del ventrículo izquierdo, sin tener en cuenta si la fracción de eyección es normal o anormal y si el paciente se encuentra sintomático o asintomático. Por lo tanto, un paciente asintomático con hipertrofia ventricular izquierda hipertensiva y un ecocardiograma que muestre fracción de eyección normal y llenado anormal del ventrículo izquierdo, puede decirse que presenta disfunción diastólica. Si en ese paciente se presenta intolerancia al esfuerzo y disnea, especialmente combinadas con congestión venosa y edema pulmonar, sería adecuado emplear el término "insuficiencia cardíaca diastólica". Los factores que producen retención de líquidos y precipitan la insuficiencia cardíaca manifiesta son similares entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica. Esos factores incluyen hipertensión no controlada, fibrilación auricular, falta de aceptación o interrupción inadecuada de los fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, anemia, insuficiencia renal, empleo de drogas antiinflamatorias no esteroides o tiazolidinedionas, y excesivo consumo de alimentos salados. La función diastólica está determinada por las propiedades elásticas pasivas del ventrículo izquierdo y por el proceso de relajación activa. Las propiedades de elasticidad pasiva anormales generalmente

son provocadas por la combinación de aumento de la masa miocárdica y alteraciones en la red colágena extramiocárdica. Los efectos de la relajación miocárdica activa alterada pueden afectar aun más el ventrículo. Como resultado, la curva de la presión ventricular izquierda en relación con el volumen se desplaza hacia arriba y hacia la izquierda, se reduce la adaptabilidad de la cámara, se altera el tiempo de llenado y se eleva la presión diastólica. En estas circunstancias, un aumento relativamente pequeño del volumen de sangre central o el aumento del tono venoso, de la rigidez arterial o ambos, pueden provocar incrementos sustanciales de las presiones venosas pulmonares y auriculares izquierdas, lo que puede producir edema pulmonar agudo.

### **Estrategias y criterios**

Las normas del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association* sugieren que el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca diastólica se base en el hallazgo de signos y síntomas típicos de insuficiencia cardíaca en un paciente que presente fracción de eyección ventricular izquierda normal y ausencia de anomalías valvulares en el ecocardiograma. Esas normas utilizan el término "insuficiencia cardíaca diastólica" como opuesto al más generalizado "insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal", que incluye patologías tales como la regurgitación mitral aguda grave y otros trastornos circulatorios congestivos. La ecocardiografía tiene un papel diagnóstico fundamental en los pacientes con insuficiencia cardíaca, en parte debido a que el examen físico, el electrocardiograma y la radiografía de tórax no proporcionan información que permita distinguir la insuficiencia cardíaca sistólica de la diastólica. La evaluación ecocardiográfica puede rápidamente descartar diagnósticos como la regurgitación aórtica o mitral o la pericarditis constrictiva, los que se asocian con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y fracción normal de eyección. La ecocardiografía con Doppler, que determina la velocidad del flujo sanguíneo intracardiaco, puede ser de utilidad para la evaluación de la función diastólica. Las imágenes con Doppler, que permiten la medición directa de la velocidad de cambio de la longitud miocárdica, constituyen un índice de relajación ventricular izquierda. La cateterización cardíaca puede confirmar presiones de llenado ventricular izquierdo elevadas, si bien en la práctica este procedimiento se efectúa sólo cuando se sospecha isquemia miocárdica, como por ejemplo cuando la insuficiencia cardíaca es acompañada o precedida por angina, cuando existe evidencia bioquímica de lesión miocárdica, o cuando aparece rápidamente insuficiencia cardíaca en ausencia de hipertensión u otros factores desencadenantes.

### **Manejo**

El tratamiento inicial de los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica se dirige a reducir la presión venosa pulmonar y la congestión, por lo que habitualmente se requieren diuréticos. El edema pulmonar, con signos de congestión venosa sistémica o sin ellos, puede ser tratado con suplementos de oxígeno, morfina, diuréticos parenterales y nitroglicerina. Si se observa hipertensión grave que no responde a esas medidas iniciales, puede ser necesario administrar un agente parenteral como el nitrato de sodio. En pacientes con disfunción diastólica la aparición de fibrilación auricular es rápida, especialmente si es rápida la respuesta ventricular, lo que puede producir edema pulmonar e hipotensión que requiera urgente cardioversión. Si la isquemia miocárdica contribuye a la disfunción diastólica, pueden estar indicadas las técnicas percutáneas o la cirugía de puente arterial coronario. De todas maneras, el aparentemente elevado índice de recurrencia de la insuficiencia cardíaca en pacientes con hipertensión, enfermedad coronaria y fracción normal de eyección aun luego de la cirugía coronaria, sugiere que los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva en esos pacientes no son totalmente debidos a la isquemia. El tratamiento de la hipertensión, incluido el de la hipertensión sistólica aislada, produce notoria disminución en la incidencia de insuficiencia cardíaca.

### **Áreas de incertidumbre**

Se ha cuestionado la capacidad del médico generalista para diagnosticar la insuficiencia cardíaca diastólica. Además, con frecuencia se argumenta que existen explicaciones alternativas para los síntomas de insuficiencia cardíaca en los pacientes con función sistólica conservada. La radiografía de tórax, si bien no se especifica en ninguna de las normas publicadas, es de utilidad para confirmar el diagnóstico de edema pulmonar. Los valores del péptido natriurético cerebral se encuentran aumentados en los pacientes con causas cardíacas de disnea. Sin embargo, los datos disponibles indican que esos valores no se encuentran tan elevados en la insuficiencia cardíaca diastólica, a diferencia de lo que ocurre en la insuficiencia sistólica, si bien se requieren más datos para establecer claramente su participación. Ciertos agentes farmacológicos se han propuesto para

su empleo en pacientes con disfunción diastólica debido a sus efectos biológicos, como eliminación de la taquicardia, la isquemia o la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrosis. De todas maneras se requieren más estudios para demostrar que esos efectos biológicos reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca.

### Normas

La *European Society of Cardiology* recomienda el empleo de betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio para reducir la frecuencia cardíaca; terapia con diuréticos a largo plazo, cuando sea apropiado, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, para tratar la hipertensión e inducir la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. El *American College of Cardiology* enfatiza el control de la presión arterial por debajo de 130/80 mm Hg, el empleo de diuréticos, e l tratamiento de la isquemia y el control de la frecuencia cardíaca para eliminar la taquicardia, sin recomendar agentes específicos para obtener esos objetivos.

### Conclusiones y recomendaciones

En el caso de la paciente descrita al inicio, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica puede realizarse sobre la base de la hipertrofia ventricular y la evidencia clínica de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal, así como por los hallazgos del Doppler, que son coincidentes con disfunción diastólica con elevadas presiones de llenado. El tratamiento inicial debe ser dirigido a reducir el estado congestivo con el empleo de diuréticos. Los objetivos de largo plazo son el control de la congestión y la eliminación o reducción de los factores que confieren predisposición a la disfunción diastólica, tales como la hipertensión, la taquicardia y la isquemia. Los autores recomiendan la restricción de sodio, el empleo de diuréticos y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueante de los receptores del angiotensinógeno para el control de la presión arterial y del volumen sanguíneo. Si no se puede reducir la presión arterial con este régimen, concluyen, o si persiste la taquicardia en reposo, deben administrarse agentes antihipertensivos adicionales que incluyan un betabloqueante.

## Autoevaluación de Lectura

---

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo puede deberse a:

- A. Anormalidad de la distensibilidad diastólica.**
- B. Trastornos del llenado.**
- C. Alteraciones en la relajación.**
- D. Todas las causas anteriores.**

[Respuesta Correcta](#)

## **DESCRIBEN LAS INTERRELACIONES ENTRE OBESIDAD, HIPERTENSION Y NEFROPATIA**

Jackson, EE.UU.

Si bien existen muchas preguntas sin responder acerca de los mecanismos de la hipertensión en personas obesas y la enfermedad renal, la obesidad constituye una de las áreas más importantes para la investigación futura, especialmente en razón de la creciente epidemia mundial.

**Hypertension** 41(Part. 2):625-633, 2003

*Autores:*

Hall J

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Physiology and Biophysics and Center of Excellence in Cardiovascular-Renal Research, The University of Mississippi Medical Center, Jackson, EE.UU.

*Título original:*

[The Kidney, Hypertension, and Obesity]

*Título en castellano:*

Riñón, Hipertensión y Obesidad

### **Antecedentes históricos: el riñón y la hipertensión**

Investigaciones anteriores, señala el autor, habían reconocido que la hipertensión se encuentra estrechamente relacionada con la disfunción renal, si bien no se comprendían totalmente los mecanismos involucrados en esa relación. El papel de la excreción renal de sodio en la regulación de la presión arterial permaneció bastante difuso hasta 1960, en que dos autores en forma independiente articularon con claridad la idea de que la regulación de la presión sanguínea a largo plazo se encuentra totalmente relacionada con la función de excreción renal. Este concepto fue expresado cuantitativamente en un análisis de sistemas que predecía que los riñones actuaban como regulador decisivo de la presión arterial, por "retroalimentación renocorporal de los fluidos". Un componente clave de esa retroalimentación era el efecto de la presión arterial sobre la excreción de sodio, y varios autores demostraron que la natriuresis tensional podía tener lugar sin cambios mayores en el flujo renal o en el índice de filtración glomerular. El papel central de la función excretora renal en la etiología de la hipertensión siguió siendo muy controvertido, debido principalmente a que no se encontraron alteraciones renales evidentes o trastornos en la excreción de sodio en la mayoría de los pacientes hipertensos, y a que no existían pruebas claras de que la presión arterial tuviera efecto a largo plazo sobre la excreción de sodio. La anomalía más fácilmente observable en la hipertensión es el incremento en la resistencia vascular periférica total, lo que lleva a muchos expertos a centrar la investigación sobre las anomalías de la vasoconstricción como causa primaria de la hipertensión. El hecho de que se mantenga un índice normal de excreción de sodio, igual a su ingesta, a pesar de la mayor presión arterial, indica que la natriuresis tensional se modifica en la hipertensión crónica. La respuesta a la pregunta acerca de si los cambios en la natriuresis tensional desempeñan un papel primario en la causa de la hipertensión o tienen lugar sólo en forma secundaria al aumento de la presión arterial, ha sido controvertida y difícil de evaluar experimentalmente.

### **Control de la presión arterial por retroalimentación renocorporal de los fluidos**

Es evidente que a largo plazo existirá equilibrio preciso entre la ingestión y la excreción de agua y electrolitos, y que la hipertensión crónica no puede aparecer hasta que haya desplazamiento de la natriuresis renal tensional hacia mayores presiones sanguíneas. Ante la ausencia de natriuresis tensional alterada, los trastornos que tienden a aumentar la presión arterial, como el incremento de la resistencia vascular periférica, provocarán sólo incremento transitorio de esa presión arterial, debido a que también causarán aumento de la excreción de sodio; en la medida en que ésta exceda su ingestión, el volumen del líquido extracelular continuará disminuyendo hasta que la presión arterial retorne a valores normales. Para que se mantenga el equilibrio del sodio ante el

aumento de la presión arterial debe existir desplazamiento de la natriuresis tensional renal hacia las mayores presiones. Por lo tanto, existen dos explicaciones potenciales para la natriuresis tensional anormal en la hipertensión. La idea más prevalente entre 1970 y 1980 era que la hipertensión estaba causada por mecanismos que incrementaban la resistencia vascular periférica o la capacidad de bombeo cardíaco, y que el riñón se adaptaba de alguna forma a las mayores presiones arteriales, como resultado de cambios intrarrenales o neurohormonales que alteraban la función renal. Este punto de vista implica que la presión arterial no tiene efecto a largo plazo sobre la excreción de sodio y que la natriuresis tensional no es un elemento de control a largo plazo de la presión arterial. El punto de vista opuesto señala que la hipertensión se produce secundariamente a la alteración de la natriuresis tensional y que la presión arterial es regulada al nivel requerido para mantener el equilibrio del sodio. La implicancia de este modelo es que la natriuresis tensional cumple un papel predominante en la regulación a largo plazo de la presión arterial. Desde entonces las investigaciones se orientaron a evaluar esos conceptos: a) determinando si la presión de perfusión tenía efecto a largo plazo sobre la excreción de sodio, y si el servocontrol de la presión de perfusión renal prevenía el equilibrio de sodio para ser mantenido en varias formas de hipertensión experimental y, b) determinando de qué manera los mecanismos intrarrenales y neurohumorales alteraban crónicamente la natriuresis tensional y, por lo tanto, la regulación de la presión arterial.

#### **Servocontrol de la presión de perfusión renal en la hipertensión causada por hormonas antinatriuréticas**

La secreción excesiva de hormonas antinatriuréticas tales como la aldosterona o la angiotensina II (AII) provoca solamente retención transitoria de sodio, que dura pocos días y es seguida por un "escape", durante el cual la excreción de sodio vuelve al valor normal mientras se produce hipertensión. Los mecanismos responsables de este escape han sido motivo de mucha investigación; se propusieron varios factores que incluyen la formación aumentada de distintos factores natriuréticos, tales como el factor natriurético auricular, las prostaglandinas, las quininas y otras hormonas natriuréticas. De acuerdo con el concepto de retroalimentación renocorporal de fluidos, la aldosterona y la AII reducen la capacidad excretora renal, iniciando una secuencia de eventos que elevan la presión arterial, la que restaura la normal excreción de sodio por vía de la natriuresis tensional. Sin embargo, durante la hipertensión aumenta con frecuencia la resistencia vascular periférica, aun cuando la hipertensión sea iniciada por la retención de sodio y la expansión de volumen, ya que también se ha sugerido que la presión arterial elevada puede ser causada por efectos directos o indirectos de esas hormonas al contraer la vasculatura periférica.

#### **Servocontrol de la presión de perfusión renal en la hipertensión por vasoconstricción**

En todas las formas de hipertensión investigadas por el autor existe un desplazamiento de la natriuresis tensional renal que inicia y mantiene la hipertensión. En algunas ocasiones, las acciones de retención de sodio de esos estímulos hipertensivos están ocultos por otros efectos, como la vasoconstricción periférica, que eleva la presión arterial por encima del valor en el cual se mantiene el equilibrio del sodio. En esos casos, la excreción de sodio puede aumentar y el volumen del líquido extracelular disminuir, a medida que se desarrolla la hipertensión. Sin embargo, el mantenimiento crónico de la hipertensión depende de los cambios en la función renal que se desplazan desde la natriuresis tensional hacia las presiones sanguíneas elevadas. El incremento de la presión arterial sirve, por lo tanto, para mantener el equilibrio de sodio por vía de la natriuresis tensional, a pesar de la alteración de la función excretora renal.

#### **Efectos crónicos de la presión de perfusión renal sobre la excreción de sodio**

Estudios en animales demostraron que los cambios relativamente pequeños en las presiones de la arteria renal provocan grandes alteraciones en la excreción de agua y sodio que persisten mientras la presión en la arteria renal se encuentra alterada. Por lo tanto, los riñones no parecen adaptar su función excretora durante los cambios crónicos de la presión de perfusión. Por el contrario, los efectos a largo plazo de la presión sobre la arteria renal en la excreción de sodio son considerablemente mayor es que los observados durante los cambios agudos.

#### **Modulación neurohumoral de la natriuresis tensional renal**

Si bien existen varios sistemas hormonales que influyen sobre la efectividad de la natriuresis tensional y, por lo tanto, sobre la regulación de la presión arterial a largo plazo, pocos han probado ser tan poderosos como el sistema renina angiotensin a (SRA). Esto queda en evidencia por la

efectividad de las drogas que bloquean el SRA, mejoran la función de excreción renal y permiten que se mantenga el equilibrio del sodio con presiones arteriales bajas. El sistema nervioso simpático, por ejemplo, presenta también gran influencia sobre la natriuresis tensional y la regulación de la presión arterial a largo plazo, especialmente en el caso de hipertensión causada por el aumento excesivo de peso.

#### **Natriuresis tensional anormal en la hipertensión esencial**

Parece probable que múltiples alteraciones de la función renal puedan contribuir al deterioro de la natriuresis tensional en pacientes con hipertensión esencial, y que los cambios en la función renal sean fuertemente dependientes del tiempo. Aunque es poco probable adjudicar una causa única a todos los pacientes con hipertensión esencial, estudios recientes sugieren que el aumento excesivo de peso puede tener un papel esencial en la alteración de la natriuresis tensional, y en el aumento de la presión arterial en la mayoría de los pacientes hipertensos.

#### **La obesidad como causa de hipertensión esencial**

Si bien la importancia de la obesidad como causa de hipertensión esencial está bien establecida, los mecanismos por los cuales el aumento excesivo de peso altera la función renal y eleva la presión arterial recién están comenzando a ser comprendidos. Los estudios experimentales en animales han permitido algún abordaje del problema; los modelos dietarios de obesidad, especialmente de aquellos producidos por alimentación con dietas de alto contenido en grasas, reproducen muy fielmente los cambios metabólicos, neurohumorales, renales y cardiovasculares observados en los seres humanos obesos. Algunos de esos cambios incluyen aumento de la presión arterial, de la frecuencia y de la eyección cardíacas, activación del SRA y del sistema nervioso simpático, retención de sodio y agua y expansión del volumen de líquido extracelular e incremento en el índice de filtración renal glomerular.

#### **Alteración de la natriuresis renal tensional en el obeso hipertenso**

Tres mecanismos parecen ser especialmente importantes como intermediarios en la reabsorción aumentada de sodio asociada con el aumento de peso: incremento de la actividad renal simpática, activación del SRA y alteración de las fuerzas físicas intrarrenales. Otro mecanismo como la hiperinsulinemia también ha sido sugerido como factor que podría elevar la presión arterial en los individuos obesos, si bien la mayoría de la evidencia disponible indica que los niveles elevados de insulina no aumentan la presión arterial en los seres humanos.

#### **La activación simpática altera la función renal e incrementa la presión arterial en la obesidad**

Se han estudiado varios mecanismos potenciales por los cuales la obesidad podría incrementar la actividad simpática, pero uno de los más promisorios es el de la hiperleptinemia. La leptina es producida por los adipocitos y sus niveles en ayunas aumentan proporcionalmente con la adiposidad. La leptina regula el equilibrio energético disminuyendo el apetito y también estimulando la termogénesis por vía de la activación simpática. Los mecanismos de activación simpática inducidos por la leptina no están todavía aclarados, si bien estudios recientes sugieren importantes interacciones con mediadores neuroquímicos en el hipotálamo.

#### **El SRA altera la función renal e incrementa la presión arterial en la obesidad**

Además de aumentar la presión arterial, la activación del SRA puede también contribuir a la lesión glomerular y a la pérdida de nefronas asociadas con la obesidad, debido a que el aumento de formación de AII contrae las arteriolas eferentes y exacerba el aumento de la presión glomerular hidrostática causada por la hipertensión arterial sistémica. Los estudios en pacientes con diabetes tipo 2, que tienen generalmente sobrepeso, indican claramente que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la AII disminuyen la progresión de la enfermedad renal. De todas maneras, se requieren estudios adicionales en individuos obesos no diabéticos para determinar si los bloqueantes del SRA son más efectivos que otros agentes antihipertensivos para reducir el riesgo de lesión renal.

#### **Los cambios estructurales y funcionales en la corteza y en la médula renal pueden contribuir a la hipertensión en la obesidad**

El tejido adiposo encapsula casi completamente los riñones y penetra en los sinusoides medulares de los individuos obesos, provocando compresión y aumento de la presión intrarrenal. La obesidad

también provoca cambios importantes en la histología medular renal que pueden comprimir la médula del riñón y alterar la natriuresis tensional. No obstante, la compresión renal no puede explicar la elevación inicial de la presión arterial asociada con el rápido aumento de peso, sino que contribuiría a los incrementos más sostenidos de la reabsorción tubular, de la expansión de volumen y de la hipertensión asociada con la obesidad crónica. La compresión renal podría también explicar la correlación mucho mayor entre la obesidad abdominal y la hipertensión respecto de la observada entre la obesidad con peso corporal menor y la hipertensión.

#### **La obesidad causa lesión glomerular y es factor de riesgo importante para la enfermedad renal terminal**

La vasodilatación renal compensatoria, el aumento del índice de filtración glomerular y la mayor presión arterial asociadas con la obesidad son importantes para la subsecuente reabsorción aumentada de sodio. A largo plazo, sin embargo, estas respuestas compensatorias pueden provocar lesión glomerular. Dado que la obesidad se asocia estrechamente con dos de las principales causas de enfermedad renal crónica, tales como la diabetes y la hipertensión, parece probable que pueda incrementar de manera importante el riesgo de nefropatía terminal. Esto podría explicar el importante incremento de la prevalencia de la patología renal durante los últimos 20 a 30 años, si bien otros factores de riesgo para la enfermedad vascular, como el tabaquismo y la hipercolesterolemia, disminuyeron.

#### **Resumen y perspectivas**

La investigación durante las últimas tres décadas demostró el papel central de la natriuresis renal tensional en la regulación de la presión arterial a largo plazo y su alteración en todas las formas de hipertensión, incluida la hipertensión esencial. Si bien las causas precisas de esa natriuresis alterada no resultan claras, la evidencia reciente sugiere que el sobrepeso y la obesidad desempeñan un papel mayor. El aumento excesivo de peso incrementa la reabsorción tubular renal y deteriora la natriuresis tensional, en parte debido a la activación de los sistemas simpático y de renina angiotensina, así como por compresión física del riñón. Con la obesidad prolongada existen también cambios estructurales en el riñón, que pueden finalmente provocar pérdida de la función del nefrón, mayor deterioro de la natriuresis tensional y mayor aumento de la presión arterial. Si bien existen todavía muchas preguntas sin responder acerca de si la obesidad activa el sistema nervioso simpático, altera la función renal, y provoca hipertensión y lesión del órgano blanco, ésta constituye una de las áreas más interesantes, concluye el autor, para la investigación biomédica futura, especialmente debido a la creciente epidemia de obesidad en todo el mundo.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

En la hipertensión crónica se observa:

- A. Índice de excreción de sodio elevado.**
- B. Índice de excreción de sodio disminuido.**
- C. Índice de excreción de sodio normal.**
- D. Cualquiera de las situaciones anteriores.**

[Respuesta Correcta](#)

## LA PROTEINQUINASA ACTIVADA POR AMP DESEMPEÑA UN PAPEL IMPORTANTE EN LA REGULACION DEL METABOLISMO MIOCARDICO

New Haven, EE.UU.

La pérdida de la función de la proteinquinasa activada por AMP afecta la captación de glucosa y la glucólisis y aumenta la necrosis y apoptosis del miocito.

*Journal of Clinical Investigation* 114(4):495-503, Ago 2004

*Autores:*

Russell RR, Coven DL, Pypaert M y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Internal Medicine (Section of Cardiovascular Medicine), Department of Cell Biology, Yale University School of Medicine, New Haven, EE.UU.

*Título original:*

[AMP-Activated Protein Kinase Mediates Ischemic Glucose Uptake and Prevents Postischemic Cardiac Dysfunction, Apoptosis, and Injury]

*Título en castellano:*

La Proteinquinasa Activada por AMP Media en la Captación de Glucosa Isquémica y Evita la Disfunción Cardíaca Posisquémica, la Apoptosis y la Lesión

### Introducción

La proteinquinasa activada por AMP (AMPK) es una serina-treonina quinasa, la cual es actualmente estudiada como regulador importante de varias vías celulares en el ámbito del estrés energético. La AMPK modula la activación rápida de vías de generación de energía importantes, estimulando la oxidación de los ácidos grasos libres (AGL) y el incremento de la captación de glucosa y de la glucólisis. La activación más crónica de la AMPK regula el flujo metabólico al aumentar la expresión de genes que codifican proteínas metabólicas claves. Además, la AMPK también modula procesos celulares integrados y es decisiva en la biogénesis mitocondrial a nivel del músculo esquelético. El corazón isquémico presenta aumento del metabolismo oxidativo de los AGL y de la glucosa debido al menor suministro de oxígeno, con incremento del transporte de glucosa y la síntesis glucolítica de ATP. La AMPK, señalan los autores, tendría un papel en el aumento de la captación de glucosa y de la glucólisis durante la isquemia. La activación del transporte de glucosa en el músculo esquelético depende de la activación de la AMPK durante la hipoxia. Los autores demostraron que en el corazón la activación farmacológica de la AMPK conduce a la translocación del transportador de glucosa y al aumento de la captación de glucosa. La AMPK también fosforila y activa a la 6-fosfofructo-2-quinasa (PFK-2), que conduce a la producción de fructosa 2,6-difosfato, un activador de la glucólisis. Durante la reperfusión posterior a la isquemia, la oxidación miocárdica de los AGL aumentaría debido a la fosforilación de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) por acción de la AMPK, que inhibe a la enzima y disminuye la producción de malonil-CoA, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa-1 (CPT-1), que a su vez restringe la oxidación de la glucosa. En la presente experiencia los autores evaluaron de forma directa el papel de la AMPK en la respuesta funcional y metabólica del corazón durante la isquemia con bajo flujo y la reperfusión posisquémica. Se estudiaron los corazones de ratones transgénicos que expresaban una mutación (KD [*kinase dead*]) en la subunidad  $\alpha 2$  catalítica de la AMPK para determinar si la deficiencia de la enzima afecta la captación de glucosa y la glucólisis durante la isquemia, y si altera la oxidación de los AGL y el metabolismo de la glucosa durante la reperfusión. Además, se evaluaron las consecuencias funcionales de la deficiencia de AMPK en la función contráctil del ventrículo izquierdo (VI) y en el grado de disfunción del VI, necrosis y actividad apoptótica luego de la isquemia y la reperfusión.

### Métodos

Los investigadores compararon los corazones de los animales transgénicos con los órganos de animales WT. El análisis comprendió el fenotipo cardíaco, determinado por el peso del corazón,



grado de fibrosis extracelular, morfología cardíaca, diámetro del miocito, ultraestructura, así como la función y dimensiones del VI. Los corazones fueron perfundidos con una solución de glucosa, oleato, BSA e insulina. Se determinó la tasa de transporte de glucosa y la glucólisis al inicio y durante la isquemia y la reperfusión. Para determinar si la expresión de la forma KD de la AMPK afecta la estimulación del transporte de glucosa, los corazones fueron perfundidos con una solución con mayor concentración de insulina. Una segunda serie de experimentos se llevó a cabo para evaluar los efectos de la isquemia y de la reperfusión en la oxidación de glucosa y de ácidos grasos, la función del VI y la magnitud de la lesión miocárdica. El análisis metabólico comprendió la tasa de transporte de glucosa, la producción de lactato, la tasa de oxidación de glucosa y de ácidos grasos, el contenido de glucógeno, ATP y fosfocreatina. El análisis también incluyó la expresión y actividad de la AMPK y la expresión de GLUT4 y GLUT1. La necrosis del miocito fue evaluada a partir de la liberación de creatinquinasa y lactato deshidrogenasa. El grado de actividad apoptótica fue evaluado mediante la determinación de la actividad de la caspasa-3, con la tinción TUNEL y de acuerdo a la cantidad de núcleos apoptóticos.

## Resultados

Estudios anteriores han demostrado que los corazones de ratones con mutaciones en los genes que regulan las vías metabólicas pueden presentar diversas anomalías morfológicas, como hipertrofia y fibrosis. Los corazones KD fueron levemente más pequeños, con una reducción del 10% en la relación entre el peso del corazón y el peso corporal y una tendencia a la reducción del diámetro del miocito. Los autores evaluaron la función del VI por mediciones ecocardiográficas y hemodinámicas. Las dimensiones del VI de fin de sístole y de fin de diástole y el acortamiento fraccional fueron similares en todos los corazones. Sin embargo, el grosor de la pared fraccional fue levemente inferior en los órganos KD. Las presiones diastólica y sistólica fueron similares en los dos grupos. La actividad de la AMPK fue medida en inmunoprecipitados  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  durante la isquemia de bajo flujo y la reperfusión. Los corazones KD exhibieron inicialmente escasa actividad  $\alpha 2$  y actividad  $\alpha 1$  normal. Durante la isquemia, la actividad  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  se triplicó en los corazones WT, sin modificaciones en los órganos KD. En su conjunto, estos resultados indican la existencia de la inactivación completa de la actividad  $\alpha 2$ , mientras que la escasa cantidad de  $\alpha 1$  presente en el corazón se encuentra activa a un nivel máximo al inicio y no se encuentra significativamente activada durante la isquemia. Asimismo, durante la reperfusión posisquémica, las actividades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  se mantuvieron elevadas en los corazones WT y sin variaciones en los órganos KD. Mientras que la activación farmacológica de la AMPK por la 5-aminoimidazol-4-carboxamida-1- $\beta$ -4-ribofuranosida (AICAR) estimula la translocación de GLUT4 y aumenta la captación de glucosa, no hay evidencia definitiva de que la AMPK medie la activación del transporte de glucosa en el corazón durante la isquemia. Para evaluar este punto, los autores analizaron la captación de glucosa en los corazones WT y KD perfundidos con glucosa y AGL y los sometieron a isquemia de bajo flujo y a reperfusión. En los corazones WT, la captación de glucosa se duplicó durante la isquemia y se mantuvo elevada durante la reperfusión. Aunque inicialmente la captación de glucosa fue normal en los corazones KD, ésta no aumentó durante la isquemia y la reperfusión, fenómeno que respalda el papel importante de la AMPK en el incremento del transporte de glucosa durante la isquemia y la reperfusión. La mayor captación de glucosa durante la isquemia se asoció con aumento de la glucólisis, como lo evidenció la mayor producción de lactato en los corazones WT. Para excluir la posibilidad de que los corazones KD presentaran una alteración más generalizada en la activación de la captación de glucosa, los autores analizaron el contenido de transportadores de glucosa y la capacidad de la insulina para estimular la captación de glucosa en estos corazones. Los contenidos de GLUT4 y GLUT1 fueron similares en los corazones WT y KD, tanto al inicio como durante la isquemia y reperfusión. Ante la perfusión con insulina, la captación de glucosa se triplicó en los corazones WT y KD; esto indicó que la alteración en la captación de glucosa fue específica de la vía de la AMPK. La activación de la AMPK en el corazón posisquémico está asociada con el aumento de la oxidación de los ácidos grasos mediante la inhibición de ACC y la menor producción de malonil-CoA, que inhibe a CPT-1. Para evaluar este punto, los autores analizaron el efecto de la pérdida de la función AMPK en la oxidación posisquémica de los ácidos grasos y de la glucosa. Los corazones WT y KD presentaron similares tasas de oxidación de los ácidos grasos al inicio, que disminuyeron con la reducción del suministro de oxígeno asociada con la isquemia. Sin embargo, durante la reperfusión las tasas de oxidación de los ácidos grasos aumentaron en el grupo WT respecto de los valores iniciales. En contraste, en el grupo KD, la oxidación de los ácidos grasos durante la reperfusión fue inferior a la inicial, lo que indica la importancia de la AMPK en el aumento de la oxidación posisquémica de aquéllos. Además, las

tasas de oxidación de glucosa fueron similares al inicio y disminuyeron a niveles comparables durante la isquemia en los dos tipos de corazones. La oxidación de la glucosa fue superior durante la reperfusión en los corazones KD; en los corazones WT no se observaron diferencias en las tasas de oxidación de la glucosa. Los órganos que expresan mutaciones en la subunidad reguladora  $\gamma$  de la AMPK presentan mayor actividad de la enzima y mayor contenido de glucógeno. En condiciones basales, los autores comprobaron menos glucógeno en los corazones KD. El contenido de glucógeno disminuyó levemente después de la isquemia y en cantidades similares en los dos tipos de corazones. Los niveles de glucógeno volvieron a los valores iniciales durante la reperfusión en todos los órganos. Estos hallazgos indican que la deficiencia de AMPK no afecta la movilización del glucógeno durante la isquemia ni su resíntesis durante la reperfusión. El contenido de fosfatos de alta energía, ATP y de fosfocreatina también fue evaluado después de la perfusión, isquemia y reperfusión. Después de la perfusión, los niveles de ATP y de fosfocreatina fueron similares en los corazones WT y KD, con similar disminución del contenido de fosfatos de alta energía al final de la isquemia. Con la reperfusión, el contenido de ATP fue menor en los corazones KD, aunque se mantuvo deprimido en los dos tipos de corazones. El contenido de fosfocreatina después de la reperfusión tendió a ser menor en los corazones KD, aunque volvió a los valores iniciales en todos los órganos. Los corazones KD también presentaron alteración en la recuperación de la función contráctil del VI posisquemia. Ante la perfusión, se observó una disminución leve de la contractilidad del VI inicial en los corazones KD. Durante la isquemia, la contractilidad del VI disminuyó notablemente en los dos grupos. Se observó que la recuperación de la función del VI en los corazones KD estaba notablemente más deteriorada durante la reperfusión posisquémica. Luego, los investigadores evaluaron si la escasa recuperación de la función del VI se debió a mayor lesión miocárdica. La lesión isquémica está mediada en gran parte por el desarrollo de necrosis miocárdica con liberación de enzimas intracelulares. Los corazones KD duplicaron la liberación de creatinquinasa y de lactato deshidrogenasa durante la isquemia y la reperfusión. Estos resultados indican que la escasa recuperación funcional de los corazones KD se debe a la mayor lesión durante la reperfusión y a la mayor lesión isquémica. La isquemia y la reperfusión también inician vías que conducen a la apoptosis cardíaca. La actividad inicial de la caspasa-3 fue similar en ambos grupos. Después de la isquemia y la reperfusión la actividad de la caspasa-3 aumentó notablemente sólo en los corazones KD. Además, la microscopia confocal reveló una mayor cantidad de núcleos TUNEL positivos después de la isquemia y la reperfusión en los corazones KD. Los hallazgos indican que la AMPK desempeñaría un papel importante en la protección del miocito frente a la necrosis miocárdica y la apoptosis mediadas por la isquemia y la reperfusión.

### **Conclusión**

La presente experiencia demostró que la AMPK desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo miocárdico durante la isquemia y la reperfusión y en la limitación de la lesión isquémica y la apoptosis durante la reperfusión posisquémica. Específicamente, la pérdida de la función de la enzima altera la captación de glucosa y la glucólisis, afecta la recuperación de la función y acentúa la necrosis y la apoptosis del miocito. Los autores consideran necesario el diseño de estudios que determinen si los activadores de la AMPK pueden impedir la lesión miocárdica durante la isquemia y la reperfusión.