

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA, REMODELADO Y CAMBIOS CELULARES Y MOLECULARES.

Marvelis de la Rosa Marín*, Orestes Canales Palacios , Lina Rodríguez Arévalo
Licenciada en Enfermería. Especialista de 1er grado en Bioquímica.

RESUMEN

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es una cardiomegalia que se refiere a un aumento en el tamaño de las células musculares del lado izquierdo del corazón (los miocitos), y por tanto es el aumento de tamaño de ese lado del órgano. Es la anomalía más frecuente causada por la hipertensión arterial y un fuerte factor de un incrementado riesgo cardiovascular,^[1] como la insuficiencia coronaria y arritmias ventriculares.^[2] En esta revisión se describen los cambios moleculares y celulares que ocurren en la HVI.

Palabras Claves: hipertrofia ventricular, cardiomiocito, hipertensión arterial

Introducción:

Las enfermedades cardiovasculares, en particular la Hipertensión Arterial (HTA), se ubican entre las tres primeras causas de morbilidad y mortalidad general en los países desarrollados. Los estudios epidemiológicos evidencian que la HTA no es sólo una causa directa de incapacidad y muerte, sino, que constituye también el principal factor de riesgo de la coronariopatía, enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca.^(1,2)

El estudio de Framingham^(3,4) demostró que la HTA es capaz de conducir a episodios de isquemia miocárdica en individuos con predisposición genética, fenómeno que se exacerba si coexiste hipertrofia ventricular izquierda (HVI).⁽⁵⁾

El propio estudio reportó que la existencia de HVI aumentaba hasta diez veces la mortalidad por enfermedad cardiovascular lo que le confiere a esta el carácter de factor de riesgo independiente.⁽⁵⁾

El progresivo crecimiento de la pared ventricular se interpreta como respuesta compensatoria tendente a reducir el estrés parietal sistólico sin modificar el radio de la cavidad cardíaca ante el incremento de la resistencia periférica total.

La HVI no es una complicación tardía e irreversible de la HTA sino un fenómeno temprano y modificable en la evolución de la enfermedad⁽⁶⁾ y constituye uno de los mecanismos de compensación principales que permiten la adaptación del corazón al aumento de la carga.⁽⁷⁾

El engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo es un determinante esencial del rendimiento ventricular en pacientes con hipertrofia debida a la sobrecarga de presión, tal como sucede en la estenosis aórtica o en la HTA⁽⁶⁾.

Se cree que la alteración funcional de estos pacientes se debe a que la hipertrofia es inadecuada, lo que conduce al aumento del estrés parietal (poscarga), que a su vez es responsable de un acortamiento muscular inadecuado. Ross ha calificado esta situación con el término <<discordancia de poscarga>>.⁽⁶⁾ A esta situación el miocardio se adapta aumentando los elementos contráctiles y por consecuencia su masa, lo que conlleva a una hipertrofia del ventrículo izquierdo, como se describirá posteriormente.⁽⁸⁾

Objetivo

Modelar los cambios que ocurren a nivel molecular, celular y ultraestructural en la HVI

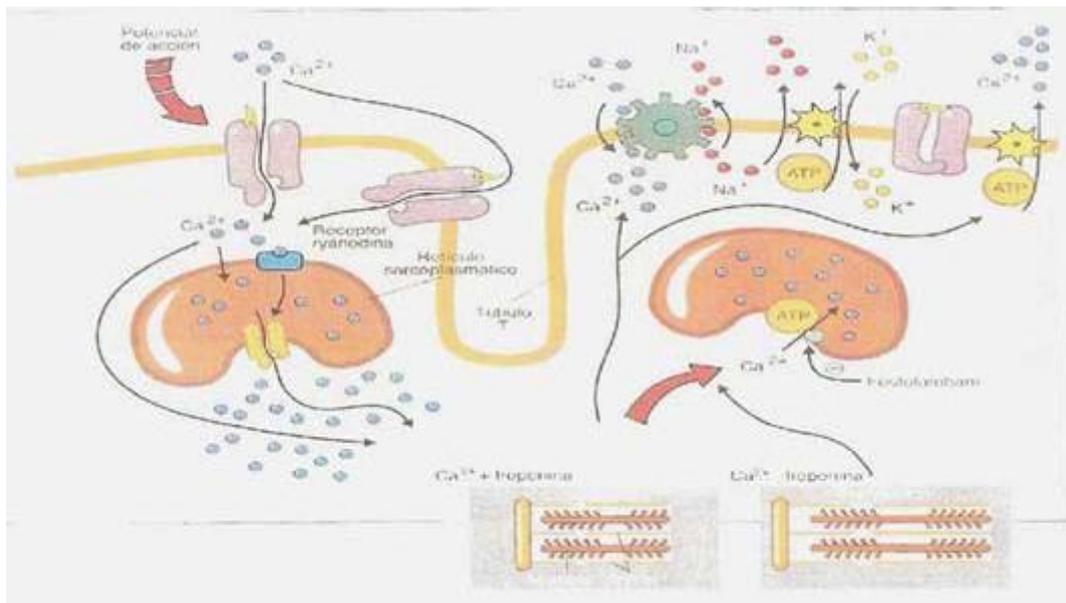
DESARROLLO

Funcionamiento normal del miocito

Las células musculares cardíacas o cardiomiocitos constituyen el 75% de la masa cardíaca pero representan solo el 20-30% de total de las células.⁽⁸⁾ El cardiomiocito se divide durante la etapa fetal y termina de diferenciarse poco después del nacimiento. El crecimiento cardíaco se realiza por el aumento de la síntesis de proteínas contráctiles y de la matriz extracelular.⁽⁸⁾ La adecuada función del corazón como bomba, depende de la función de los miocitos, de la composición de la matriz extracelular y de la circulación coronaria.⁽⁸⁾ El cardiomiocito está formado principalmente de sarcómeros (50-60%) y de mitocondrias (25%), el resto lo componen: el sarcolema, retículo sarcoplásmico (que almacena iones de calcio), el sarcoplasma, el núcleo, los lisosomas y túbulos T (permiten la rápida conducción eléctrica al interior de la célula).⁽⁸⁾ La unidad contráctil principal en el miocardio es el sarcómero, cada sarcómero está formado por filamentos gruesos (miosina) y

filamentos delgados (actina) y se extiende entre línea Z y línea Z (también denominada disco intercalar y son proteínas de anclaje). Cada molécula de miosina tiene una cabeza globular y una cola larga helicoidal, las cabezas constituyen los puentes que interactúan con la actina, donde se produce la hidrólisis del ATP. La actina está formada por dos cadenas en forma helicoidal y entre estas cadenas se encuentra la tropomiosina, el sistema troponina-tropomiosina es la unidad reguladora del sarcómero. El complejo de troponina se compone de tres subunidades: troponina T (subunidad de unión a la tropomiosina), troponina C (subunidad de unión al calcio) y troponina I (subunidad inhibitoria, TnI). En estado de relajación la reacción actina-puente está bloqueada, la troponina T está fuertemente unida a la tropomiosina y la TnI está fuertemente unida a la actina. La activación se produce cuando el calcio se une a TnC. ⁽⁸⁾ El acortamiento del sarcómero cardiaco se produce por el deslizamiento de los filamentos. Los filamentos de actina se desplazan sobre los filamentos de miosina a través de los puentes cruzados intermedios, aproximándose las líneas Z entre sí ⁽⁸⁾ En los discos intercalares o líneas Z, existen uniones comunicantes llamadas conexinas, las cuales tiene conductancia elevada, conectan el citoplasma de las células contiguas, lo cual produce que se transmita la conducción del estímulo más rápidamente, ocasiona que el músculo cardiaco funcione como un sincitio. ⁽⁸⁾ El estímulo se transmite por el sarcolema a través de los túbulos T que contactan con el retículo sarcoplásmico (RS); en los túbulos T y próximos al RS están los canales de calcio dependientes de voltaje, que inician la liberación de calcio acumulado del RS al citosol. Cada canal de calcio dependiente de voltaje controla un grupo de canales liberadores de calcio del RS de los receptores de rianordina (RR), estos posee una estructura llamada pie que contacta con el túbulo T. Cuando se lleva a cabo la despolarización, se abren los canales de calcio dependientes de voltaje, el calcio actúa sobre los pies del RR y permite la liberación de calcio al citosol. La actividad del canal es modulada por estímulos β -adrenérgicos o por cambios de voltaje. El calcio citosólico es recuperado por el RS por la bomba de calcio dependiente del ATP del RS (SERCA). La proteína fosfolambano modula la actividad de SERCA. Al ser fosforilado el fosfolambano por proteínas quinasas activadas, activa a SERCA y disminuye el calcio citosólico con el consiguiente estado de relajación. Otras bombas de iones del sarcolema son bomba de sodio, intercambiadoras de Na/Ca, etc- ⁽⁸⁾ (ver figura No 1)

Figura 1. Papel del calcio en el acoplamiento excitocontráctil y la relajación
Fuente: Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica ⁽⁹⁾



Cambios moleculares y celulares que se producen en la HTV

La HVI se produce a expensas de cambios celulares y ultra estructurales. Estos se manifiestan a través del aumento en la síntesis de proteínas contráctiles de la matriz extracelular (MEC) y la hipertrofia de los miocitos existentes¹⁰.

Los cambios celulares del remodelado miocárdico se observan en los primeros estadios después de iniciado el estímulo de la hipertrofia ⁽¹⁰⁾ (aumento de volumen, presión, remodelado por necrosis) con un aumento marcado en la síntesis de mitocondrias. Se supone que este aumento en la masa mitocondrial se debe a la necesidad de una mayor cantidad de fosfato de alta energía para cubrir el incremento de de las demandas energéticas de las células hipertrofiadas. Los núcleos son grandes y lobulados y contienen nucleolos bien desarrollados, abundan los ribosomas probablemente por la necesidad de que exista mayor síntesis de proteínas. ⁽¹⁰⁾

Después del periodo neonatal, el incremento de la masa miocárdica se acompaña de un aumento proporcional del tamaño de cada una de las células (hipertrofia) sin que aumente o haciéndolo mínimamente el número de células (hiperplasia). ⁽¹⁰⁾

Muchos estudios señalan una predisposición genética a la HVI pero los modelos experimentales no han demostrado la existencia de miocitos en mitosis por lo que esta teoría de predisposición genética está muy en duda en lo que a la formación de nuevas células respecta. ⁽¹¹⁾

Los miocitos aislados de animales con hipertrofia debida a sobrecarga de presión están engrosados, mientras que los inducidos con sobrecarga de volumen están elongados. Se ha observado que los miocitos de corazones afectados por isquemia crónica están más alargados y ensanchados que lo normal. Estos cambios de los

miocitos se acompañan de cambios en la matriz extracelular (MEC). La MEC es un complejo sistema constituido básicamente por colágeno y fibronectina. También aparecen laminina, elastina, otras glicoproteínas, proteoglicanos y ácido hialurónico. Los colágenos tipo IV aparece en forma de filamentos cercanos a la lámina basal de los miocitos. ⁽¹¹⁾

En el miocardio hipertrófico se produce un remodelaje de la arquitectura tisular con predominio de bandas fibrosas de alto contenido de colágeno tipo I; en este entorno se dificulta la propagación del impulso cardíaco y la difusión de los nutrientes, en particular el oxígeno¹²

El factor transformante B1 (TGFB1) se ha señalado como el principal regulador transcripcional de la síntesis de colágeno y fibronectina en el miocardio. Este es considerado un factor de crecimiento multifuncional de naturaleza polipeptídica cuyos receptores de membrana se han identificado hasta el presente en todos los tipos de células estudiadas. Los factores TGF B1, B2 y B3 parecen ser funcionalmente equivalentes. La naturaleza de la respuesta depende del tipo celular, de las condiciones de crecimiento y diferenciación, así como de la presencia de otros factores de crecimiento. Se considera además que inhibe la degradación de otros factores de crecimiento y diferenciación, así como de la presencia de otros factores de crecimiento. Se considera además que inhibe la degradación de la MEC. Sus efectos sobre el crecimiento y la diferenciación son variados. Igualmente se reconoce su papel en la proliferación fibroblástica del miocardio y el músculo liso vascular¹³

La actividad del TGF B está sujeta a mecanismos de regulación endocrina (mediada por la norepinefrina y angiotensina II) y autocrina.^(10,11) La participación del calcio (Ca^{2+}) como mensajero intracelular está asociada al sistema de la fosfolipasa C (PLC) cuya actividad es promovida por proteínas GTP-dependientes (Proteína G). La PLC genera inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 se comporta como segundo mensajero soluble en el citosol y promueve la apertura de los canales de calcio en las membranas citoplasmática y del retículo endoplásmico. Esta respuesta rápida de aumento del calcio intracelular activa varios sistemas dependientes de la proteína calmodulina. El DAG permanece en la membrana citoplasmática formando un complejo con la proteína quinasa C (PKC) sensible al Ca^{2+} . El complejo PKC-DAG- Ca^{2+} inicia una cascada de fosforilación de proteínas reguladoras intracelulares cuyo resultado incluye el incremento de la síntesis de colágeno y miosina entre otros efectos⁽¹⁴⁾

En la membrana citoplasmática también se localiza un intercambio Na^+ - H^+ que bombea H^+ activamente hacia el espacio extracelular y cuya actividad se incrementa notablemente al ser fosforilado por el complejo PKC-DAG- Ca^{2+} . La

alcalinización del citosol se reconoce como factor activador transcripcional. Diferentes agonistas inducen el incremento del colágeno intra y extracelular a través de estos mecanismos u otros que en algunos casos se conocen sólo parcialmente ⁽¹⁴⁾

En la literatura se citan los factores de crecimiento derivados del endotelio (FCDEN) y plaquetas (FCDP), angiotensina II y las endotelinas. Estas últimas constituyen una familia de polipéptidos sintetizados por las células endoteliales y del músculo liso. Se les ha atribuido participación en la fisiopatología de al HTA por su efecto vasoconstrictor mediado por el aumento de la permeabilidad celular al Ca^{2+} y activación de la PKC. Con diferentes líneas celulares se ha reportado incremento en la síntesis de factores de crecimiento, colágeno y fibronectina inducidos por estas moléculas. Se ha sugerido el papel estimulador del Ca^{2+} y un mecanismo de inducción autocrina de la síntesis de endotelinas ^(14,15)

Por otra parte se han observado cambios ultra estructurales: Los miositos humanos hipertróficos presenta bandas Z, discos intercelulares múltiples y el tamaño de las fibras de colágeno que conectan a las células entre sí es mayor.

En estudios recientes en animales se muestra que, cuando el corazón adulto se hipertrofia aparecen variedades fetales y neonatales de las proteínas contráctiles (denominadas isoformas) y de otras proteínas (como el péptido natriurético auricular), señal inequívoca de que existe reexpresión de los genes de estas isoformas fetales y neonatales. Por tanto, la sobrecarga hemodinámica induce síntesis de proteínas y altera también las proteínas desde el punto de vista cualitativo (provoca síntesis de isoformas presentes durante la vida fetal y neonatal, período en que la síntesis de proteínas miocárdicas es rápido). Las isoformas de las proteínas pueden originarse de la expresión de miembros distintos de una familia de genes múltiples o del acoplamiento del mismo gen en un patrón diferente ⁽¹⁶⁾

En los roedores, la cadena pesada de la miosina predominante es la isoforma V_1 <<rápida>> (intensa actividad ATPasa, codificada por el gen de la α -MHC). En la hipertrofia inducida por sobrecarga de presión o tras infarto de miocardio en la rata, se reexpresa la isoforma V_3 <<lenta>> (actividad ATPasa reducida codificada por el gen de la β -MHC) y deja de inducirse la isoforma V_1 . Esta desviación de las isoformas de MHC sería una explicación admisible de la reducción de la actividad de la ATPasa miofibrilar observada en el miocardio humano: sin embargo, la isoforma de MHC predominante en los seres humanos es la V_3 (codificada por el gen de la β -MHC). El ARN_m de este ha sido difícil de detectar, lo que hace poco probable que este cambio de isoformas sea responsable de la disminución de la ATPasa observada en humanos. No obstante, con métodos más

refinados se ha demostrado que la α -MHC supone cerca del 33% del ARN_m de la MHC en el miocardio humano normal, el cual se reduce marcadamente hasta el 2% cuando el miocardio está hipertrófico e insuficiente ⁽¹⁰⁾

Diagnóstico de la hipertrofia ventricular

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden variar desde una etapa asintomática durante varios años hasta una etapa sintomática de falla cardiaca donde se puede presentar: reducción a la tolerancia al ejercicio físico, fatiga, ortopnea, disnea paroxística nocturna, hasta la muerte súbita inexplicable. Al efectuar la exploración física puede observarse: ingurgitación yugular, soplos cardiacos, hepatomegalia, edema en miembros inferiores, entre otras. ⁽⁸⁾ Por todo lo anteriormente mencionado se requiere de estudios de gabinete complementarios para detectar en forma temprana la presencia de enfermedad miocárdica. Dentro de estos estudios el ecocardiograma se considera una prueba específica para la evaluación inicial de la estructura cardiaca y la función ventricular o evaluación inicial de sospecha de disfunción valvular. ⁽⁸⁾

CONCLUSIONES

El remodelado en la hipertrofia ventricular izquierda constituye uno de los mecanismos principales de compensación que permiten la adaptación del corazón al aumento de la carga (de presión o volumen) o por remodelado postinfarto observándose los siguientes cambios a nivel molecular y celular.

- Los cambios celulares consisten en un aumento en el número de mitocondrias para responder a las necesidades energéticas de la célula aumentada de tamaño, núcleos grandes y nucléolos bien organizados.
- Los cambios en la MEC se manifiesta a través del aumento del colágeno y fibronectina e incremento de la síntesis de ellos. Además aparecen laminina, elastina, otras glicoproteínas, proteoglicanos y ácido hialurónico.
- Transformaciones en las proteínas contráctiles por síntesis de isoformas de las mismas por expresión genética inadecuada.

Bibliografía.

1. Stein J. Medicina Interna. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1987. vol1, t1: 573-90
2. Rigol RO, Pérez CF, Perea CJ, Fernández SJ, Fernández MJ. Medicina General Integral. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1987, t3: 11-23

3. Chobanian AV, Brecher PI, Haudenschild CC. Effects of hypertension and antihypertensive therapy on atherosclerosis: state of the art lecture. *Hypertension* 2006;8(Suppl 1):15-21
4. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976;37:269-82
5. Kannel WB, Castelli WP, Mellumara AM, McKee PH, Fernleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. *N Engl J Med* 1972;297:781-7
6. Coca A, Sierra A de la. Mecanismos patogénicos de la hipertrofia cardíaca en la hipertensión arterial. *Med. Clin. (Barc)* 1991;97:667-76.
7. Cohn JN: Structural basis for heart failure: Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition (editorial: comment). *Circulation* 91:2504-2507,2006
8. María Elena Haro Acosta, Marco Antonio Arce, Gisela Ponce y Ponce de León, Andrés Núñez Soria, Josefina Ruiz- Esparza Cisneros, Carmen Gorety Soria Rodríguez, Isadora Clarck Ordóñez y Genoveva Maciel Maldonado. Hipertrofia Ventricular en el paciente con obesidad. *REVISTA SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN*. Volumen 13 No.1 Enero-Marzo 2012
9. Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 13ª.ed. España: Panamericana. Cap13: 189-211. 2003
10. Braunwald E, Zipes D. P, Libby P. *Cardiología, El libro de medicina cardiovascular*. Capítulo 16 Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca p:615-623 edc: marbán libros,2006
11. Broche Valle F, Peña Sánchez M, Céspedes Miranda EM : bases moleculares de la hipertrofia ventricular izquierda, papel del estrés oxidativo *Rev. Cubana de Investigaciones Biomédicas* 1997;16(2):83-92
12. González Jiménez N, Bazan Milan M , Obregón Santos A. Stem Cell, una alternativa al trasplante cardíaco en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca <http://bus.sld.cu/revistas/med/vol.44-3-3-05/med.093405htm>.2009.
13. González García V, Fernández Machín LM, Aníbal León : Antagonistas de los receptores de angiotensina II - revisión de estudios multisistémicos. <http://bus.sld.cu/revistas/med/vol-4-2-3-05/med9> 2005.
14. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, Wilson PW. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 2004;148:26-16.

15. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Revista Española de Cardiología* 2004; 56:253-61.
16. Roa VC, Spinale FG, Cotroling myocardial matrix remodeling: implications for heart failure. *Cardiol Rev* 7:136-143 1999.