

Palabras clave

Hipertrofia cardíaca fisiológica, hipertrofia cardíaca patológica, estiramiento; ejercicio; calcio.

Abreviaturas utilizadas

HC: hipertrofia cardíaca
NHE-1: intercambiador Na⁺/H⁺ cardíaco
CaMKII: quinasa II activada por el complejo calcio-calmodulina
IGF-I: factor de crecimiento similar a insulina 1

Síntesis Inicial

- La hipertrofia cardíaca se define por un aumento de la masa cardíaca más allá de los valores esperados para cada sexo y tamaño corporal.
- La activación de receptores acoplados a proteína G y vías de señalización intracelular dependientes de calcio juega un rol protagónico en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca patológica.
- La activación de receptores con actividad de tirosina quinasa y vías dependientes de PI3K/Akt constituye el paso fundamental en el desarrollo de hipertrofia cardíaca fisiológica.
- Mientras que la hipertrofia cardíaca patológica implica un aumento del riesgo cardiovascular progresando frecuentemente a insuficiencia cardíaca; la hipertrofia cardíaca fisiológica constituye una respuesta adaptativa del miocardio que preserva o mejora la función cardíaca sin acarrear riesgo cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

En respuesta a situaciones de sobrecarga hemodinámica, de presión o de volumen, el corazón responde incrementando su masa, principalmente a expensas del aumento del tamaño de los cardiomiocitos. A esta condición se la denomina hipertrofia cardíaca. La HC se define como un aumento anormal de la masa cardíaca que se diferencia a nivel funcional, mecanístico, histológico y molecular del crecimiento embriogénico y postnatal normal del corazón. En este capítulo discutiremos aspectos específicamente vinculados a la HC que ocurre en situaciones de sobrecarga hemodinámica (HC reactiva) y no así en las, mucho menos frecuentes, cardiomiopatías hipertróficas familiares que surgen como consecuencia de mutaciones genéticas.

Si bien los cardiomiocitos por ser células altamente diferenciadas perderían la capacidad de multiplicarse tempranamente luego del nacimiento son capaces de responder a estímulos que promueven su crecimiento. Actualmente el concepto de que los cardiomiocitos adultos carecen de la capacidad de proliferar está en revisión. Trabajos recientes sugieren que aún en

el órgano adulto existen células madre/progenitoras capaces de generar nuevos miocitos que cumplirían una función de autorrenovación permanente en el corazón, pudiendo participar, aunque en menor grado, en el desarrollo de la HC frente a los estímulos mencionados.^{1,2}

El corazón está formado por cardiomiocitos y otros tipos celulares que incluyen principalmente fibroblastos, células musculares lisas vasculares y células endoteliales, rodeadas de matriz extracelular. Aunque los cardiomiocitos sólo representan un tercio del número total de células, constituyen el 70-80% de la masa cardíaca y el crecimiento postnatal del corazón ocurre fundamentalmente a expensas del aumento del tamaño de estas células musculares.

DISTINTAS FORMAS DE HIPERTROFIA CARDIACA

Patológica vs fisiológica

La HC podría interpretarse “a priori” como una respuesta adaptativa del miocardio frente a la situación que la origina.

De acuerdo a lo enunciado en la Ley de Laplace (Tensión: Presión x Radio/2 x Espesor), el aumento del espesor de la pared ventricular como consecuencia de la hipertrofia favorecería la normalización del estrés al que está sometido el ventrículo en situaciones de sobrecarga hemodinámica.

La HC puede clasificarse en fisiológica o patológica según la situación que desencadene su desarrollo. La HC fisiológica es la que se observa en individuos que realizan entrenamiento físico intenso (“corazón del atleta”) o durante el embarazo. La HC es patológica cuando ocurre en el marco de distintas enfermedades, como por ejemplo en sujetos con hipertensión arterial, algunas valvulopatías o en el post infarto agudo de miocardio. La HC fisiológica constituye una respuesta adaptativa y reversible del miocardio que tiende a mantener o aun mejorar la función contráctil frente a la mayor demanda. Se caracteriza por el aumento de la masa cardíaca a expensas del crecimiento de los cardiomiocitos con aumento proporcional del resto de los elementos estructurales del miocardio. En contraste, en la HC patológica el crecimiento de los cardiomiocitos se acompaña de aumento de la fibrosis intersticial; mayor incidencia de apoptosis; disminución de la densidad capilar y reprogramación de la expresión génica con inducción de genes fetales. Estas alteraciones miocárdicas son las que se asocian con deterioro de la función ventricular y mal pronóstico. La HC patológica constituye uno de los principales factores independientes de riesgo cardiovascular asociado al desarrollo de arritmias, insuficiencia cardíaca y muerte.^{3, 4} Son numerosas las evidencias que sustentan que la HC patológica no es necesaria para la compensación funcional frente a una sobrecarga hemodinámica a pesar de prevenir o atenuar el aumento del estrés parietal. La inhibición de su desarrollo en distintas condiciones de sobrecarga hemodinámica experimental no produce deterioro en la función cardíaca mientras que la in-

ducción de su regresión reduce el riesgo cardiovascular, independientemente del tratamiento por el que se logre. En la fig. 62-1 se resumen las diferencias estructurales y funcionales que caracterizan a la HC fisiológica y patológica. Si bien la HC fisiológica y la patológica en etapas tempranas de su desarrollo parecen compartir un mismo fenotipo (aumento de la masa cardíaca), tal como se mencionó anteriormente las evidencias sustentan que se trata de dos entidades diferentes. Las diferencias entre la HC fisiológica y patológica a nivel de la geometría ventricular izquierda, molecular y metabólico se detallan a continuación.

HC concéntrica vs. excéntrica

La HC puede ser clasificada, según la geometría adoptada por el ventrículo izquierdo, en concéntrica y excéntrica teniendo en consideración la relación entre el espesor parietal y el diámetro de la cavidad.

La HC concéntrica se caracteriza por un aumento relativo del espesor de la pared ventricular izquierda sin cambios o, en algunos casos, con una pequeña reducción del volumen de la cámara. En este tipo de HC los sarcómeros adoptan un arreglo en paralelo dentro del cardiomiocito, que explica el aumento del espesor de la pared. La HC excéntrica se caracteriza por el aumento del volumen de la cámara ventricular. El espesor relativo de la pared puede ser normal, estar aumentado o disminuido. En este caso la síntesis de nuevos sarcómeros en serie produce un aumento fundamentalmente de la longitud de los cardiomiocitos.

Un estímulo patológico, como la sobrecarga de presión (por hipertensión arterial o estenosis aórtica) produce un aumento del estrés sistólico de la pared ventricular, que conduce al desarrollo de HC concéntrica. Estímulos que provocan sobrecarga de volumen (como la regurgitación aórtica

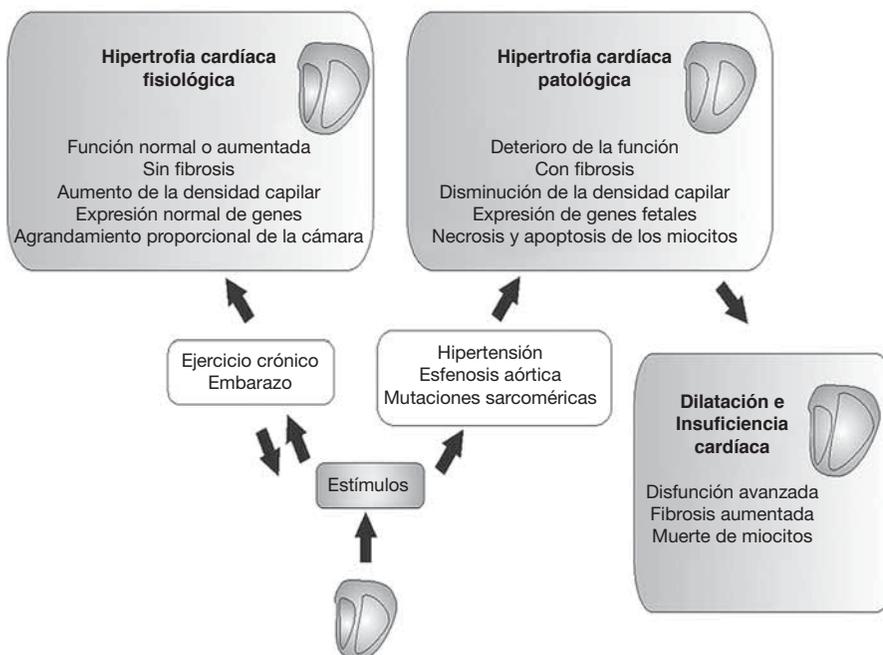


Figura 62-1. La hipertrofia cardíaca se clasifica como fisiológica cuando se considera una respuesta adaptativa frente a una situación de sobrecarga hemodinámica como ocurre en el entrenamiento físico intenso y durante el embarazo. Es reversible y se caracteriza por tener contractilidad normal o aumentada. La hipertrofia cardíaca patológica, en cambio, se desarrolla en el marco de una enfermedad cardiovascular como la hipertensión arterial o luego de un infarto agudo de miocardio, favoreciendo el desarrollo de insuficiencia cardíaca y muerte.

o las fístulas arterio-venosas) producen un aumento del estrés diastólico de la pared y resultan en el desarrollo de HC excéntrica. Estudios clínicos sugieren que la HC excéntrica inducida por estímulos patológicos constituye un factor de riesgo mayor que la HC concéntrica, existiendo mayor probabilidad de que evolucione a insuficiencia cardíaca. La HC que se desarrolla luego del infarto de miocardio posee un fenotipo caracterizado por aumento del espesor de la pared ventricular en la región no infartada con dilatación de la cavidad. En este caso particular, la HC ocurre como consecuencia de una situación de sobrecarga hemodinámica compleja, en la que se combina la sobrecarga de volumen y de presión.

Por otro lado, un estímulo fisiológico puede llevar no sólo al desarrollo de HC concéntrica sino también excéntrica. El ejercicio aeróbico de resistencia, también llamado isotónico o ejercicio dinámico (por ejemplo natación o correr largas distancias) y el embarazo aumentan el retorno venoso hacia el corazón, que resulta en una sobrecarga de volumen y desarrollo de HC excéntrica. El entrenamiento físico relacionado al desarrollo de fuerza, también llamado isométrico o ejercicio estático, como el levantamiento de pesas, se asocia con sobrecarga de presión e HC concéntrica (fig. 62-2).

ASPECTOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA HC PATOLÓGICA Y FISIOLÓGICA

En la HC patológica (fig. 62-3) el estrés biomecánico (estiramiento) impuesto al miocardio por la sobrecarga hemodinámica se traduce en la liberación autócrina/parácrina de factores neurohumorales como angiotensina II y endotelina

1 que no sólo activan sus propios receptores de membrana acoplados a proteína G sino que además promueven la transactivación de receptores con actividad de tirosina quinasa como el del factor de crecimiento epidérmico. Ha sido ampliamente demostrado en trabajos de nuestro laboratorio así como por otros investigadores que la isoforma del NHE-1 desempeña un papel crítico en la fisiopatología de la HC patológica.⁵ El estiramiento del miocardio conduce a la fosforilación e hiperactivación del NHE-1.⁶ La hiperactividad del NHE-1 provoca una sobrecarga de sodio intracelular que favorece el aumento de la concentración de calcio intracelular a través del intercambiador Na^+/Ca^{2+} . El aumento sostenido de la concentración de calcio intracelular activa vías prohipertroóficas, en particular la de la fosfatasa calcineurina pero también posiblemente la de la CaMKII, que conducen al aumento de la actividad transcripcional y el desarrollo de HC patológica. No sólo ha sido hallado el NHE-1 hiperactivo en el miocardio hipertroífico de gran variedad de patologías cardiovasculares, sino que además su hiperactividad fue demostrada como suficiente para desencadenar el desarrollo de HC patológica.⁷ Más interesante todavía es que su inhibición específica induce la regresión de la HC patológica en numerosos modelos experimentales aunque la causa de la misma no sea resuelta (por ejemplo: induce la regresión de la HC en ratas espontáneamente hipertensas sin causar un descenso significativo de la presión arterial) (ver⁵ para revisión). A pesar de este gran número de evidencias que sustentan el protagonismo del NHE-1 en el desarrollo de HC patológica su potencial participación en la HC fisiológica no ha sido aun dilucidada. Si consideramos que, tanto en la HC patológica como en la fisiológica, el estímulo que censa el miocardio y que convierte en una señal intracelular pro-

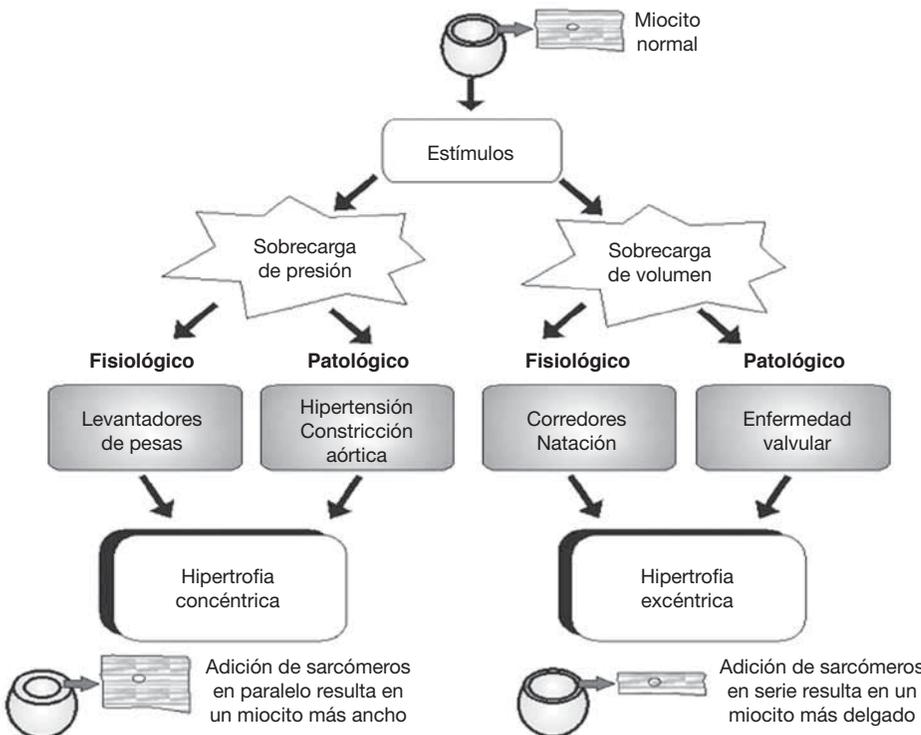


Figura 62-2. Clasificación de la hipertrofia cardíaca fisiológica y patológica según la relación espesor de la pared ventricular izquierda y el diámetro de ésta cavidad. Cuando el estímulo es la sobrecarga de presión, ya sea de origen fisiológico (entrenamiento de fuerza o isométrico) o patológico (como hipertensión arterial), se produce HC concéntrica. En respuesta a la sobrecarga de volumen, fisiológica por entrenamiento aeróbico o isotónico o patológica se produce la HC excéntrica.

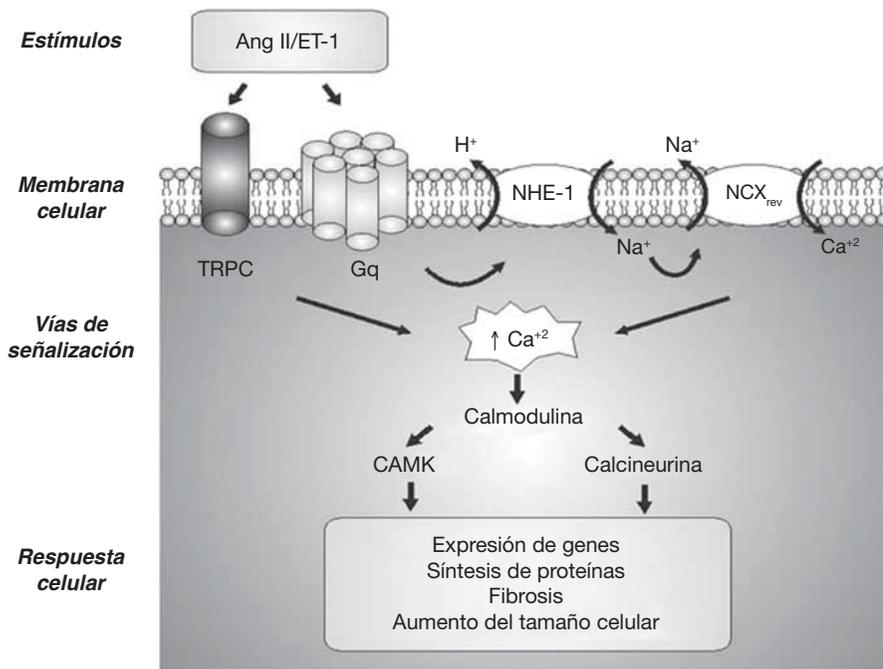


Figura 62-3. Representación esquemática de las vías de señalización intracelular de la hipertrofia cardíaca patológica.

hipertrofica es su estiramiento (por la sobrecarga hemodinámica), resultan al menos intrigantes las razones por las que en un caso conduce a una respuesta adaptativa (preservando o aún mejorando la función cardíaca) y en otro evoluciona hacia la HC patológica. La activación de la calcineurina es un evento distintivo de la HC patológica, provocando un crecimiento exagerado y desorganizado de los miocitos, con re-expresión de genes fetales, aumento de los depósitos de colágeno y deterioro de la contractilidad.

Recientemente se propuso que canales catiónicos no selectivos sensibles a estiramiento (TRPC), participarían en el ingreso de calcio inducido por el estiramiento miocárdico induciendo el aumento de su concentración intracelular y la subsecuente activación de la vía de la calcineurina.⁸ Por otra parte, ha sido demostrado también que la quinasa inducible por sodio-1 (SIK1), activada por CAMKII, participa en la cascada de señales intracelulares que conduce a la activación de factores de transcripción responsables del crecimiento hipertrofico.⁹

La HC fisiológica (fig. 62-4) es iniciada por factores de crecimiento, como el IGF-I, la hormona de crecimiento y la propia insulina. En particular, la HC fisiológica inducida por el ejercicio físico en modelos animales y en atletas está relacionada con aumento de la producción y concentraciones plasmática y cardíaca de IGF-I.^{10, 11} Cuando estos factores se unen en la membrana celular a sus receptores con actividad de tirosina quinasa, se activa la cascada de señales mediada por las quinasas fosfatidil inositol trifosfato (PI3K) y proteína quinasa B o Akt que, a través de la activación del factor mTOR y de otros mediadores intracelulares, estimulan la síntesis proteica. También se ha demostrado en atletas que durante el ejercicio físico aumenta la liberación del neurotransmisor norepinefrina que ejercería su efecto principalmente potenciando la contractilidad más que estimulando la proliferación.

El estudio de los efectos del IGF-I ha tomado gran relevancia últimamente debido al abuso por los deportistas de alto rendimiento, tales como nadadores y ciclistas, por su efecto anabólico y con el objetivo de aumentar su rendimiento.

ASPECTOS METABÓLICOS ASOCIADOS A LA HIPERTROFIA CARDÍACA PATOLÓGICA Y FISIOLÓGICA

En el corazón normal y saludable la oxidación de ácidos grasos es la principal vía metabólica involucrada en la generación de energía. De ella se obtiene el 60-70 % de la producción de ATP, mientras que el metabolismo del lactato y la glucosa proveen el resto.¹²

El corazón es capaz de cambiar el sustrato energético en condiciones en que esto resulte necesario, lo cual se considera un mecanismo adaptativo que le permite producir continuamente ATP.

El metabolismo en la HC patológica se caracteriza por una disminución de la oxidación de ácidos grasos y aumento del metabolismo de la glucosa, de forma similar a lo que ocurre en el corazón fetal cuando el suplemento de oxígeno, el transporte y metabolismo de los ácidos grasos es limitado. Este cambio del metabolismo podría considerarse un mecanismo protector que le permite al corazón producir más ATP por oxígeno consumido.

En contraste, la HC fisiológica inducida por el ejercicio se caracteriza por un aumento de la oxidación de ácidos grasos y glucosa. Es importante mencionar que en la HC patológica e insuficiencia cardíaca, el metabolismo de la glucosa disminuye por resistencia a la insulina, lo cual disminuye la capacidad del corazón de generar suficiente ATP.¹²

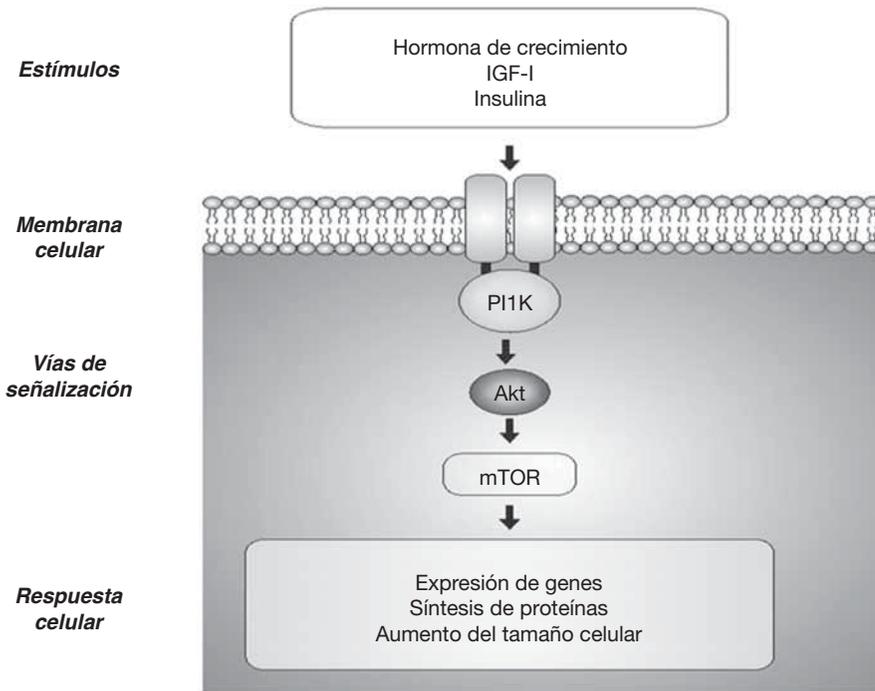


Figura 62-4. Representación esquemática de la principal vía de señalización intracelular involucrada en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca fisiológica. Aun no ha sido dilucidado el rol del NHE-1 en esta forma de hipertrofia cardíaca.

COMENTARIOS FINALES

Como se ha discutido, diferentes condiciones fisiológicas y patológicas imponen una sobrecarga hemodinámica para el corazón, conduciendo de esta forma al desarrollo de HC. Los cambios estructurales del miocardio constituyen la principal expresión de esta respuesta. Dado que el corazón es un órgano altamente diferenciado, su crecimiento se produce principalmente por un incremento en el tamaño de los cardiomiocitos determinado por el aumento de la síntesis proteica. Este proceso comprende además la respuesta de los elementos no musculares del miocardio (matriz extracelular y vasos sanguíneos) que será distinta en el caso de la HC fisiológica y la HC patológica.

El crecimiento muscular mencionado es complejo; en el interior de los miocitos diferentes pasos regulatorios pueden ser activados a partir de las señales de sobrecarga y/o de los diferentes factores neurohumorales producidos. Las moléculas implicadas en esta respuesta no operan en forma aislada, sino que participan de una intrincada red de señalización intracelular con frecuentes puntos de entrecruzamiento generando interdependencia. Esto posiblemente explique, al menos en parte, porque algunos mecanismos que participan de la respuesta hipertrófica aún no han sido completamente aclarados.

Es indudable que aunque el aumento de la masa cardíaca representa el fenotipo común a través del cual el corazón responde a diferentes situaciones, fisiológicas y patológicas, de sobrecarga hemodinámica específicamente en el caso de los estímulos patológicos, la HC constituye el paso inicial del camino hacia el desarrollo de insuficiencia cardíaca y/o arritmias.

El avance del conocimiento en esta área de la medicina cardiovascular alcanza una significación relevante, por ejemplo, ante la posibilidad de diseñar e implementar nuevas es-

trategias terapéuticas que favorezcan el desarrollo de HC de características “fisiológicas” aun ante situaciones patológicas. En este sentido en nuestro laboratorio hemos logrado un avance importante al “convertir” a la HC patológica de ratas espontáneamente hipertensas (cepa SHR) en HC fisiológica luego de someterlas a una rutina intensa de entrenamiento aeróbico.¹³ Del mismo modo existen evidencias clínicas que demuestran que el ejercicio físico regular produce un fenotipo cardioprotector y benéfico en pacientes con insuficiencia cardíaca, mejorando su capacidad funcional y calidad de vida.¹⁴ Por otro lado, evidencias recientes demostraron que el ejercicio físico en ratas produce un aumento de la expresión y activación de los canales sarcolemales de K^+ dependientes de ATP, sugiriendo que al producir un acortamiento del potencial de acción se prevendría la sobrecarga de calcio, característica de la señalización de la hipertrofia patológica.¹⁵

Bibliografía sugerida

1. Urbanek K, Quaini F, Tasca G y col. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:10440-10445.
2. Chen X, Wilson RM, Kubo H y col. Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. *Circ Res* 2007; 100: 536-544.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-1566.
4. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580-586.
5. Cingolani HE, Ennis IL. Sodium-hydrogen exchanger, cardiac overload, and myocardial hypertrophy. *Circulation* 2007; 115: 1090-1100.

6. Cingolani HE, Ennis IL, Aiello EA, Pérez NG. Role of autocrine/paracrine mechanisms in response to myocardial strain. *Pflugers Arch* 2011; 462: 29-38.
7. Nakamura TY, Iwata Y, Arai Y, Komamura K, Wakabayashi S. Activation of Na⁺/H⁺ exchanger 1 is sufficient to generate Ca²⁺ signals that induce cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 2008;103: 891-899.
8. Eder P, Molkentin JD. TRPC channels as effectors of cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2011, 108: 265-272.
9. Popov S, Venetsanou K, Chedrese PJ y col. Increases in intracellular sodium activate transcription and gene expression via the salt-inducible kinase 1 network in an atrial myocyte cell line. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H57-65.
10. Scheinowitz M, Kessler-Icekson G, Freimann S y col. Short- and long-term swimming exercise training increases myocardial insulin-like growth factor-I gene expression. *Growth Horm IGF Res* 2003, 13: 19-25.
11. Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA y col. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res* 2001, 89: 977-982.
12. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 191-227.
13. Garcarena CD, Pinilla OA, Nolly MB y col. Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2009; 53: 708-714.
14. Davies EJ, Moxham T, Rees K y col. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 706-715.
15. Zingman LV, Zhu Z, Sierra A y col. Exercise-induced expression of cardiac ATP-sensitive potassium channels promotes action potential shortening and energy conservation. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 51: 72-81.