

Consideraciones moleculares de la insuficiencia cardíaca

Dr. Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga*

* Jefatura de Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».

Para llegar a la etapa final de la falla cardíaca o su descompensación, se debió iniciar una cascada de acontecimientos moleculares después del daño miocárdico, y progresar debido a múltiples factores, de los cuales es probable que la inflamación sea la principal causa. Dentro de este complejo sistema del proceso inflamatorio ocurren cambios secundarios a nivel neuroendocrino que afectan procesos secundarios que conectan la función con otros sistemas, como, por ejemplo, el sistema renal. El común denominador son finalmente los cambios estructurales que afectan la remodelación/antiremodelación de los cardiomiocitos, los cambios hemodinámicos y los procesos moleculares que son la base del sistema inflamatorio, apoptótico y neuroendocrino que afectan otros sistemas y que funcionalmente se manifiestan con alteraciones en la función sistólica o diastólica (Figura 1 y Cuadro I).

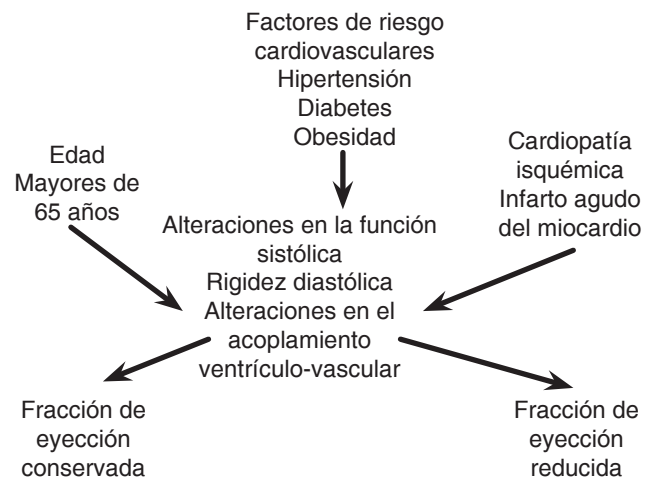


Figura 1. Factores de riesgo para falla cardíaca.

Cuadro I. Resumen de los mecanismos moleculares involucrados en la génesis y progresión de la falla cardíaca.

Sistema/molécula	Efectos
Hipertrofia patológica de la célula miocárdica	La remodelación patológica, derivada de un daño del miocardio, resulta de la interacción anormal del citoesqueleto con moléculas biomecánicas como proteína-B1 de unión a integrinas melusina Proteínas MLP, proteínas de dominio muscular LIM, de la línea z y del complejo distrofina-distroglicano Factores de crecimiento similares a insulina tipo 1 IGF-1, que activan las cascadas de fosforilación de PI3K/ATK. Apoptosis y desequilibrio del sistema de óxido reducción Deficiencias en las reservas de fosfato de alta energía Acortamiento sarcomérico por alteraciones en la estructura de los microtúbulos Alteración en la traducción de señales beta-adrenérgicas Desorganización de las estructuras del citoesqueleto Alteraciones de la estructura del espacio intersticial y fibrosis

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

Continúa Cuadro I. Resumen de los mecanismos moleculares involucrados en la génesis y progresión de la falla cardíaca.

Proteínas contráctiles y del citoesqueleto	Cambios en la expresión de genes y de isoformas de cadenas pesadas de miosina, troponina T y de cadenas ligeras de miosina-1 (fenotipos fetales) Este cambio reduce la actividad de ATP asa, inicialmente protector, con resultado final en el estrés miocárdico y persiste activación neuroendocrina Proteínas sarcoméricas, como titina, miomesina a-actina, están disminuidas en etapas terminales de la falla cardíaca, mientras que proteínas del citoesqueleto, como tubulina, vinculina, distrofina, talina y espectrina, están elevadas
Alteraciones en el ciclo del calcio, sistema SERCA, receptor de rianodina	Existe hiperfosforilación por proteinkinasa A de canales de RyR2 (rianodina/canal liberador de calcio) Captación reducida de calcio por el SERCA (sistema de captación de calcio por el retículo sarcoplásmico) por la hiperfosforilación de fosfolamdanano por proteinkinasa A Depleción de proteínas estabilizadoras calstabin 2 (FKBP12.6), que permite fuga de calcio del retículo sarcoplásmico durante la diástole La calcineurina y la cinasa dependiente del calcio calmodulina (CAMK) ocasionan una respuesta hipertrófica de los miocitos. La calcineurina desfosforila factores de transcripción como NFAT (factor nuclear de células T activadas), que activan factores de crecimiento del cardiomiocito, desarreglo mitocondrial y alteraciones del receptor de rianodina
Alteraciones mitocondriales	Disminución considerable del ATP Disminución del almacenamiento de nucleótido de adenina y de las concentraciones de fosfato de creatina Apoptosis inducida por múltiples vías Regulación a la baja por el sistema de estrés oxidativo, hipoxia crónica
Inflamación y apoptosis	La activación de la cascada inflamatoria en el miocardio está mediada por proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPks) Vía MAPK/ERK1/2: su principal estímulo deriva de la activación de angiotensina II, endotelinas, distensión celular y receptores activados alfa o beta adrenérgicos, la fosforilación inducida por proteínas Ras, activa moléculas Raf-1 que fosforilan moléculas ERK1/2, que una vez traslocadas al núcleo, activan las transcripciones de genes de proliferación para el miocito o con actividad endocrina como el del péptido natriurético cerebral Vías dependientes de JNK y p38 activan los sistemas de apoptosis mediados por caspasas La activación de factores nucleares y la transcripción de proteínas para la síntesis de interleucinas, como IL-1B, inducida por NLRP3 (nucleótidos unidos a receptores con dominio de piridina 3) Persistente elevación de receptores para interleucinas 6, 1 y FNT (factor de necrosis tumoral), principalmente en etapas tardías o avanzadas de falla cardíaca, que inducen regulación a la baja de genes reguladores de canales de calcio a nivel sarcoplásmico, hipertrofia del cardiomiocito y apoptosis FNT sobrerregula el receptor tipo 1 (AT1R) de angiotensina II, principalmente después de eventos como infarto agudo del miocardio, favoreciendo la aparición de fibrosis, así como la persistente activación de proteínas LOX (oxidasas de fibroblastos) y otros factores como el TGF (factor transformante beta) que se encargan del reclutamiento de células inflamatorias y activación de fibroblastos (Figura 2)
Modificaciones del sistema adrenérgico y disfunción dinámica mediada por el cerebro	La hiperactividad del sistema simpático en la falla cardíaca ocurre tanto en el patrón de falla sistólica como diastólica Los mecanismos involucrados se han reconocido principalmente en alteraciones del reflejo de barorreceptores arteriales, reflejos cardiopulmonares atenuados que ocasionan hiperexcitación simpática derivada de alteraciones en el reflejo de llenado cardíaco o pulmonar, apnea del sueño, isquemia miocárdica, obesidad, ejercicio El sistema de nervios aferentes renales responde de manera masiva a la hipoperfusión secundaria, aumentando el estado de respuesta simpática Se ha demostrado que los receptores de angiotensina II (AT1-R) se encuentran ampliamente distribuidos en el hipotálamo y médula, tienen una respuesta de activación simpática ante el estímulo de angiotensina II, además de desencadenar respuesta de oxidorreducción, como se ha demostrado en la parte ventrolateral de la médula donde se encuentran núcleos vasomotores

Continúa Cuadro I. Resumen de los mecanismos moleculares involucrados en la génesis y progresión de la falla cardíaca.

Modificaciones del sistema adrenérgico y disfunción dinámica mediada por el cerebro

Por sí misma, la inflamación cerebral está asociada con un aumento en el estado de excitación simpática e hiperreactividad a angiotensina II, potenciando la activación de sistemas de fosforilación de quinasas con actividades finales de síntesis de interleucinas inflamatorias. La hiperexcitación adrenérgica de receptores B-1 activa señales de hipertrofia y fibrosis en los cardiomiocitos, o bien estimula la producción de angiotensina II y endotelina 1. La estimulación persistente de receptores adrenérgicos B-2 potencia la proliferación de fibroblastos, miofibroblastos, depósito de colágeno e hipertrofia de cardiomiocitos, así como la síntesis de interleucinas proinflamatorias. La estimulación simpática persistente bloquea la acción del receptor de rianodina y alteraciones consecuentes de la movilización del calcio del retículo sarcoplásmico. La persistencia de estimulación de receptores B1 genera regulación a la baja de receptores adrenérgicos, mediante la activación de fosforilación del receptor e internalización. El efecto global es la baja reserva inotrópica, así como la depleción de norepinefrina en terminales nerviosas.

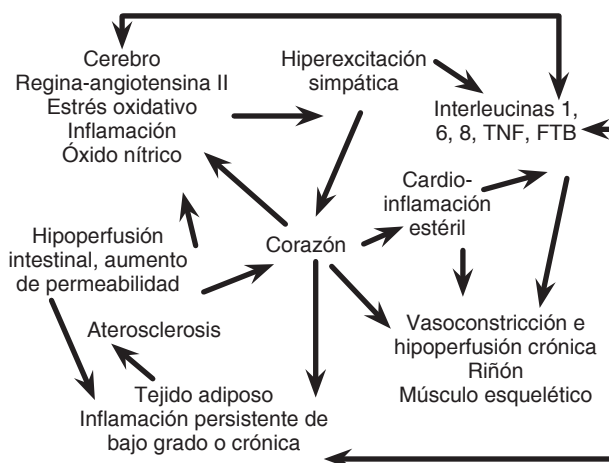


Figura 2. Fisiopatología de la falla cardíaca.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation-cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14:251-265.
2. Reed BN, Street SE, Jensen BC. Time and technology will tell: the pathophysiologic basis of neurohormonal modulation in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10:543-557.
3. Kishi T. Heart failure as a disruption of dynamic circulatory homeostasis mediated by the brain. *Int Heart J.* 2016;57:145-149.
4. Eng-Cecea L. Biología molecular de la insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Mex.* 2007;77:94-105.
5. Force T, Michael A, Kilter H, Haq S. Stretch-activated pathways and left ventricular remodeling. *J Card Fail.* 2002;8:S351-S358.
6. Brancaccio M, Fratta L, Notte A, Hirsch E, Poulet R, Guazzone S, et al. Melusin, a muscle-specific integrin beta1-interacting protein, is required to prevent cardiac failure in response to chronic pressure overload. *Nat Med.* 2003;9:68-75.
7. Dorn GW 2nd, Force T. Protein kinase cascades in the regulation of cardiac hypertrophy. *J Clin Invest.* 2005;115:527-537.
8. Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev.* 2002;82:945-980.
9. DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C, Kovacs A, Courtois M, et al. Akt1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation.* 2006;113:2097-2104.
10. Wilson EM, Spinale FG. Myocardial remodeling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstitium. *Ann Med.* 2001;33:623-634.
11. Walsh K. Akt signaling and growth of the heart. *Circulation.* 2006;113:2032-2034.
12. Tsutsui H, Tagawa H, Kent RL, McCollam PL, Ishihara K, Nagatsu M, et al. Role of microtubules in contractile dysfunction of hypertrophied cardiocytes. *Circulation.* 1994;90:533-555.
13. Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev.* 1986;66:710-771.
14. Hein S, Kostin S, Heling A, Maeno Y, Schaper J. The role of the cytoskeleton in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2000;45:273-278.