

2010 Diciembre, 2(2): 1-1

## LA PREVENCIÓN DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA (HVI) POR LOSARTAN MEJORA LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA. ROL DE LAS ESPECIES REACTIVAS DEL OXIGENO (ROS) Y DEL INTERCAMBIADOR $\text{Na}^+/\text{H}^+$ MIOCÁRDICO (NHE-1)

Álvarez MC, Cingolani OH, Pérez NG, Ennis IL, Mosca SM, Schinella GR, Escudero EM, Cónsole G, Cingolani HE

*Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC), Facultad de Ciencias Médicas de La Plata (UNLP) y Johns Hopkins University, Baltimore, USA*

e-mail: alvarezmc@aetos.med.unlp.edu.ar

### Introducción

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por sobrecarga de presión se considera un mecanismo compensatorio que normaliza el estrés parietal. Ello implica que evitar HVI sin disminuir la presión deterioraría la función miocárdica, lo cual no siempre sucede.

### Objetivo

Nuestro objetivo fue tratar de aclarar esta controversia usando un modelo de HVI por constricción aórtica transversal (TAC) en ratón.

Materiales y métodos: Se utilizaron ratones BALB/cAnN machos de 8-12 semanas de edad. En forma aleatoria se asignaron a los siguientes grupos: 1) TAC (n=7), 2) TAC+LOS (n=8, recibieron 40 mg/Kg/día de Losartan en el agua de bebida, 3) Sham (n=8, se les realizó toracotomía sin TAC) y 4) Sham+LOS (n=7). Los animales se siguieron durante 7 semanas post-cirugía. Al cabo de las 7 semanas, previa ecocardiografía los animales fueron sacrificados y los corazones aislados inmediatamente. Además de parámetros ecocardiográficos, se determinó mediante análisis histológico el área de sección de los miocitos y el volumen fraccional del colágeno. También se midió la actividad enzimática de la proteína quinasa p90RSK mediante western blot, la fosforilación de la isoforma 1 del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE-1) por inmunoprecipitación seguida de western blot y las TBARS como marcador de estrés oxidativo.

### Resultados

La TAC aumentó el índice de masa VI vs Sham ( $4.86 \pm 0.17$  vs  $3.42 \pm 0.11$  mg/g,  $P < 0.05$ ). Esto correlacionó con aumento del área de sección de miocitos ( $280 \pm 3$  vs  $199 \pm 8$   $\mu\text{m}^2$ ,  $P < 0.05$ ) y del volumen fraccional de colágeno ( $5.62 \pm 0.43$  vs  $1.95 \pm 0.10$  %,  $P < 0.05$ ), efectos mitigados por LOS ( $3.74 \pm 0.16$  mg/g,  $219 \pm 5$   $\mu\text{m}^2$  y  $3.34 \pm 0.44$  %, respectivamente,  $P < 0.05$  vs TAC). El acortamiento endocárdico (AE) cayó con la HVI vs Sham ( $51 \pm 2$  % vs  $63 \pm 1$  %,  $P < 0.05$ ). La regresión de HVI con LOS aumentó el AE ( $57 \pm 1$  %,  $P < 0.05$  vs TAC) pese al aumento del estrés parietal de fin de sístole ( $46 \pm 8$  %,  $n=6$ ,  $P < 0.05$  vs TAC). El estrés diastólico tampoco explicó el aumento del AE en este grupo. LOS no modificó el AE en Sham ( $61 \pm 1$  %) descartando un posible efecto inotrópico positivo. La HVI se acompañó de aumento de TBARS vs Sham ( $0.19 \pm 0.01$  vs  $0.12 \pm 0.03$  mmol/ml,  $P < 0.05$ ) y de activación de la quinasa redox-sensible p90RSK ( $2.18 \pm 0.22$  vs  $1.57 \pm 0.08$  ua,  $P < 0.05$ ) con el consecuente aumento de fosforilación del NHE-1 ( $2.00 \pm 0.16$  vs  $0.90 \pm 0.11$  ua,  $P < 0.05$ ). LOS anuló el aumento de TBARS ( $0.06 \pm 0.02$  mmol/ml) y de fosforilación de p90RSK ( $1.45 \pm 0.03$  ua) y NHE-1 ( $0.97 \pm 0.07$  ua).

### Conclusiones

LOS previno la HVI manteniendo la contractilidad a pesar del mayor estrés parietal, sugiriendo que la HVI es un fenómeno maldaptativo. El aumento de ROS y la activación del NHE-1 parecen jugar un rol fundamental en la patogénesis de la HVI. El efecto antihipertrófico de LOS pareciera deberse a su capacidad de bloquear la activación redox-sensible de p90RSK y del NHE-1.