

# Inhibición de la hipertrofia ventricular izquierda, normalización de la respuesta contráctil cardíaca y estrés oxidativo en hipertensión experimental

## *Inhibition of Left Ventricular Hypertrophy, Normalization of the Contractile Response and Oxidative Stress in Experimental Hypertension*

HERNÁN GÓMEZ LLAMBI<sup>1</sup>, BRUNO BUCHHOLZ<sup>MTSAC, 2</sup>, GABRIEL CAO<sup>1</sup>, GRACIELA OTTAVIANO<sup>1</sup>, ANGÉLICA MULLER<sup>1</sup>, RICARDO GELPI<sup>MTSAC, 1</sup>, MATILDE OTERO-LOSADA<sup>1</sup>, JOSÉ MILEI<sup>MTSAC, 1</sup>

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión arterial se ha interpretado como un mecanismo de protección para reducir el estrés parietal y prevenir la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, paradójicamente, su presencia se acompaña de un incremento de la morbimortalidad cardiovascular. El presente estudio se llevó a cabo con el propósito de evaluar si el tratamiento antihipertensivo crónico inhibe el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y revierte el deterioro de la respuesta betaadrenérgica cardíaca y su posible relación con cambios en el metabolismo oxidativo del miocardio.

**Material y métodos:** Ratas macho espontáneamente hipertensas (REH, 2 meses de edad) se distribuyeron en grupos ( $n_{\text{grupo}} = 18$ ) según (mg/kg, v.o.): losartán 30 (L), hidralazina 11 (H), rosuvastatina 10 (R), carvedilol 20 (C), agua (control tratamiento). Control hipertensión: 18 ratas normotensas (Wistar-Kyoto, WKY). Periódicamente se registraron la presión arterial sistólica (PAS) (pletismografía, en animales despiertos) y el peso corporal (PC). Luego de 16 meses se practicó eutanasia. El 50% de los corazones se montaron en preparación de Langendorff para medir contractilidad preestímulo y postestímulo betaadrenérgico [isoproterenol (Iso):  $10^{-6}\text{M}$ ,  $10^{-7}\text{M}$ ,  $10^{-5}\text{M}$ ]. En los corazones restantes se registró el peso del ventrículo izquierdo (PVI), que se normalizó por el PC. Se cuantificó la expresión inmunohistoquímica de tiorredoxina 1 (Trx-1), peroxirredoxina 2 (Prx-2) y glutarredoxina 3 (Grx-3) (indicadores antioxidantes).

**Resultados:** Peso corporal: similar en todos los grupos. PAS (mm Hg):  $154 \pm 3$  (L),  $137 \pm 1$  (H),  $190 \pm 3$  (R)\*\*\*,  $206 \pm 3$  (REH)\*,  $183 \pm 1$  (C)\*\*\*,  $141 \pm 1$  (WKY) (\* $p < 0,05$  vs. L, H, WKY; \*\* $p < 0,05$  vs. L, H, WKY, REH). El PVI/PC de REH y R fue mayor ( $p < 0,05$ ) respecto de L, H, C y WKY. En C no se observó correlación entre hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. Grupos REH, R y C: mostraron depresión de contractilidad basal vs. L, H y WKY. Respuesta a Iso  $10^{-5}\text{M}$ : similar en WKY y L; disminuida en C, H, R y REH. Expresión de Trx-1, Prx-2 y Grx-3: aumentó en C, H, R y L (1,5-2 veces promedio;  $p < 0,01$  vs. REH y WKY).

**Conclusiones:** El tratamiento con losartán, hidralazina y carvedilol previno el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. El losartán normalizó la respuesta al isoproterenol en REH. Factores adicionales participarían en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda con deterioro de la respuesta inotrópica a la estimulación betaadrenérgica en hipertensión. El aumento en la expresión de tiorredoxinas por tratamientos antihipertensivos sugiere un beneficio asociado, aumentando la respuesta antioxidante frente al estrés oxidativo en hipertensión.

**Palabras clave:** Losartán - Rosuvastatina - Carvedilol - Hidralazina - Hipertrofia ventricular izquierda - Estrés oxidativo - Tiorredoxina 1 - Glutarredoxina 3 - Peroxirredoxina 2

### ABSTRACT

**Background and objectives:** Left ventricular hypertrophy secondary to hypertension has been perceived as a protective mechanism to reduce wall stress and prevent heart failure. However, its presence is paradoxically associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. The aim of this study was to evaluate whether chronic antihypertensive treatment inhibits the development of left ventricular hypertrophy and normalize the reverting impaired cardiac beta-adrenergic response, and its possible association with changes in myocardial oxidative metabolism.

**Methods:** Spontaneously hypertensive male rats (SHR, 2 months old) were divided into groups ( $n_{\text{grupo}} = 18$ ) according to (mg/kg, p.o): losartan 30 (L), hydralazine-11 (H), rosuvastatin 10 (R), carvedilol 20 (C), and water (control treatment). The control

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:14-20. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i1.5350>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2015;83:6-7. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i1.5771>

Recibido: 24/10/2014 - Aceptado: 27/11/2014

Dirección para separatas: Matilde Otero-Losada - ININCA UBA-CONICET - Marcelo T. de Alvear 2270 - CABA, Argentina - e-mail: mol@fmed.uba.ar

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Cardiológicas. ININCA UBA-CONICET. Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Cátedra de Patología, UBA

FUENTES DE APOYO: Este estudio fue financiado por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) subsidio PID 2011-2014 Nro. 0671 y la Universidad de Buenos Aires (UBA) subsidio UBACYT 2002-100100739 junto con fondos personales.

hypertension group consisted of 18 normotensive rats (Wistar-Kyoto, WKY). Systolic blood pressure (SBP) (plethysmography in awake animals) and body weight (BW) were measured periodically. The animals were sacrificed at 16 months and 50% of the hearts were mounted in a Langendorff system to measure contractility before and after beta-adrenergic stimulation [isoproterenol (Iso):  $10^{-9}$  M,  $10^{-7}$  M, and  $10^{-5}$  M]. In the remaining hearts left ventricular weight (LVW) was measured and normalized by BW. Immunohistochemical expression of thioredoxin 1 (Trx-1), peroxiredoxin 2 (Prx-2) and glutaredoxin 3 (Grx-3) (antioxidant indicators) was quantified.

**Results:** Body weight was similar in all groups. Systolic blood pressure (mm Hg) was  $154 \pm 3$  (L),  $137 \pm 1$  (H),  $190 \pm 3$  (R)\*\*\*,  $206 \pm 3$  (SHR)\*,  $183 \pm 1$  (C)\*\*\*, and  $141 \pm 1$  (WKY) (\*  $p < 0.05$  vs. L, H, WKY, \*\*  $p < 0.05$  vs. L, H, WKY, SHR). LVW/BW was higher in SHR and R ( $p < 0.05$ ) compared with L, H, C and WKY. In C, there was no correlation between hypertension and left ventricular hypertrophy. SHR, R and C evidenced baseline contractile depression vs. L, H and WKY. The response to  $10^{-5}$  M Iso was similar in WKY and L, and reduced in C, H, R and SHR. The expression of Trx-1, Prx-2 and Grx-3 increased in C, H, R and L (average increase: 1.5-2 times;  $p < 0.01$  vs. SHR and WKY).

**Conclusions:** Treatment with losartan, hydralazine, and carvedilol prevented the development of left ventricular hypertrophy. Losartan normalized the response to isoproterenol in SHR. Additional factors might participate in the development of left ventricular hypertrophy with impaired inotropic response to beta-adrenergic stimulation in hypertension. The increased expression of thioredoxins as a result of antihypertensive treatment suggests an additional benefit, increasing the antioxidant response against oxidative stress in hypertension.

**Key words:** Losartan - Rosuvastatin - Carvedilol - Hydralazine - Left Ventricular Hypertrophy - Oxidative Stress - Trx-1 - Grx-3 - Prx-2

### Abreviaturas

<b>C</b>	Carvedilol	<b>PC</b>	Peso corporal
<b>ERO</b>	Especies reactivas del oxígeno	<b>PP</b>	Peso pulmonar
<b>Grx-3</b>	Glutarredoxina 3	<b>Prx-2</b>	Peroxirredoxina 2
<b>H</b>	Hidralazina	<b>PVI</b>	Peso del ventrículo izquierdo
<b>HMG-CoA</b>	Hidroxiacetilglutaril-coenzima A	<b>R</b>	Rosuvastatina
<b>HVI</b>	Hipertrofia de ventricular izquierda	<b>REH</b>	Ratas espontáneamente hipertensas
<b>IC</b>	Insuficiencia cardíaca	<b>Trx-1</b>	Tiorredoxina 1
<b>L</b>	Losartán	<b>WKY</b>	Wistar-Kyoto

### INTRODUCCIÓN

La prolongación de la vida, fruto del desarrollo farmacológico y tecnológico ha favorecido el incremento de patologías como la insuficiencia cardíaca (IC).

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) secundaria a hipertensión arterial se ha interpretado como un mecanismo de protección para reducir el estrés parietal y prevenir la IC. Sin embargo, la presencia de HVI, paradójicamente, se acompaña de un incremento de la morbimortalidad cardiovascular.

El objetivo de este trabajo fue el de evaluar en ratas genéticamente hipertensas (REH, una de las cepas endogámicas más utilizadas como modelo animal en el estudio de la hipertensión esencial humana) si el tratamiento crónico con fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento de la hipertensión arterial (sean hipotensores o no) y que actúan sobre diferentes mecanismos fisiológicos es capaz de inhibir el desarrollo de HVI con reversión del deterioro de la respuesta betaadrenérgica cardíaca, independientemente de la normalización de las cifras de presión arterial (PA), y si existe alguna relación de los posibles efectos con modificación del metabolismo oxidativo en el miocardio.

La IC es un síndrome clínico complejo que resulta de una alteración funcional y/o estructural, donde el corazón es incapaz de mantener un volumen minuto adecuado ante los diferentes requerimientos tisulares de oxígeno.

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de IC y de HVI, y la presencia de esta última incrementa hasta 6 veces la posibilidad de desarrollar IC. (1, 2)

Se ha postulado que la HVI cumple un rol protector cardíaco en la preservación de la función contráctil y la prevención de la IC. El estudio Framingham demostró que la HVI, según el patrón anatómico desarrollado, es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad general y cardiovascular incluyendo eventos cardiovasculares adversos, como IC, aterosclerosis, accidente cerebrovascular y/o muerte. (3, 4) Los resultados epidemiológicos plantean la necesidad de resolver los interrogantes que surgen con respecto al papel que desempeña la HVI en el desarrollo y en la evolución de la IC.

Se ha postulado que así como la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) cumple un papel muy importante en la remodelación y la HVI, (5) los antioxidantes como el glutatión, enzimas antioxidantes de la familia de las tiorredoxinas y otras como la superóxido-dismutasa y la catalasa, pueden tener un efecto protector atenuando o contrabalanceando la acción nociva de las ERO. (6)

Es llamativo el hecho de que las ERO en concentraciones bajas inducen la expresión de Trx-1 pero en concentraciones altas inactivan la Trx-1 a través de un desacople secundario a un desequilibrio entre óxido nítrico (NO) y ERO. De esta manera, la inactivación de la Trx-1 con el resultante aumento en los niveles

de ERO podría participar en respuestas diversas como la hipertrofia o la apoptosis. (7, 8) También se ha informado que la Trx-1 reduce la hipertrofia ventricular inducida por estimulación del receptor para angiotensina II cardíaco. (9)

Este estudio evalúa si el tratamiento antihipertensivo crónico inhibe el desarrollo de HVI con recuperación de la respuesta betaadrenérgica cardíaca deteriorada y su posible relación con cambios en el metabolismo oxidativo del miocardio. Se evaluó el efecto de distintos fármacos utilizados como antihipertensivos: losartán (hipotensor indirecto por bloqueo del receptor I de angiotensina II), hidralazina (hipotensor directo por su acción vasodilatadora), rosuvastatina [estatina hipolipemiente que bloquea la conversión de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en mevalonato] (10, 11) y carvedilol (betabloqueante con actividad antioxidante, hipotensora y antihipertrofica). (12, 13)

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se distribuyeron ratas macho espontáneamente hipertensas (REH, 2 meses de edad) en grupos ( $n_{\text{grupo}} = 18$ ) según (mg/kg, v.o.): losartán 30 (L), hidralazina 11 (H), rosuvastatina 10 (R), carvedilol 20 (C), agua (control tratamiento). Control hipertensión: 18 ratas normotensas (Wistar-Kyoto, WKY). Todos los animales fueron mantenidos en el bioterio del ININCA, con ciclos de luz-oscuridad de 12-12 horas, a una temperatura de  $21 \pm 2$  °C y alimentados con un balanceado extrusado, con contenido normal de sodio y 16-18% de proteínas (Cooperación-Argentina), de acuerdo con las recomendaciones del Canadian Council on Animal Care (1980-1984) (Guide to the care and use of experimental animals. 2 vols. Ottawa, Ont.: CCAC).

Semanalmente se determinó el peso corporal (PC). Quincenalmente se registró la PA por pletismografía de la cola usando un módulo NIBP controller (ADInstruments) en línea con un equipo PowerLab (ADInstruments). Los registros se almacenaron y analizaron con el *software* LabChart (ADInstruments).

## Eutanasia

Al final del tratamiento (16 meses) se practicó eutanasia por inyección de pentobarbital 40 mg/kg i.p. en todos los animales en estudio.

## Medición de la función contráctil en respuesta a la estimulación betaadrenérgica

El 50% de los corazones por grupo se montaron en un sistema de perfusión de acuerdo con la técnica modificada de Langendorff. El procedimiento completo duró menos de 1 minuto. El corazón se perfundió con *buffer* Krebs-Henseleit (mM: 118,5 NaCl; 4,7 KCl; 24,8 NaHCO<sub>3</sub>; 1,2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 1,2 MgSO<sub>4</sub>; 2,5 CaCl<sub>2</sub>; 10 glucosa) a pH 7,43-7,47; burbujeado con 95% de O<sub>2</sub> a 37 °C. Se colocaron dos electrodos conectados a un marcapasos y se estimuló a 175 latidos/minuto.

A través de un tubo de polietileno, un balón de látex colocado en el ventrículo izquierdo se conectó a un transductor de presión Deltram II (Utah Medical System), conectado a su vez a una computadora por medio de un convertidor analógico-digital. Este equipo permitió obtener y almacenar los valores de presión del ventrículo izquierdo y sus registros derivados (dP/dt +) en tiempo real.

Se registró la presión sistólica ventricular y el valor máximo de la dP/dt + (+dP/dt<sub>max</sub>) (un indicador de velocidad

de desarrollo de la fuerza contráctil) en respuesta a la estimulación con isoproterenol: 10<sup>-9</sup>, 10<sup>-7</sup> y 10<sup>-5</sup> M.

## Expresión inmunohistoquímica de tiorredoxinas

El resto de los corazones fueron disecados y los ventrículos izquierdos se pesaron (PVI) y se procesaron convencionalmente para evaluación inmunohistoquímica. Se utilizaron anticuerpos específicos antirredoxinas: antitiorredoxina-1, antiglutatiorredoxina-3 y antiperóxirredoxina-2 (anti-Trx-1, anti-Grx-3, anti-Prx-2, Abcam Inc., Cambridge, MA, USA). El PVI se normalizó según el PC.

Como indicadores de respuesta antioxidante se cuantificó la expresión nuclear de Trx-1 y Grx-3 y la expresión intersticial de Prx-2.

Se pesaron ambos pulmones (PP) y los valores registrados se normalizaron de acuerdo con el PC (PP/PC).

## Análisis estadístico

Los datos fueron analizados por ANOVA seguido de la prueba de Bonferroni para evaluar diferencias entre los factores de interés (SPSS® 14.0). Convencionalmente, se consideró diferencia significativa una  $p < 0,05$ .

## Consideraciones éticas

El protocolo se realizó de acuerdo con las recomendaciones del Canadian Council on Animal Care (1980-1984) (Guide to the care and use of experimental animals. 2 vols. Ottawa, Ont.: CCAC).

## RESULTADOS

### Presión arterial

En el grupo REH, la PA se elevó progresivamente desde el inicio del estudio (2 meses de edad) y alcanzó valores máximos a partir de los 4 meses de edad. Los grupos tratados con losartán o hidralazina no mostraron este ascenso y sus valores de PA fueron similares a los observados en el grupo WKY (Figura 1).

En contraposición, la administración de rosuvastatina no modificó la PA. Por su parte, el tratamiento con carvedilol ejerció un leve efecto hipotensor durante todo el tiempo de estudio. En el grupo WKY, la PA aumentó ligeramente con la edad.

### Peso corporal

El PC fue similar en todos los grupos al inicio y a lo largo del estudio. Se observó un aumento gradual y paralelo en todos los grupos en el período de vida estudiado (Figura 2).

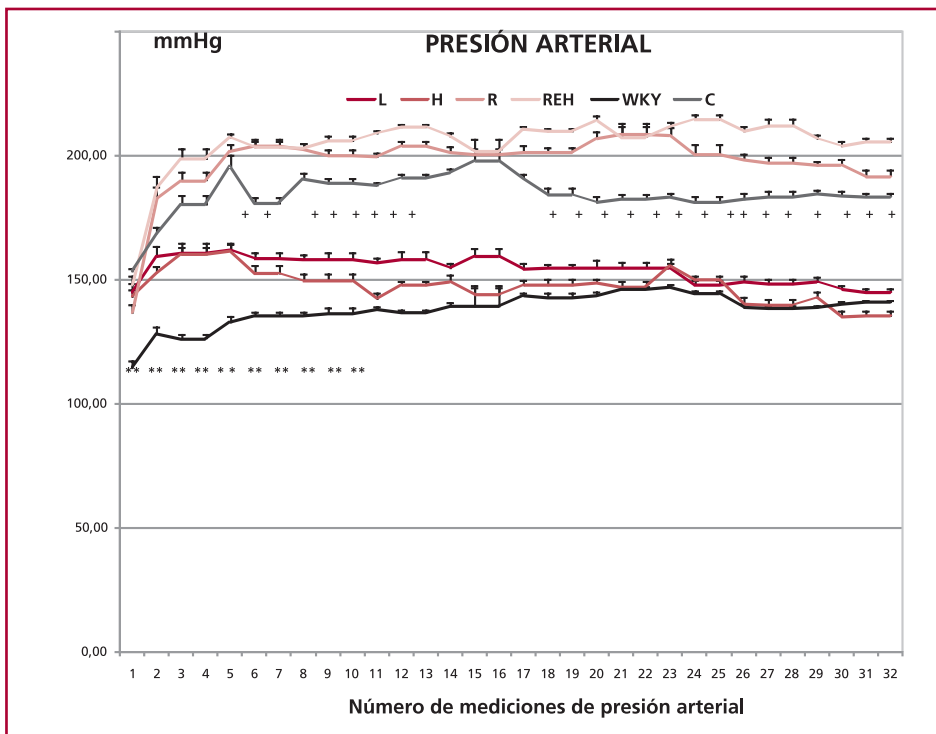
### Peso ventricular izquierdo en relación con el peso corporal

Los grupos REH y R mostraron aumento del PVI relativo al PC (PVI/PC) comparados con los demás grupos (Figura 3). El PP normalizado por PC (PP/PC) aumentó en REH y R ( $p < 0,05$ ) respecto de los demás grupos (L  $3,21 \pm 0,12$ , H  $3,63 \pm 0,1$ , R  $5,8 \pm 0,43$ , REH  $5,64 \pm 0,31$ , WKY  $3,6 \pm 0,31$ , C  $3,91 \pm 0,27$ ).

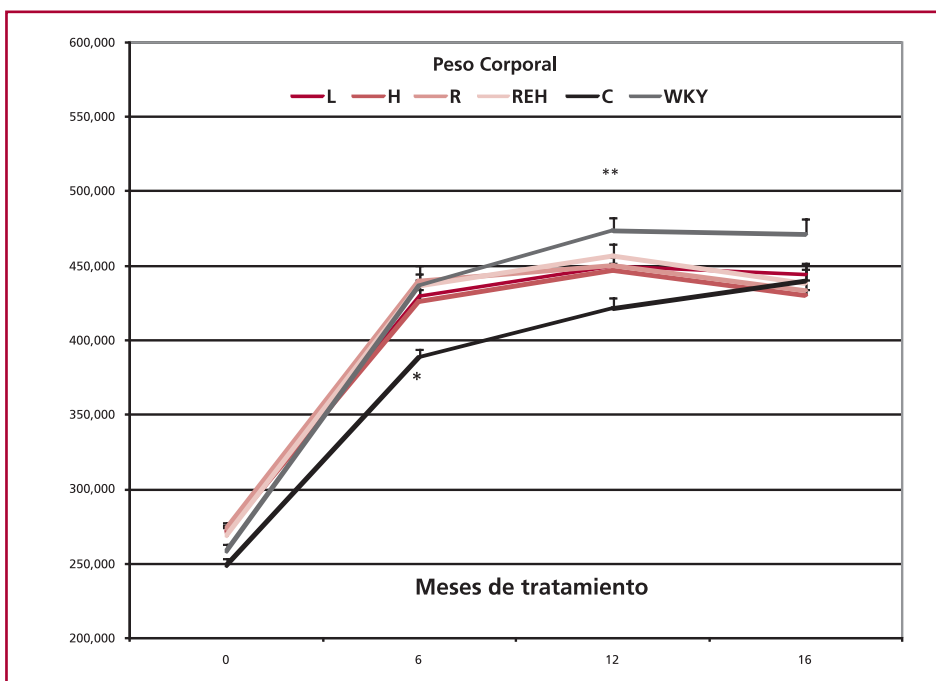
### Respuesta contráctil a la estimulación betaadrenérgica con isoproterenol

Los grupos REH, R y C mostraron disminución de la respuesta contráctil en condiciones basales respecto del grupo WKY.

**Fig. 1.** Valores de presión arterial en función del tiempo de estudio. L: Losartán. H: Hidralazina. R: Rosuvastatina. C: Carvedilol. REH: Agua (control tratamiento). WKY: Ratas normotensas Wistar-Kyoto. \*  $p < 0,05$  vs. WKY, L, H; +  $p < 0,05$  vs. REH, L, H, WKY; \*\*  $p < 0,05$  vs. L, H, R, REH, C.



**Fig. 2.** Variación del peso corporal en función del tiempo de estudio. L: Losartán. H: Hidralazina. R: Rosuvastatina. C: Carvedilol. REH: Agua (control tratamiento). WKY: Ratas normotensas Wistar-Kyoto. \*  $p < 0,05$  vs. R; \*\*  $p < 0,05$  vs. C.



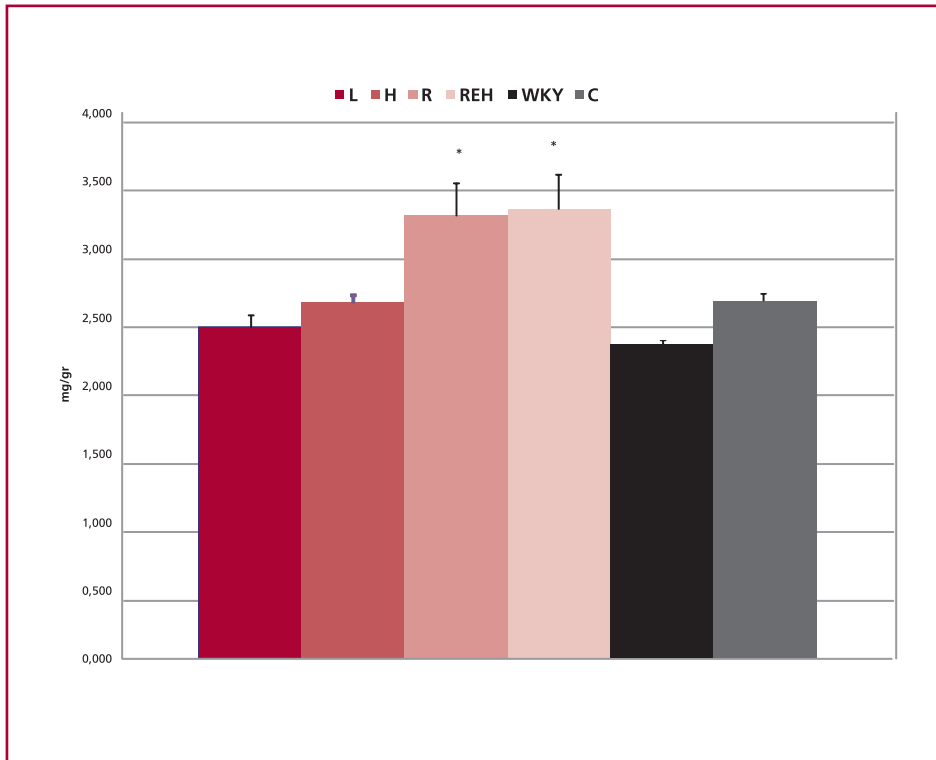
Los grupos WKY y L respondieron de manera similar frente a la estimulación con dosis crecientes de isoproterenol. Por su parte, los grupos REH, R y C mostraron disminución de la respuesta a la estimulación con isoproterenol (Figura 4).

#### Expresión inmunohistoquímica de tioredoxinas

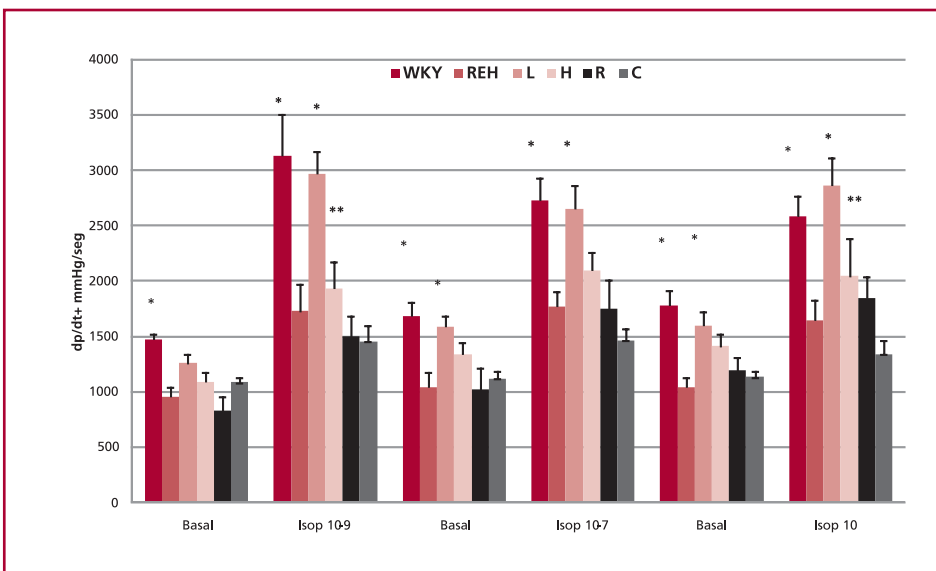
El tratamiento con H, L, C y R dio por resultado un aumento de la marcación específica para Trx-1 (Figura

5, panel izquierdo y panel derecho superior) y para Grx-3 (Figura 5, panel izquierdo y panel derecho inferior) (nucleares) respecto de lo observado en los grupos REH no tratadas y WKY. A su vez, la expresión de Trx-1 fue menor en el grupo REH que en el grupo WKY (Figura 5, panel izquierdo y panel derecho superior).

La expresión de Prx-2 (intersticial) mostró un patrón similar al observado para Trx-3 (Figura 5, panel izquierdo y panel derecho medio).



**Fig. 3.** Peso del ventrículo izquierdo relativo al peso corporal. L: Losartán. H: Hidralazina. R: Rosuvastatina. C: Carvedilol. REH: Agua (control tratamiento). WKY: Ratas normotensas Wistar-Kyoto. \* p < 0,05 vs. L, H, WKY y C.



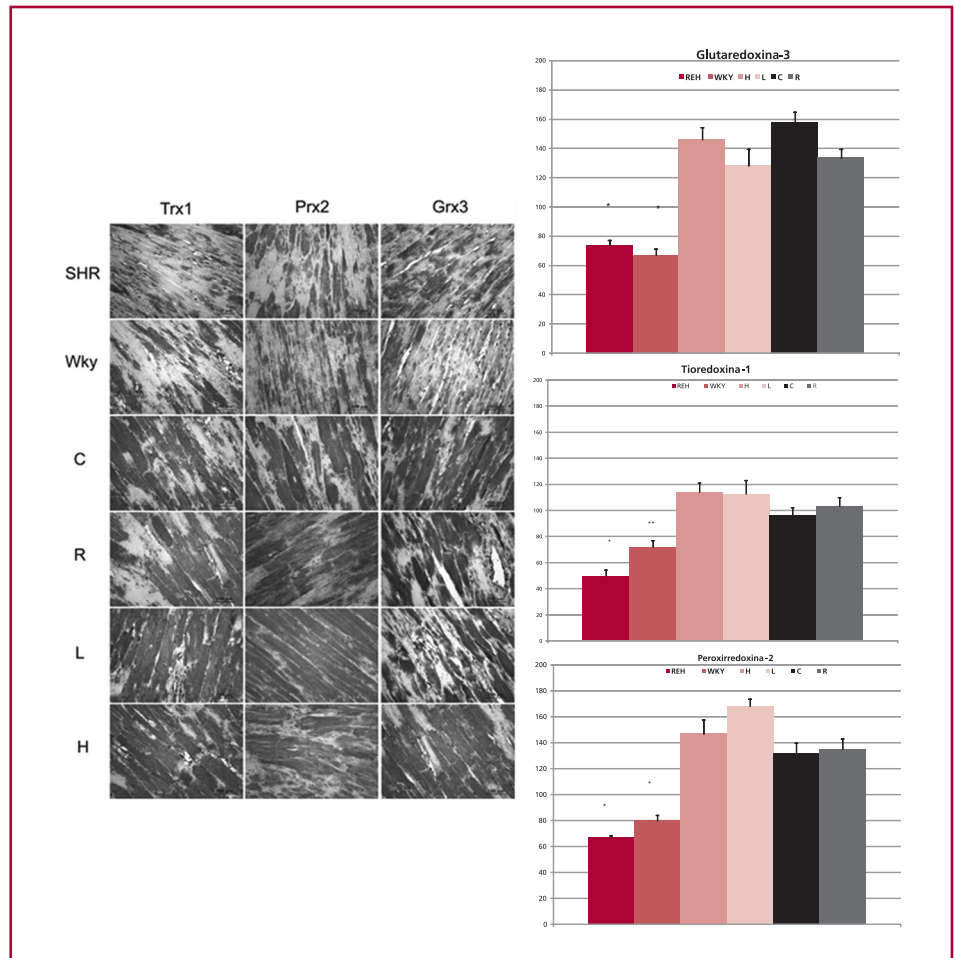
**Fig. 4.** Función contráctil del miocardio en respuesta a la estimulación betaadrenérgica con isoproterenol (Iso). L: Losartán. H: Hidralazina. R: Rosuvastatina. C: Carvedilol. REH: Agua (control tratamiento). WKY: Ratas normotensas Wistar-Kyoto. \* p < 0,05 vs. REH, R, C; \*\* p < 0,05 vs. C; \* p < 0,05 vs. REH, H, R, C.

**DISCUSIÓN**

La ausencia de efecto hipotensor de la rosuvastatina no sorprende, ya que se trata de un fármaco hipolipemiente cuyo mecanismo de acción farmacológica consiste en el bloqueo del paso de conversión de la HMG-CoA en mevalonato. Se interpreta que el aumento de la PA observado en el grupo WKY en función del tiempo de estudio estaría asociado con el proceso de envejecimiento natural de los animales.

La adaptación del ventrículo izquierdo a cifras elevadas de PA durante períodos prolongados, sin incremento ponderal, como se observó en el grupo tratado con carvedilol, y con depresión de la función ventricular tanto basal como en respuesta a la estimulación betaadrenérgica, sin presentar IC, corrobora el rol que tendría la activación neuroendocrina en el desarrollo de IC. Asimismo, cuestiona el tradicional concepto del imprescindible papel de la hipertrofia cardíaca como mecanismo protector, abriendo la discusión en torno de la participación del incremento

**Fig. 5.** Efecto de los fármacos estudiados en la expresión inmunohistoquímica de las tiorredoxinas Trx-1, Prx-2 y Grx-3 en el miocardio. *Panel izquierdo:* Microfotografía de cortes histológicos que muestran la expresión inmunohistoquímica de tiorredoxina 1 (Trx-1), peroxirredoxina 2 (Prx-2) y glutarredoxina 3 (Grx-3). Se observa el franco aumento de las áreas positivas para Trx-1, Prx-2 y Grx-3. *Panel derecho:* Resultados cuantificados para cada tiorredoxina de acuerdo con el grupo experimental. Para Trx-1: \*  $p < 0,05$  vs. WKY, L, H, R, C; \*\*  $p < 0,05$  vs. L, H, C, R. Para Prx-2 y Grx-3: \*  $p < 0,05$  vs. LH, R, C. L: Losartán. H: Hidralazina. R: Rosuvastatina. C: Carvedilol. REH: Agua (control tratamiento). WKY: Ratas normotensas Wistar-Kyoto. Trx-1: Tiorredoxina 1. Prx-2: Peroxirredoxina 2. Grx-3: Glutarredoxina 3.



del estrés parietal como factor necesario en el desarrollo de hipertrofia ventricular.

Estos resultados permiten sugerir que la hipertrofia ventricular, expresada como incremento ponderal relativo (PVI/PC) en respuesta al incremento sostenido de la poscarga, no sería un fenómeno adaptativo necesario para prevenir la IC y que el incremento ponderal ventricular sería un factor determinante en el desarrollo de IC, como se observó en los grupos REH y R.

La disminución de la actividad antioxidante (evidenciada para la menor expresión nuclear de Trx-1) observada en el grupo REH permitiría suponer que la disminución de la actividad antioxidante participaría en la HVI y en la IC.

### Participación de la tiorredoxina 1 en la remodelación ventricular

Se ha postulado que así como la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO) cumple un papel muy importante en la remodelación y la HVI, los antioxidantes como el glutatión y enzimas antioxidantes como las tiorredoxinas (Trx-1, Grx-3, Prx-2) pueden desempeñar un efecto protector y atenuar o contrabalancear la acción nociva de las ERO. (5, 6)

Es llamativo el hecho que ERO en concentraciones bajas inducen la expresión de Trx-1 pero en concentraciones altas inactivan la Trx-1 por un mecanismo de

desacople secundario a un desequilibrio entre el óxido nítrico (NO) y las ERO. De esta manera, la actividad de la Trx-1 mediada por ERO puede participar en respuestas diversas como la hipertrofia o la apoptosis. (14) El incremento de la actividad de Trx-1 observada en todos los grupos tratados no estaría relacionado con la hipertrofia, ya que se observó independientemente de la presencia de hipertrofia y/o IC.

### Tiorredoxina 1 e hipertrofia cardíaca

Está demostrado que concentraciones bajas de ERO promueven el desarrollo celular, pero también que la acción antioxidante de la Trx-1 puede atenuarlo o modificarlo. (15, 16)

Diversos experimentos con ratones transgénicos que sobreexpresan Trx-2 o genéticamente deficitarios en Trx-1 corroboran la participación de esta enzima como moduladora de la hipertrofia miocárdica. (17) El mecanismo probable a través del cual la Trx-1 ejerce su acción inhibitoria sobre la HVI sería por inhibición de la Ras-MAPK, (18) aunque otros mecanismos y vías de señalización regulados por la Trx-1 pueden participar.

La IC es un complejo síndrome neurohumoral e inflamatorio (19) en el que la producción de ERO se halla incrementada y la actividad antioxidante se encuentra disminuida. (20-22)

Se ha demostrado que en la depresión contráctil asociada con la IC participan diversos mecanismos. (23, 24) En la HVI y en la IC se ha demostrado un circuito vicioso en el que aumenta la formación de ERO como consecuencia de la disfunción mitocondrial inducida inicialmente por las ERO. (25, 26)

## CONCLUSIONES

Estos resultados experimentales evidencian una disociación entre la HVI expresada por el incremento del peso ventricular, la hipertensión arterial, la respuesta contráctil a la estimulación betaadrenérgica y la presencia de IC.

El incremento de la respuesta antioxidante inducido por todos los fármacos utilizados (incluyendo el grupo tratado con rosuvastatina) independientemente de la presencia de HVI e IC indica que el aumento de la defensa antioxidante sería insuficiente para prevenir la IC, otorgándole un papel secundario en el desarrollo de HVI e IC.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario)

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y a la Universidad de Buenos Aires (UBA) por proveer los fondos que hicieron posible la realización de este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult- Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005;112:1825-52. <http://doi.org/cqewqk>
- Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. The burden of chronic congestive heart failure in older persons: Magnitude and implications for policy and research. *Heart Fail Rev* 2002;7:9-16. <http://doi.org/fjb7xm>
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62. <http://doi.org/fpjhtp>
- Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP, et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987;59:956-60. <http://doi.org/d979gk>
- Pimentel DR, Amin JK, Xiao L, Viereck J, Oliver-Krasinski J, Baliga R, et al. Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. *Circ Res* 2001;89:453-60. <http://doi.org/dvmr5j>
- Yu YS, Zheng H. Chronic hydrogen-rich saline treatment reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy in spontaneous hypertensive rats. *Mol Cell Biochem* 2012;365:233-42. <http://doi.org/xh6>
- Yamamoto M, Yang G, Hong C, et al. Inhibition of endogenous thioredoxin in the heart increase oxidative stress and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 2003;112:1395-406. <http://doi.org/frwbtc>
- Ago T, Sadoshima J. Thioredoxin and ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:762-73. <http://doi.org/c7622j>
- Yang Y, Ago T, Zhai P, Abdellatif M, Sadoshima J. Thioredoxin 1 negatively regulates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through upregulation of miR-98/let-7. *Circ Res* 2011;108:305-13. <http://doi.org/dr8nj9>
- Xu X, Zhang L, Liang J. Rosuvastatin prevents pressure overload-induced myocardial hypertrophy via inactivation of the Akt, ERK1/2 and GATA4 signaling pathways in rats. *Mol Med Rep* 2013;8:385-92. <http://doi.org/fdq48p>
- Hwang KC. Rosuvastatin inhibits norepinephrine-induced cardiac hypertrophy via suppression of Gh. *Eur J Pharmacol* 2010;627:56-62. <http://doi.org/fdq48p>
- Oflaz MB, Balli S, Kibar AE, et al. Effects of carvedilol therapy on cardiac autonomic control, QT dispersion, and ventricular arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit* 2013;19:366-72. <http://doi.org/xh7>
- Huang M, Zhang X, Chen S, et al. The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study. *Pediatr Cardiol* 2013;34:680-5. <http://doi.org/xh8>
- Yamamoto M, Yang G, Hong C, Liu J, Holle E, Yu X, Wagner T, et al. Inhibition of endogenous thioredoxin in the heart increases oxidative stress and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 2003;112:1395-406. <http://doi.org/xh8>
- Cesselli D, Jakoniuk I, Barlucchi L, Beltrami AP, Hintze TH, Nadal-Ginard B, et al. Oxidative stress mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular dysfunction and failure in dog dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 2001;89:279-86.
- Nagy N, Maluik G, Tosaki A, Ho YS, Maulik N, Das DK. Overexpression of glutaredoxin-2 reduces myocardial cell death by preventing both apoptosis and necrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44:252-60. <http://doi.org/dxdwv8>
- Nonn RR, Williams RP, Erickson G, Powis G. The absence of mitochondrial thioredoxin 2 causes massive apoptosis, exencephaly, and early embryonic lethality in homozygous mice. *Mol Cell Biol* 2003;23:916-22. <http://doi.org/d47dv9>
- Hatzopoulos K, Just U, Sinowatz F, Lippl S, Banjac A, Schneider M, et al. Essential role for mitochondrial thioredoxin reductase in hematopoiesis, heart development, and heart function. *Mol Cell Biol* 2004;24:9414-23. <http://doi.org/cpqpkt>
- Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2013;113:739-53. <http://doi.org/xh9>
- Schrepper A, Schwarzer M, Schöpe M, Amorim PA, Doenst T. Biphasic response of skeletal muscle mitochondria to chronic cardiac pressure overload- role of respiratory chain complex activity. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:125-35. <http://doi.org/b6v43c>
- Kindo M, Gerelli S, Bouitbir J, Charles AL, Zoll J, Hoang Minh T, et al. Pressure overload-induced mild cardiac hypertrophy reduces left ventricular transmural differences in mitochondrial respiratory chain activity and increases oxidative stress. *Front Physiol* 2012;3:323. <http://doi.org/xjb>
- Bo H, Jiang N, Ma G, Qu J, Zhang G, Cao D, et al. Regulation of mitochondrial uncoupling respiration during exercise in rat heart: role of reactive oxygen species (ROS) and uncoupling protein 2. *Free Radic Biol Med* 2008;44:1373-81. <http://doi.org/b8nwb2>
- Barrese V, Tagliatalata M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure. *Front Physiol* 2013;4:323. <http://doi.org/xjb>
- González A, López B, Querejeta R, et al. Regulation of myocardial fibrillar collagen by angiotensin II. A role in hypertensive heart disease? *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:1585-93. <http://doi.org/d4j4vm>
- Li J, Qi M, Li C, et al. Tom70 serves as a molecular switch to determine pathological cardiac hypertrophy. *Cell Res* 2014;24:977-93. <http://doi.org/xjc>
- Zhang WB, Du QJ, Li H, Sun AJ, Qiu ZH, Wu CN, et al. The therapeutic effect of rosuvastatin on cardiac remodelling from hypertrophy to fibrosis during the end-stage hypertension in rats. *J Cell Mol Med* 2012;16:2227-37. <http://doi.org/fxq2w9>