

Posible interacción entre testosterona y antagonistas de receptores de aldosterona en la apoptosis cardiaca

Stephan D. Anker^{a,b}, Massimiliano Caprio^a y Cristiana Vitale^a

^aCentro para la Investigación Clínica y Básica. Departamento de Ciencias Médicas. IRCCS San Raffaele Pisana. Roma. Italia.

^bInvestigación en Caquexia Aplicada. Departamento de Cardiología. Charité Medical School. Campus Virchow-Klinikum. Berlín. Alemania.

La insuficiencia cardiaca crónica (ICC) es un importante problema de salud pública que comporta una carga clínica, social y económica creciente. Aunque en la etiología de la insuficiencia cardiaca intervienen múltiples agentes y trastornos, diversos datos indican que la apoptosis de los cardiomiocitos está aumentada en los corazones con insuficiencia, lo cual indica que la muerte celular programada (apoptosis) puede ser uno de los mecanismos más importantes que favorezcan la progresión de la insuficiencia cardiaca. La apoptosis de los cardiomiocitos que contribuye a la pérdida de células cardiacas interviene en la progresión de la insuficiencia cardiaca de origen isquémico o no isquémico^{1,2}.

Cada vez hay más evidencia de que también diversas hormonas, incluidas las hormonas sexuales, pueden estar reguladas a la baja en la enfermedad cardiovascular y la insuficiencia cardiaca^{3,4}. De entre ellas, los andrógenos se asocian en ambos sexos a efectos importantes en múltiples aspectos en el corazón y el sistema vascular. Concretamente, la testosterona influye en la función cardiaca y vascular y afecta a la función endotelial, el tono vascular y la función cardiaca. También influye en la progresión de la aterosclerosis y tiene efectos extracardiacos importantes para la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Los estudios realizados en animales indican que las concentraciones bajas de testosterona favorecen el desarrollo de la aterosclerosis coronaria en los machos. Estudios similares llevados a cabo en humanos han indicado también que las concentraciones bajas de testosterona en los varones se asocian de manera independiente al desarrollo de aterosclerosis y al aumento del riesgo de futuros episodios cardiovasculares⁵⁻⁹.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 779-87

Correspondencia: Dra. C. Vitale.
Centre for Clinical & Basic Research. IRCCS San Raffaele Pisana.
Via della Pisana, 235. 00163 Roma. Italia.
Correo electrónico: cristiana.vitale@gmail.com

Full English text available from: www.revespcardiol.org

La depleción de las concentraciones plasmáticas de testosterona es una observación relativamente frecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca y constituye uno de los factores más importantes que contribuyen a producir desviaciones del equilibrio anabólico/catabólico decantándolo hacia el catabolismo, como se observa a menudo en los pacientes con una insuficiencia cardiaca avanzada⁵. Una reducción de las concentraciones de testosterona predice un mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca, y el empleo de suplementos de testosterona, dentro de los límites fisiológicos, produce un efecto beneficioso agudo y a largo plazo en estos pacientes⁹. Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca han demostrado que los suplementos de andrógenos con dosis fisiológicas de testosterona transdérmica mejoran los síntomas, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en estos pacientes^{10,11}.

Sin embargo, aunque se han propuesto ideas para explicar el efecto de la testosterona en la progresión de la aterosclerosis, se sabe poco sobre el mecanismo que subyace a los efectos cardioprotectores de los andrógenos en la insuficiencia cardiaca, sobre todo en cuanto a su efecto en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la apoptosis de los cardiomiocitos y del músculo esquelético.

El estudio de Sánchez-Más et al¹² publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se diseñó para determinar si la testosterona reduce la apoptosis de los cardiomiocitos y si la administración simultánea de espironolactona o eplerenona modificaba los efectos de la testosterona. El estudio abordó también la cuestión de si el efecto de la testosterona en la apoptosis de los cardiomiocitos se producía a través del receptor de andrógenos (AR), utilizando para ello una administración conjunta de testosterona y flutamida, un potente antagonista de los receptores de andrógenos.

Se indujo la apoptosis empleando un estrés hipoosmótico con sorbitol y se evaluó mediante la viabilidad celular, la fragmentación del ADN y la activación de las caspasas 3, 8 y 9. La testosterona

redujo significativamente la apoptosis inducida por sorbitol, según indicaba el incremento de la viabilidad celular y la reducción de la activación de las caspasas. Tiene interés que la adición de flutamida no modificara el efecto protector de la testosterona en cuanto a la viabilidad celular, aunque sí aumentó en mayor medida la inhibición de las caspasas mediada por la testosterona.

Para explicar esta discrepancia, Sánchez-Más et al¹² señalan a un posible efecto no genómico de la testosterona, además de la señalización genómica clásica. Sin embargo, estos efectos divergentes del bloqueo de los AR en dos variables de valoración relacionadas (la viabilidad celular y la activación de las caspasas) deberán aclararse mejor.

Los rápidos efectos no genómicos de los andrógenos pueden producirse a través de una influencia directa de los iones de calcio y los transportadores (p. ej., Ca^{2+} -ATPasa o Na^{+} - K^{+} -ATPasa) o por medio de una modulación indirecta mediante la inducción de cascadas de transducción de señal de segundo mensajero convencionales, incluidos los aumentos del Ca^{2+} libre intracelular, la activación de proteincinasas A/C (PKA/PKC) o la proteincinasa activada por mitógenos (MAPK)¹³. Para verificar la hipótesis de un efecto no genómico rápido de la testosterona, los autores evaluaron el papel de las rutas de señalización SAPK/JNK, ERK 1/2 y p-38 MAPK.

Sin embargo, hay que tener precaución al interpretar los resultados en experimentos en que se utiliza testosterona, puesto que sus efectos pueden ser diferentes según se aplique de forma aguda o crónica. Puesto que las células estuvieron expuestas durante 3 h a los ligandos, el efecto biológico de la testosterona puede diferir de la hipótesis de un efecto rápido, no genómico, que se sabe que ocurre en un plazo de segundos o minutos.

Otra cuestión que plantea el estudio es la posible interferencia del sistema mineralocorticoideo en el efecto en la apoptosis que se produce a través de la testosterona. En relación con ello, los autores realizaron un pretratamiento de cardiomiocitos con dos bloqueadores mineralocorticoideos diferentes, espironolactona o eplerenona, y demostraron que la espironolactona bloqueaba los efectos de la testosterona, reducía la viabilidad celular y aumentaba la activación de las caspasas 3, 8 y 9, mientras que la eplerenona aumentaba la viabilidad celular pero no afectaba a la reducción de la activación de las caspasas inducida por la testosterona. Este efecto divergente puede deberse a las distintas propiedades moleculares de los dos bloqueadores de los receptores de mineralocorticoides (MR). Como es sabido, la espironolactona es un antimineralocorticoide asociado a efectos progestagénicos y antiandrogénicos, mientras que la eplerenona es un

derivado de la espironolactona con una mayor selectividad por el MR.

Los autores plantean la hipótesis de que los efectos diferentes de los dos bloqueadores de MR pueden deberse a los efectos progestagénicos existentes con la espironolactona, pero no con la eplerenona, y no a una distinta potencia antagonista de los fármacos en el MR. Sin embargo, no se han estudiado los efectos de la aldosterona en este contexto celular, lo que habría sido un paso crucial para valorar el posible papel del MR en cuanto a su efecto en la apoptosis de los cardiomiocitos. La aldosterona ha surgido como hormona clave que determina la lesión cardiovascular y renal y el riesgo de futuros episodios, además de su papel en la regulación de la presión arterial y la homeostasis del potasio y el sodio. El MR es un receptor que responde a múltiples estímulos y tiene no sólo una alta afinidad por la aldosterona, sino también por las hormonas glucocorticoides. Concretamente, su afinidad por el cortisol es > 10 veces superior a la del receptor de glucocorticoides¹⁴. Los MR se expresan también en tejidos no epiteliales, como los del sistema cardiovascular y el sistema nervioso central, o el tejido adiposo. En estos tejidos, los glucocorticoides podrían constituir el ligando endógeno predominante, dada la ausencia de una actividad significativa de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11HSD2)¹⁵. Además, cada vez hay más evidencia derivada de estudios en animales que respalda la hipótesis de que un cambio del estado redox de las células puede aumentar la señalización de MR mediada por los glucocorticoides.

La falta de información sobre el posible papel de la conversión de testosterona en estrógenos es una cuestión derivada de este estudio aún no resuelta. De hecho, hay evidencia sustancial de que las concentraciones fisiológicas de testosterona tienen un efecto favorable en los vasos sanguíneos y el sistema cardiovascular debido a la conversión de la testosterona en estrógenos. La aromatización de la testosterona para dar lugar a estradiol es un mecanismo crucial que interviene en los efectos protectores de la testosterona en la aterogénesis de los animales macho, como demuestra el hecho de que la inhibición de la aromatasa en ratones macho aumenta las estrías grasas en igual medida que la castración, y que el andrógeno aromatizable deshidroepiandrosterona (DHEA) inhibe la aterosclerosis en los conejos intactos alimentados con colesterol, mientras que los andrógenos no aromatizables carecen de estos efectos⁶.

Aunque en las últimas décadas se han realizado avances significativos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, el pronóstico de los pacientes afectados continúa siendo malo. Es necesario desarrollar nuevos enfoques terapéuticos, y el antagonismo

de mineralcorticoides y el tratamiento con testosterona se encuentran entre las intervenciones que han mostrado un efecto positivo en la insuficiencia cardiaca. Los resultados de este estudio pueden tener repercusiones clínicas significativas, puesto que indican una interrelación entre la testosterona y el bloqueo mineralcorticoideo en relación con la apoptosis en la insuficiencia cardiaca.

En resumen, este estudio mostró que hay diferencias entre los efectos biológicos de la espironolactona y los de la eplerenona en la acción de la testosterona en los cardiomiocitos, lo cual indica que, si bien los efectos beneficiosos de la espironolactona en los cardiomiocitos pueden reducirse con el bloqueo del efecto protector de testosterona, los de la eplerenona pueden aportar una ventaja respecto a los de aquélla, puesto que no reducen el efecto antiapoptótico de la testosterona. Se deberá investigar con mayor detalle los efectos divergentes de las dos moléculas con el examen del papel del receptor de progesterona en la producción de los efectos progestogénicos de espironolactona. Así pues, este estudio aporta nuevas hipótesis respecto a un posible papel terapéutico del uso concomitante de testosterona y eplerenona en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kang PM, Izumo S. Apoptosis and heart failure: A critical review of the literature. *Circ Res.* 2000;86:1107-13.
2. Williams RS. Apoptosis and heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:759-60.
3. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation.* 2006;114:1829-37.
4. Saccà L. Heart Failure as a multiple hormonal deficiency syndrome. *Circ Heart Fail.* 2009;2:151-6.
5. Anker SD, Chua TP, Swan JW, Ponikowski P, Harrington D, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure: The importance for cardiac cachexia. *Circulation.* 1997;96:526-34.
6. Vitale C, Mendelsohn ME, Rosano GM. Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6:532-42.
7. Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Anker SD, Banasiak W, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2009;15:442-50.
8. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev.* 2003;24:313-40.
9. Güder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, et al. Low circulating androgens and mortality risk in heart failure. *Heart.* 2010;96:504-9.
10. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, Van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J.* 2006;27:57-64.
11. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:919-27.
12. Sánchez-Más J, Turpín MC, Lax A, Ruipérez JA, Valdés M, Pascual-Figal DA. Efecto diferencial de espironolactona vs. eplerenona sobre el papel protector *in vitro* de testosterona en la apoptosis de cardiocitos. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:779-87.
13. Michels G, Hoppe UC. Rapid actions of androgens. *Front Neuroendocrinol.* 2007;29:182-98.
14. Funder JW. Aldosterone, mineralocorticoid receptors and vascular inflammation. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217:263-9.
15. Zennaro MC, Caprio M, Fève B. Mineralocorticoid receptors in the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20:444-51.