

1 Artículo original

3 La concentración sanguínea de PGC-1 α predice miocardio salvado
4 y remodelado ventricular tras infarto agudo de miocardio con
5 elevación del segmento ST

7 O¹ Óscar Fabregat-Andrés^{a,b,*}, Francisco Ridocci-Soriano^{a,c}, Jordi Estornell-Erill^d, Miguel Corbí-Pascual^e,
8 Alfonso Valle-Muñoz^f, Alberto Berenguer-Jofresa^a, José Antonio Barrabés^{g,h}, Manuel Mata^{a,b}
9 y María Monsalveⁱ

10 ^aServicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

11 ^bFundación de Investigación, Hospital General de Valencia, Valencia, España

12 ^cDepartamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

13 ^dUnidad de Imagen Cardíaca, ERESA, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

14 ^eDepartamento de Cardiología, Complejo Hospitalario de Albacete, Albacete, España

15 ^fDepartamento de Cardiología, Hospital Marina Salud, Denia, Alicante, España

16 ^gDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

17 ^hDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

18 ⁱDepartamento de Metabolismo Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC), Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2014

Aceptado el 7 de mayo de 2014

Palabras clave:

PGC-1 α

Infarto agudo de miocardio con elevación
del segmento ST

Remodelado ventricular

Metabolismo oxidativo

Estrés oxidativo

RESUMEN

Introducción y objetivos: El coactivador 1 α del receptor activado gamma del proliferador de peroxisoma (PGC-1 α) es un regulador metabólico que se induce durante la isquemia y previene el remodelado cardíaco en modelos animales. Su actividad puede estimarse en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Nuestro objetivo es evaluar el valor predictivo de los valores plasmáticos de PGC-1 α en la extensión del área necrótica y el remodelado ventricular tras infarto.

Métodos: Estudio prospectivo de 31 pacientes con primer infarto de miocardio de localización anterior y reperfusión exitosa. Se determinó la expresión de PGC-1 α en sangre periférica al ingreso y a las 72 h, evaluando su correlación con el daño miocárdico y el volumen ventricular y la función sistólica a los 6 meses. El edema y la necrosis miocárdica se estimaron mediante resonancia magnética cardíaca durante la primera semana. A los 6 meses, una resonancia de control evaluó tamaño del infarto y remodelado ventricular, definido como el incremento > 10% del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Se definió miocardio salvado como la diferencia entre las áreas de edema y de necrosis.

Resultados: Se observó más miocardio salvado en los pacientes con expresión de PGC-1 α detectable al ingreso (el 18,3% \pm 5,3% frente al 4,5% \pm 3,9%; p = 0,04). La inducción de PGC-1 α a las 72 h se correlacionó con mayor remodelado ventricular (variación del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo a los 6 meses, el 29,7% \pm 11,2% frente al 1,2% \pm 5,8%; p = 0,04).

Conclusiones: El grado de expresión basal de PGC-1 α y una respuesta atenuada del sistema tras infarto agudo de miocardio se asocian con más miocardio salvado y predicen menos remodelado ventricular.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Blood PGC-1 α Concentration Predicts Myocardial Salvage and Ventricular Remodeling After ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction

ABSTRACT

Introduction and objectives: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α (PGC-1 α) is a metabolic regulator induced during ischemia that prevents cardiac remodeling in animal models. The activity of PGC-1 α can be estimated in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. The aim of the present study was to evaluate the value of plasma PGC-1 α levels in predicting the extent of necrosis and ventricular remodeling after infarction.

Methods: In this prospective study of 31 patients with a first myocardial infarction in an anterior location and successful reperfusion, PGC-1 α expression in peripheral blood on admission and at 72 hours was correlated with myocardial injury, ventricular volume, and systolic function at 6 months. Edema and myocardial necrosis were estimated using cardiac magnetic resonance imaging during the

Keywords:

PGC-1 α

ST-segment elevation acute myocardial
infarction

Ventricular remodeling

Oxidative metabolism

Oxidative stress

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Avda. Tres Cruces 2, 46014 Valencia, España.
Correo electrónico: osfabregat@gmail.com (Ó. Fabregat-Andrés).

first week. At 6 months, infarct size and ventricular remodeling, defined as an increase > 10% of the left ventricular end-diastolic volume, was evaluated by follow-up magnetic resonance imaging. Myocardial salvage was defined as the difference between the edema and necrosis areas.

Results: Greater myocardial salvage was seen in patients with detectable PGC-1 α levels at admission (mean [standard deviation (SD)], 18.3% [5.3%] vs 4.5% [3.9%]; $P = .04$). Induction of PGC-1 α at 72 hours correlated with greater ventricular remodeling (change in left ventricular end-diastolic volume at 6 months, 29.7% [11.2%] vs 1.2% [5.8%]; $P = .04$).

Conclusions: Baseline PGC-1 α expression and an attenuated systemic response after acute myocardial infarction are associated with greater myocardial salvage and predict less ventricular remodeling.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IR: isquemia-reperusión

MS: miocardio salvado

OMV: obstrucción microvascular

PGC-1 α : peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α

RV: remodelado ventricular

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) es una de las principales causas de muerte por enfermedad cardiovascular¹. En los últimos años, el progreso en estrategias de reperusión que reducen el tiempo de isquemia ha permitido una mejora en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con IAMCEST. A pesar de ello, actualmente muchos pacientes todavía sufren necrosis miocárdicas extensas que condicionan su evolución clínica². Numerosos estudios han demostrado que parte de la muerte celular miocárdica que ocurre en este contexto se precipita durante la fase de restauración del flujo coronario, en un fenómeno conocido como lesión por reperusión³.

La investigación en terapias de cardioprotección contra el daño por isquemia-reperusión (IR) supone, por lo tanto, la oportunidad de reducir el grado de necrosis celular y, en consecuencia, mejorar el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, actualmente muchos aspectos de la lesión por IR permanecen inciertos⁴⁻⁶. Diversos estudios han evaluado el efecto de mecanismos de defensa contra el estrés oxidativo, como el uso de antioxidantes⁷ o la regulación de enzimas mitocondriales⁸, en modelos de infarto de miocardio. No obstante, la existencia de un mecanismo coordinado que regule el sistema de protección mitocondrial en tejidos celulares con altas tasas metabólicas como el cardíaco está por dilucidar.

El coactivador 1 α del receptor activado gamma del proliferador de peroxisoma (PGC-1 α) es un coactivador transcripcional que actúa como regulador maestro de los genes implicados en el metabolismo oxidativo y la biogénesis mitocondrial y tiene un papel fundamental en el control metabólico del músculo cardíaco y la diferenciación madurativa de los miocardiocitos⁹.

En modelos animales de isquemia cardíaca, se ha observado la reducción en la expresión miocárdica de PGC-1 α tras ligadura de la arteria coronaria¹⁰ y que el uso de fármacos agonistas de los receptores activados del proliferador peroxisómico (PPAR)¹¹, que mantienen su expresión, es capaz de reducir el tamaño del infarto y la apoptosis celular miocárdica y preservar en mayor grado la función ventricular.

La homeostasis mitocondrial es clave en la tolerancia miocárdica a situaciones de isquemia y estrés oxidativo. Por un lado, se ha

demostrado que la delección genética de PGC-1 α causa incapacidad del miocardio para adaptarse a estímulos de sobrecarga¹² y, por el contrario, la sobreexpresión de PGC-1 α ocasiona un aumento desmesurado del número de mitocondrias que altera la estructura sarcomérica de los miocardiocitos y produce disfunción contráctil¹³. Por lo tanto, la inducción de PGC-1 α como respuesta al daño celular por estrés oxidativo debe ser transitoria y proporcionada¹⁴.

Según esta evidencia, la monitorización de la concentración de PGC-1 α tras un IAMCEST puede ser útil en la evaluación de la recuperación miocárdica, de manera que el análisis tanto de los valores basales de la molécula como de su inducción posthipóxica permitiría estimar la tolerancia de las células cardíacas a la isquemia.

Nuestro grupo ha descrito recientemente la posibilidad de detectar inducción de PGC-1 α en pacientes con IAMCEST por su grado de expresión en linfocitos procedentes de muestras de sangre periférica¹⁵. Los pacientes con mayor inducción de PGC-1 α tuvieron en la evolución infartos más extensos y más frecuencia de disfunción ventricular izquierda. Esta respuesta deletérea podría explicarse en parte por la sobreexpresión de *adenine nucleotide translocase 1* (ANT-1) mediada por PGC-1 α , componente del complejo de transición de permeabilidad mitocondrial (mtPTP) que regula la apoptosis celular miocárdica en situaciones de isquemia¹⁶.

Con la finalidad de caracterizar el grado de expresión de PGC-1 α en respuesta al estrés oxidativo miocárdico desencadenado por IR, nos planteamos como objetivo evaluar si los valores basales de la molécula y su inducción tras el IAMCEST se relacionaban con la extensión de la necrosis, el área miocárdica en riesgo y la función ventricular, con objeto de definir un perfil de activación cardioprotector.

MÉTODOS

Muestra

Se incluyó prospectivamente a 31 pacientes atendidos en nuestro centro hospitalario con diagnóstico de IAMCEST de localización anterior y sometidos a estrategia de reperusión en el periodo comprendido entre junio de 2009 y mayo de 2011. Los criterios de inclusión fueron: primer episodio de IAMCEST, localización anterior del infarto con lesión causal en segmento proximal o medio de la arteria coronaria descendente anterior y terapia de reperusión mediante angioplastia primaria o de rescate. Siguiendo las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁷, se estableció el diagnóstico de IAMCEST en los pacientes con síntomas isquémicos, elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma y elevación típica de biomarcadores de necrosis miocárdica. Inicialmente los pacientes fueron informados verbalmente de su participación en el estudio, y luego firmaron el correspondiente consentimiento informado, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

Los criterios de exclusión y los datos recogidos durante el estudio se detallan en el [material suplementario](#).

106 **Estudios de resonancia cardiaca**

107 Se realizaron dos estudios de resonancia magnética cardiaca
108 durante el seguimiento. Una primera exploración entre el tercer y el
109 quinto día tras el infarto, con el fin de evaluar el porcentaje de
110 miocardio salvado (MS), definido por la diferencia entre el edema
111 miocárdico en fase aguda del infarto y la necrosis cardiaca estimada
112 por el área de realce tardío de gadolinio, y un estudio de control a los
113 6 meses para evaluar la cicatriz ya establecida. Asimismo, el análisis
114 comparativo entre el área de edema miocárdico en la exploración
115 inicial y el área de necrosis a los 6 meses permitió estimar el MS en la
116 evolución a largo plazo (figura 1).

117 La metodología de las exploraciones de resonancia magnética
118 cardiaca se detalla en el [material suplementario](#).

Preparación de las muestras de sangre periférica y análisis de biología molecular

119 Se obtuvieron 6 ml de sangre periférica mediante tubos
120 Vacutainer™ con EDTA al ingreso y a las 72 h. Se aislaron células
121 mononucleares por centrifugación en gradiente de densidad
122 mediante técnica de Ficoll-Hypaque (Ficoll-Paque™, Miltenyi
123 Biotec). Se determinó mediante reacción en cadena de la
124 polimerasa (PCR) cuantitativa de ADNc retrotranscrito (qRT-PCR)
125 la expresión relativa de ARN de PGC-1 α y sus dianas génicas
126 citocromo C, manganeso superóxido dismutasa (MnSOD), gluta-
127 tion peroxidasa (GPx) y ANT-1, utilizando sondas específicas¹⁸.

128 Los detalles de la extracción de ARN y el análisis de proteínas se
129 detallan en el [material suplementario](#).

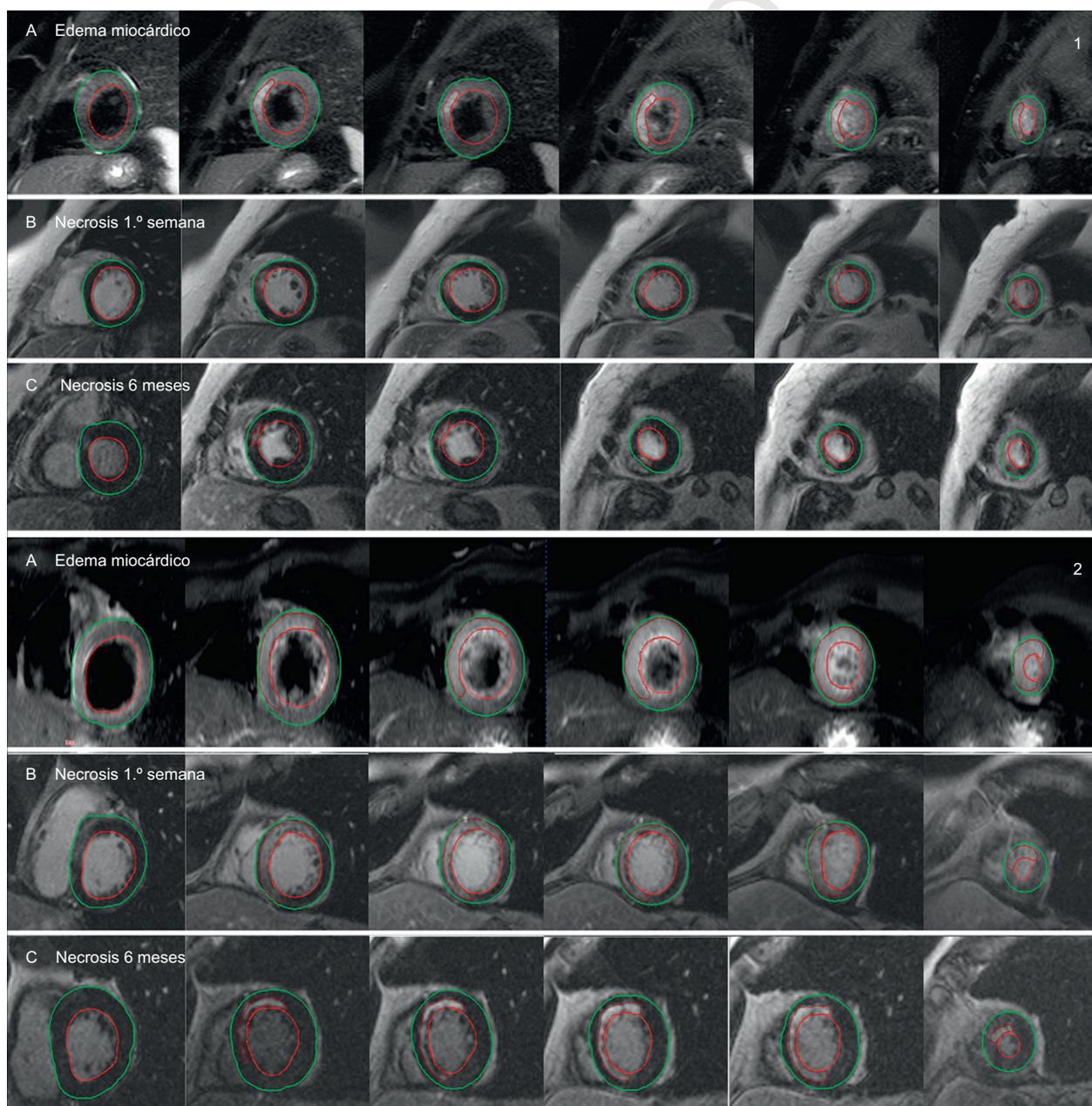


Figura 1. Comparación de estudios de resonancia magnética cardiaca entre dos pacientes paradigmáticos según la inducción de PGC-1 α tras infarto de miocardio (1: paciente con inducción; 2: paciente sin inducción): área en riesgo estimada por edema miocárdico en secuencias T2-weighted Short Tau Inversion Recovery (T2-STIR) (A), y área de necrosis estimada por realce tardío de gadolinio durante la primera semana (B) y a los 6 meses (C). Las áreas de necrosis y edema (líneas de color granate) se calcularon con respecto a la masa miocárdica total, trazando manualmente los contornos epicárdico (línea verde) y endocárdico (línea roja). Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

132 Para el análisis de resultados, se dividió la muestra en dos
133 grupos: por un lado, según la expresión basal de PGC-1 α al ingreso,
134 si esta era detectable en sangre periférica en la primera
135 determinación o no, y por otro lado, en función de la inducción
136 de PGC-1 α tras el infarto, teniendo en cuenta los valores de
137 expresión de ARN en las muestras al ingreso y a las 72 h. Se definió
138 inducción de PGC-1 α como el incremento > 2 veces de la expresión
139 determinada por qRT-PCR en la segunda muestra.

140 En el análisis de ANT-1, se definió igualmente inducción como el
141 incremento > 2 veces en la determinación seriada a las 72 h.

142 Análisis estadístico

143 Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se comprobó la
144 normalidad en la distribución de las variables cuantitativas.
145 Todas las variables continuas y normales se expresaron como
146 media \pm desviación estándar, y las variables categóricas, como número
147 (porcentaje). La comparación de las variables continuas entre los
148 grupos se realizó mediante el test de la t de Student para muestras
149 independientes y el test de Mann-Whitney para variables con
150 distribución no normal, y las variables no continuas se compararon
151 mediante el test de la χ^2 y la prueba exacta de Fisher cuando fue
152 apropiado. Se estudió el porcentaje de MS en cada uno de los grupos
153 definidos, así como el remodelado ventricular (RV), y se compararon las
154 medias también mediante prueba de la t de Student para muestras

independientes. El análisis de las variaciones en el tamaño de la
necrosis y el MS a largo plazo en cada paciente se realizó mediante el
test de la t de Student para muestras apareadas. Se representó en
diagramas de barras de error el cambio porcentual en los diferentes
subgrupos. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS
para Windows versión 17.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados
Unidos). Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Expresión basal de PGC-1 α

Al dividir la muestra en función de la expresión basal de PGC-1 α
en la muestra sanguínea al ingreso, establecimos dos grupos
claramente diferenciados: pacientes con expresión constitutiva
y pacientes sin expresión basal detectable. Así, encontramos que la
ausencia de detección periférica de PGC-1 α en el momento inicial
tenía a ser más frecuente en pacientes diabéticos y se correlacio-
naba positivamente con valores más elevados de proteína C reactiva,
aunque sin alcanzar significación estadística. El análisis de factores
de riesgo cardiovascular y características del infarto no halló
diferencias entre los grupos (tabla 1).

Con el fin de evaluar qué implicación tenía la activación basal de
PGC-1 α en la recuperación del miocardio tras el infarto, decidimos
comparar el MS a largo plazo entre los dos grupos. De esta forma, se

Tabla 1
Características de la muestra según grado de expresión basal de PGC-1 α : factores de riesgo cardiovascular, características del infarto y bioquímica general

Características de la muestra	Valor basal de PGC-1 α elevado (n = 16)	Ausencia de detección basal de PGC-1 α (n = 15)	p
<i>Características de los pacientes</i>			
Edad (años)	61,1 \pm 13,6	57,5 \pm 12,5	0,452
Varones	12 (75)	13 (86,6)	0,172
Diabetes mellitus	2 (12,5)	4 (26,6)	0,335
Hipertensión arterial	6 (37,5)	7 (46,6)	0,620
Dislipemia	7 (43,7)	6 (40)	0,839
Tabaquismo	10 (62,5)	5 (33,3)	0,111
Índice de masa corporal	26,15 \pm 2,4	27,79 \pm 3,7	0,158
<i>Características del infarto</i>			
Tiempo de isquemia (min)	214 \pm 32	242 \pm 51	0,482
Pico de troponina I (ng/ml)	63,4 \pm 52,7	92,9 \pm 63,3	0,172
Pico de CK-MB (ng/ml)	145,9 \pm 79,1	246 \pm 221,6	0,116
Angioplastia primaria	10 (62,5)	7 (46,7)	
Angioplastia de rescate	6 (37,5)	8 (53,3)	
<i>Bioquímica sanguínea</i>			
Hemoglobina (mg/dl)	14,0 \pm 2,3	14,6 \pm 1,7	0,380
Creatinina (mg/dl)	0,86 \pm 0,20	0,94 \pm 0,27	0,402
Colesterol total (mg/dl)	169,2 \pm 46,3	178,8 \pm 34,1	0,510
cLDL (mg/dl)	109,5 \pm 39,1	111,7 \pm 28,3	0,862
cHDL (mg/dl)	42,5 \pm 12,5	38,3 \pm 10,5	0,368
Glucemia en ayunas (mg/dl)	113,5 \pm 33,4	129,5 \pm 48,3	0,298
HbA _{1c} (%)	5,92 \pm 1,5	6,21 \pm 1,7	0,609
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,50 \pm 0,29	0,94 \pm 1,34	0,207
<i>Ecocardiografía y RMC inicial</i>			
FEVI por ecocardiografía (%)	48,7 \pm 9,3	51,13 \pm 9,0	0,464
RTG por RMC (%)	16,9 \pm 11,3	19,0 \pm 10,8	0,609
Edema por RMC (%)	20,7 \pm 11,9	23,3 \pm 13,0	0,576
Miocardio salvado en RMC (%)	21,0 \pm 18,9	18,6 \pm 14,0	0,693
OMV en RMC	7 (43,7)	8 (53,3)	0,624

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CK-MB: fracción MB de la creatinincinasa; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA_{1c}: glucohemoglobina; OMV: obstrucción microvascular; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio. Significación estadística, $p < 0,05$. Los valores indican n (%) o media \pm desviación estándar.

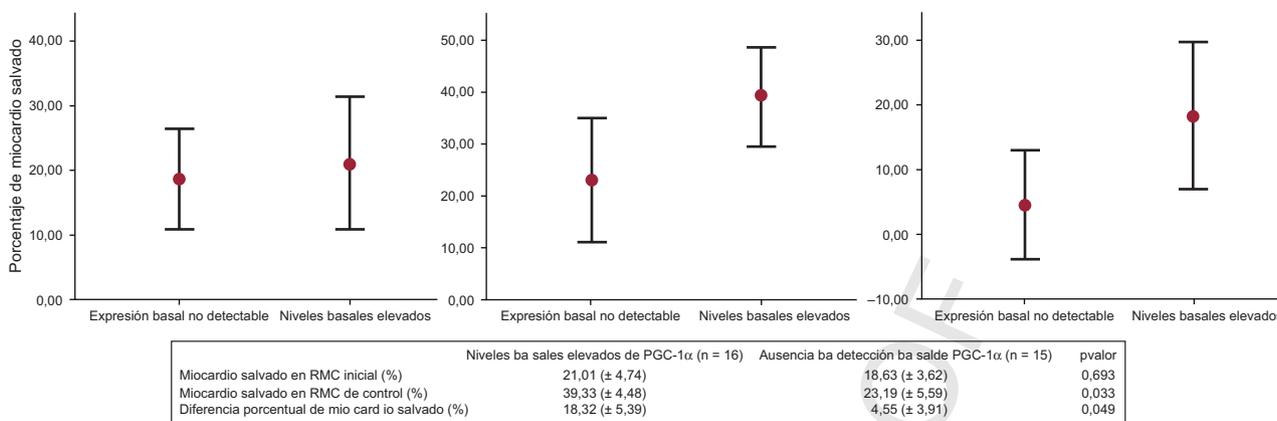


Figura 2. Miocardio salvado según la expresión basal de PGC-1α: comparación de estudio inicial, el control a los 6 meses y la variación porcentual entre ambos estudios. RMC: resonancia magnética cardiaca.

observó que, si bien no se hallaron diferencias en MS al comparar los grupos en la exploración inicial, los pacientes con grado de expresión de PGC-1α elevado al ingreso presentaron mayor índice de MS en el estudio de control (porcentaje de MS a los 6 meses, el 39,3% ± 4,5% frente al 23,2% ± 5,6%; p = 0,033) (figura 2).

Además, en el estudio del volumen ventricular, se observó una tendencia hacia mayor RV en el grupo de pacientes sin expresión basal de PGC-1α detectable (variación porcentual del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, el 15,2% ± 9,2% frente al 2,3% ± 6,5%; p = 0,26) (figura 3 A), mientras que en los pacientes con

mayor actividad basal de PGC-1α mejoró la función sistólica a los 6 meses, aunque las diferencias no fueron significativas (variación porcentual de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el 6,9% ± 4,7% frente al -0,5% ± 3,2%; p = 0,20) (figura 3 B).

Inducción de PGC-1α tras infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Con objeto de estudiar la repercusión funcional de la inducción de PGC-1α tras IAMCEST, la muestra se dividió en

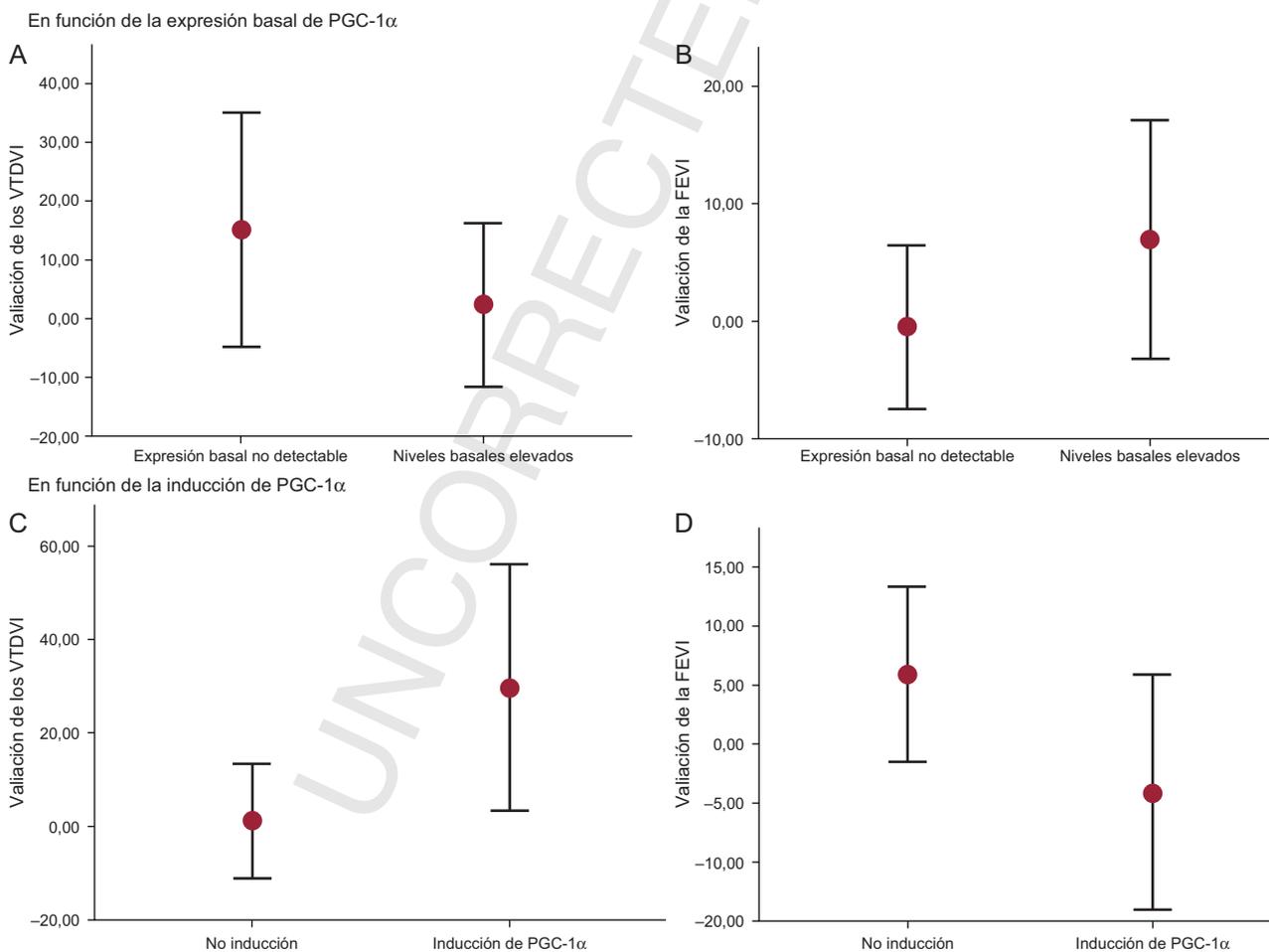


Figura 3. Variación de los volúmenes ventriculares y la función sistólica a los 6 meses (A y B). Variación según la expresión basal de PGC-1α (C y D). Variación según la inducción de PGC-1α tras infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VTVDI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

Tabla 2Características de la muestra según inducción de PGC-1 α tras el infarto: factores de riesgo cardiovascular, características del infarto y bioquímica general

Características de la muestra	Grupo con inducción de PGC-1 α (n=8)	Grupo sin inducción de PGC-1 α (n=23)	p
Edad (años)	57,2 \pm 10,6	60,1 \pm 13,9	0,552
Varones	5 (62,5)	20 (91,3)	0,059
Diabetes mellitus	1 (12,5)	5 (21,7)	0,555
Hipertensión arterial	3 (37,5)	10 (43,2)	0,782
Dislipemia	4 (50,0)	9 (39,1)	0,624
Tabaquismo	4 (50,0)	11 (47,8)	0,922
Índice de masa corporal	27,34 \pm 2,9	26,81 \pm 3,2	0,673
Características del infarto			
Tiempo de isquemia (min)	283 \pm 192,2	202 \pm 154,3	0,213
Pico de troponina I (ng/ml)	96,29 \pm 70,6	71,23 \pm 54,8	0,383
Pico de CK-MB (ng/ml)	292,50 \pm 265,4	160,39 \pm 109,3	0,209
Angioplastia primaria	3 (37,5)	14 (60,9)	
Angioplastia de rescate	5 (62,5)	9 (39,1)	
Bioquímica sanguínea			
Hemoglobina (mg/dl)	14,0 \pm 2,0	14,4 \pm 2,0	0,635
Creatinina (mg/dl)	0,94 \pm 0,9	0,88 \pm 0,9	0,606
Colesterol total (mg/dl)	203,1 \pm 23,4	163,6 \pm 40,5	0,003
cLDL (mg/dl)	134,2 \pm 24,0	102,3 \pm 33,1	0,010
cHDL (mg/dl)	41,0 \pm 7,9	40,0 \pm 12,7	0,807
Glucemia ayunas (mg/dl)	126,4 \pm 53,7	119,4 \pm 37,4	0,743
HbA _{1c} (%)	6,0 \pm 2,2	6,0 \pm 1,3	0,939
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,66 \pm 1,16	0,73 \pm 0,92	0,879
Ecocardiografía y RMC			
FEVI por ecocardiografía (%)	51,8 \pm 8,6	49,2 \pm 9,3	0,471
RTG por RMC (%)	20,9 \pm 7,9	16,9 \pm 11,8	0,375
Edema por RMC (%)	28,9 \pm 10,0	19,6 \pm 12,3	0,051
Miocardio salvado (%)	26,8 \pm 13,5	17,4 \pm 17,0	0,135
OMV en RMC	4 (50)	11 (47,8)	0,922

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CK-MB: fracción MB de la creatinina; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA_{1c}: glucohemoglobina; OMV: obstrucción microvascular; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio. Significación estadística, $p < 0,05$. Los valores indican n (%) o media \pm desviación estándar.

dos grupos en función de su presencia o ausencia, teniendo en cuenta el grado de expresión de PGC-1 α en las muestras sanguíneas al ingreso y a las 72 h. De esta manera, observamos que se detectó inducción de PGC-1 α más frecuentemente en el contexto de infartos extensos (área necrótica y edema estimado por resonancia magnética cardiaca; realce tardío de gadolinio, el 20,99 frente al 16,91%; $p = 0,37$; edema miocárdico, el 28,91 frente al 19,59%; $p = 0,051$) y con mayor pico enzimático (valor máximo de troponina I, 96,29 frente a 71,23 ng/dl; $p = 0,38$; CK-MB, 292,50 frente a 160,39 ng/dl; $p = 0,20$), aunque sin alcanzar la significación estadística. Asimismo, la inducción de PGC-1 α se correlacionó positivamente con los valores de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, pero no se hallaron otras diferencias significativas entre los grupos en el análisis de factores de riesgo cardiovascular y las características del infarto (tabla 2).

Evaluando los efectos a largo plazo de la inducción de PGC-1 α durante la fase aguda del infarto, comparamos nuevamente el índice de MS a los 6 meses entre los dos grupos, y aunque se halló tendencia a mayor índice de MS en el grupo de inducción de PGC-1 α (porcentaje de MS a los 6 meses, el 43,1% \pm 9,9% frente al 27,5% \pm 3,5%; $p = 0,071$) (figura 4), esta era consecuencia de la mayor extensión del área de edema en fase aguda en estos pacientes. Por este motivo, se evaluó el área necrótica y el MS a largo plazo mediante un análisis por muestras apareadas, y se comprobó una mejora comparable en ambos grupos (tabla 3).

Sin embargo, al comparar en estos grupos la evolución del volumen ventricular izquierdo a los 6 meses del infarto, se

evidenció mayor RV en el grupo de inducción de PGC-1 α (variación porcentual del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, el 29,7% \pm 11,2% frente al 1,2% \pm 5,8%; $p = 0,045$) (figura 3 C) y un deterioro no significativo de la función sistólica general (variación porcentual de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el -4,1% \pm 4,2% frente al 5,9% \pm 3,6%; $p = 0,085$) (figura 3 D).

Respuesta inmunitaria y PGC-1 α

Véase el material suplementario y la tabla del material suplementario.

Actividad molecular de PGC-1 α

Véase el material suplementario y la figura del material suplementario.

Sobrexpresión de ANT-1 mediada por PGC-1 α

ANT-1 regula la apoptosis celular miocárdica en situaciones de IR con elevado estrés mitocondrial, y su expresión se induce en parte a través de PGC-1 α . Al correlacionar los grados de expresión de PGC-1 α y ANT-1 tras IAMCEST, encontramos que 7 de los 8 pacientes con inducción de PGC-1 α tras el infarto inducían a su vez ANT-1 (tabla 4 A).

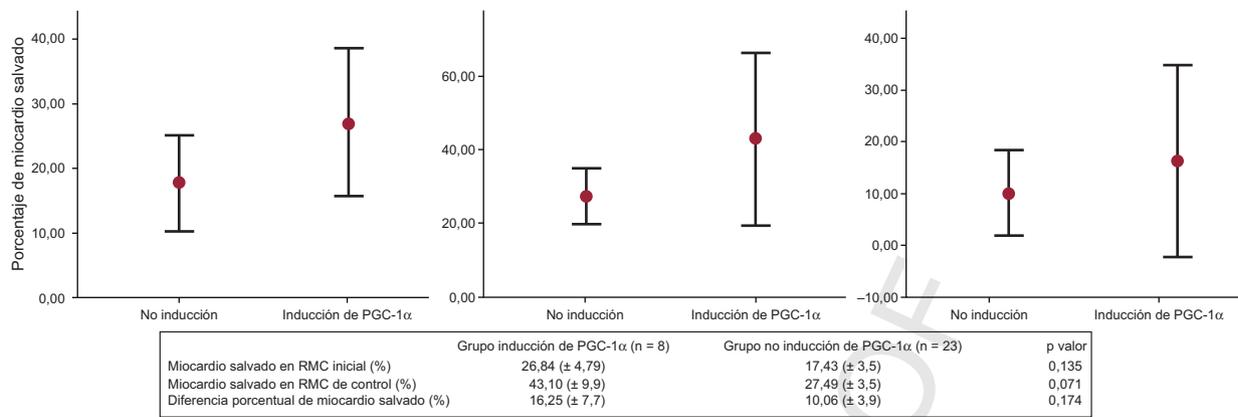


Figura 4. Miocardio salvado según la inducción de PGC-1α tras infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: comparación del estudio inicial, el control a los 6 meses y la variación porcentual entre ambos estudios. RMC: resonancia magnética cardiaca.

Inducción de PGC-1α, obstrucción microvascular y remodelado ventricular

Dado que los pacientes con inducción de PGC-1α presentaron mayor volumen telediastólico del ventrículo izquierdo en el control a los 6 meses y la obstrucción microvascular (OMV) es un factor pronóstico emergente de RV, decidimos comprobar la capacidad predictiva del análisis de PGC-1α tras IAMCEST tomando como referencia la presencia de OMV en el estudio inicial de resonancia magnética cardiaca. De esta manera, encontramos que 7 de los 8 pacientes (87,5%) con inducción de PGC-1α tras IAMCEST presentaban criterios de RV en la evolución (tabla 4 B), en comparación con los 8 de los 15 pacientes (53,3%) con OMV en la resonancia cardiaca inicial (tabla 4 C).

En el análisis conjunto de OMV e inducción de PGC-1α tras infarto, encontramos, por un lado, que la asociación de ambos factores se correlacionó con exactitud con la presencia de RV en el estudio de control (tabla 4 D). En sentido opuesto, la ausencia de OMV e inducción de PGC-1α fue más frecuente en pacientes con infartos menos extensos, y se observó una mejora significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 6 meses y tendencia a la preservación del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (tabla 5).

DISCUSIÓN

El PGC-1α es un factor transcripcional maestro que regula la expresión génica mitocondrial y nuclear en el tejido cardiaco. Además de su participación en el metabolismo energético, el PGC-1α activa la biogénesis mitocondrial y coordina el programa de defensa celular contra el estrés oxidativo¹⁹.

Sabiendo que la disfunción endotelial promovida por radicales libres de oxígeno es una característica precoz de las enfermedades cardiovasculares, el interés clínico de PGC-1α radica en su papel central de desintoxicación intracelular en situaciones como la isquemia miocárdica.

Cabe señalar que, si bien la inducción de PGC-1α se ha mostrado beneficiosa en la adaptación del tejido neuronal y el músculo esquelético a situaciones de isquemia y ejercicio intenso respectivamente, su papel en la respuesta al estrés en el corazón adulto es hasta el momento controvertido. En modelos animales, por un lado, se han observado efectos cardiotoxicos con la inducción de PGC-1α y, por otro, disfunción cardiaca tras su delección transgénica. De la misma manera, estudios clínicos han descrito resultados contradictorios sobre el grado de expresión de PGC-1α en miocardiocitos disfuncionantes^{20,21}. Centrados en esta aparente paradoja, otros trabajos han señalado que la sobreexpresión atemperada y transitoria de PGC-1α podría tener efectos beneficiosos en condiciones de estrés²². De esta forma, la supervivencia celular frente al daño por IR dependería del grado de activación inicial del sistema de defensa mitocondrial, su grado de respuesta al daño por oxidación y el mantenimiento de la respuesta tras el estímulo.

En nuestro trabajo se monitorizó la expresión de PGC-1α en pacientes con IAMCEST sometidos a estrategia de reperfusión y, por lo tanto, con lesión por IR en tejido cardiaco. Encontramos, en primer lugar, que el grado de activación basal del sistema era importante en la extensión de la necrosis miocárdica, de forma que los pacientes con expresión constitutiva de PGC-1α detectable en la primera muestra sanguínea presentaron mayor índice de MS en el estudio de control a los 6 meses. Además, se observó tendencia a menor RV y mayor grado de recuperación de la función sistólica. La ausencia de expresión basal de PGC-1α se encontró más frecuentemente en pacientes diabéticos, aunque de manera no significativa por el reducido tamaño muestral. Estos resultados refuerzan la evidencia de que la integridad del sistema regulado por PGC-1α es esencial para afrontar el daño agudo por IR, y podrían explicar en parte la peor evolución de los pacientes con trastornos del metabolismo glucídico, con base en la pérdida de actividad de PGC-1α descrita tradicionalmente en pacientes con diabetes mellitus²³. En este sentido, el ensayo AleCardio ha evaluado recientemente el efecto de aleglitazar, como agonista dual de los PPAR, en la reducción de eventos cardiovasculares tras síndrome

Tabla 3

Área de necrosis y miocardio salvado: muestras apareadas en función de la inducción de PGC-1α en fase aguda del infarto. Comparación de porcentajes mediante test de la t de Student para muestras apareadas

	Grupos muestrales (n = 31)	RMC inicial	RMC 6 meses	p
Área de necrosis (%)	Inducción de PGC-1α (n = 8)	20,98 ± 7,9	16,56 ± 9,9	0,009
	Sin inducción (n = 23)	16,92 ± 11,8	14,70 ± 10,9	0,001
Miocardio salvado (%)	Inducción de PGC-1α (n = 8)	26,70 ± 13,5	44,35 ± 26,3	0,095
	Sin inducción (n = 23)	18,25 ± 18,7	27,76 ± 17,7	0,035

RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio.

Datos expresados en porcentajes. Significación estadística, p < 0,05. Área de necrosis estimada por RTG. Miocardio salvado estimado por diferencia entre área de edema en fase aguda y área de necrosis.

Tabla 4Inducción de ANT-1 y remodelado ventricular en función de la inducción de PGC-1 α y la presencia de obstrucción microvascular

	Muestra total (n=29) [*]	Inducción de PGC-1 α (n=8)	Sin inducción de PGC-1 α (n=21)
A	Inducción de ANT-1	Inducción ANT-1 > 2 veces (n=15)	7
		Inducción ANT-1 < 2 veces (n=14)	1
	Muestra total (n=31)	Inducción de PGC-1 α (n=8)	Sin inducción de PGC-1 α (n=23)
B	Remodelado ventricular	Incremento de VTDVI > 10% (n=15)	7
		Incremento VTDVI < 10% (n=16)	1
	Muestra total (n=31)	OMV (n=15)	Sin OMV (n=16)
C	Remodelado ventricular	Incremento de VTDVI > 10% (n=15)	8
		Incremento de VTDVI < 10% (n=16)	7
	Muestra total (n=31)	Inducción de PGC-1 α + OMV (n=4)	Sin asociación conjunta (n=27)
D	Remodelado ventricular	Incremento de VTDVI > 10% (n=15)	4
		Incremento de VTDVI < 10% (n=16)	0

ANT-1: *adenine nucleotide translocase 1*; OMV: obstrucción microvascular; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.^{*} Muestra total en análisis de ANT-1: 29 pacientes, 2 pérdidas por material genético insuficiente.

Los valores expresan número de pacientes.

311 coronario agudo en pacientes diabéticos. Sin embargo, el ensayo se
312 interrumpió prematuramente por recomendación del comité de
313 seguridad debido a la falta de eficacia y el incremento de los objetivos
314 de seguridad en un análisis intermedio no planificado²⁴.

315 Al analizar la implicación pronóstica de la inducción de PGC-1 α
316 en pacientes con IAMCEST, observamos su correlación con el
317 desarrollo de mayor RV, mientras que los grupos muestrales son
318 comparables en tiempo de isquemia, estrategia de reperfusión,
319 arteria causal del evento y área de necrosis inicial estimada por
320 resonancia magnética cardiaca. Este incremento del volumen
321 telediastólico del ventrículo izquierdo en el control a los 6 meses se
322 acompañó de un deterioro no significativo de la función sistólica.
323 La inducción de PGC-1 α se siguió asimismo de un aumento
324 significativo en la expresión de sus dianas génicas citocromo
325 C y GPx. Estos datos respaldarían la hipótesis de que la inducción
326 excesiva, tanto de PGC-1 α como del sistema mitocondrial contra el
327 estrés oxidativo que regula, tendría efectos deletéreos en la
328 supervivencia celular en situaciones de IR. El mecanismo
329 fisiopatológico causal podría explicarse en parte por la inducción
330 de ANT-1 mediada por PGC-1 α en respuesta a la lesión por IR, que
331 incrementa la apoptosis celular de manera dependiente de la dosis
332 en diversos tejidos, incluido el cardíaco²⁵.

333 Recientemente se ha demostrado que la activación coordinada
334 de ANT-1 y PGC-1 α en modelos murinos de isquemia disminuye la

tolerancia celular al estrés¹⁶. Ante la evidencia de disfunción
335 contráctil tras la inducción de PGC-1 α en situaciones de IR¹⁴, se ha
336 propuesto que ANT-1 participa conjuntamente en el desarrollo de
337 este fenotipo adverso, aunque esta situación no se ha probado
338 clínicamente en pacientes. En nuestro estudio, al comparar los
339 grupos según la inducción de PGC-1 α tras IAMCEST, se observó
340 mayor inducción de ANT-1 en los pacientes con inducción de
341 PGC-1 α . Por lo tanto, estos resultados respaldarían esta hipótesis
342 por primera vez en un escenario clínico de lesión por IR.
343

344 Por otro lado, por la correlación observada entre la inducción de
345 PGC-1 α y el desarrollo de RV, se comparó su capacidad pronóstica
346 tomando como referencia la presencia de OMV en la resonancia
347 magnética cardiaca, pues se ha demostrado que es un excelente
348 factor pronóstico de RV^{26,27}. En nuestro estudio, la capacidad
349 predictiva de la inducción de PGC-1 α tras IAMCEST fue superior a la
350 existencia de OMV, y el hallazgo conjunto de ambas variables se
351 correlacionó exactamente con la aparición de RV en todos los
352 pacientes. Además, y en sentido opuesto, la ausencia de OMV e
353 inducción de PGC-1 α se relacionó con mejor evolución tanto en la
354 preservación del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
355 como en la mejora de la fracción de eyección del ventrículo
356 izquierdo. Aun con las limitaciones del reducido número de
357 pacientes, estos datos indican el valor pronóstico de la inducción
358 de PGC-1 α en la recuperación miocárdica tras IAMCEST.

Tabla 5Características de la muestra según la inducción de PGC-1 α tras IAMCEST y la presencia de OMV en el estudio de CRM inicial: valoración por CRM de FEVI, VTDVI y tamaño del infarto (estimado por valores máximos de TnI y área de necrosis según RTG)

	Inducción de PGC-1 α y/o OMV en CRM (n=19)	Ausencia de inducción de PGC-1 α y OMV (n=12)	p
Edad (años)	58,2 \pm 2,7	61,2 \pm 4,3	0,88
Tiempo de isquemia (min)	220 (159-288)	209 (164-254)	0,54
Pico de troponina I (ng/ml)	97,55 (84-110)	46,26 (33-59)	0,011
RTG inicial por CRM (%)	22,47 \pm 1,9	10,81 \pm 3,2	0,006
Edema por CRM en estudio inicial (%)	27,27 \pm 2,2	13,64 \pm 3,3	0,003
RTG por CRM (%) a los 6 meses	18,88 \pm 2,3	9,32 \pm 2,54	0,010
FEVI inicial por RMC (%)	50,1 \pm 2,1	49,1 \pm 2,9	0,13
FEVI por RMC (%) a los 6 meses	49,1 \pm 2,1	57,0 \pm 3,2	0,054
Variación porcentual de la FEVI (%)	-2,9 \pm 3,5	13,1 \pm 3,7	0,004
VTDVI inicial por CRM (ml/m ²)	92,3 \pm 6,2	91,0 \pm 11,3	0,49
VTDVI a los 6 meses por RMC (ml/m ²)	102,0 \pm 7,7	81,0 \pm 6,2	0,043
Variación porcentual del VTDVI (%)	15,3 \pm 7,1	-2,2 \pm 8,4	0,12

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; OMV: obstrucción microvascular; CRM: cardiorensonancia magnética; RTG: realce tardío de gadolinio; TnI: troponina I; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

Significación estadística, p < 0,05. Los valores expresan media \pm desviación estándar o media (intervalo).

En resumen, hasta el momento la evidencia en investigación básica demuestra la participación de PGC-1 α en la regulación del sistema de protección celular contra el daño por IR, con resultados inciertos sobre su papel en tejido cardíaco. Nuestro trabajo monitorizó en un escenario clínico la expresión sistémica de PGC-1 α tras IAMCEST con el objeto de definir un perfil de activación cardioprotector. Así, mientras la expresión constitutiva de PGC-1 α se asoció a mayor MS, su inducción inmediata tras IAMCEST se correlacionó con mayor RV en la evolución postinfarto. Este efecto perjudicial en la recuperación cardíaca podría explicarse en parte por la inducción de ANT-1 mediada por PGC-1 α .

Estos datos en conjunto indican que la integridad del sistema de protección mitocondrial regulado por PGC-1 α es esencial para una adecuada respuesta al daño por IR, mientras su activación excesiva y persistente tras el evento isquémico tendría efectos deletéreos en la recuperación cardíaca. Sin embargo, las implicaciones pronósticas de estos hallazgos escapan al ámbito de nuestro estudio.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones son el reducido tamaño muestral y el carácter eminentemente básico de la investigación. Así, aunque su diseño traslacional permite establecer hipótesis de trabajo con base en las conclusiones, conlleva la necesidad inherente de estudios clínicos futuros que permitan confirmar los hallazgos y definir el papel de la determinación de PGC-1 α en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

La expresión sistémica de PGC-1 α puede monitorizarse en pacientes con IAMCEST. Mientras el incremento constitutivo de actividad del sistema regulado por PGC-1 α se correlacionó con mayor MS, la inducción excesiva y persistente de PGC-1 α tras IAMCEST se asoció a mayor RV. Este efecto deletéreo en la recuperación cardíaca podría estar relacionado con la inducción de ANT-1 mediada por PGC-1 α , que promueve la apoptosis celular en la lesión por IR.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por la Sociedad Española de Cardiología, a través de Beca para Proyectos de Investigación Básica en Cardiología, convocatoria 2010; el programa I3 de intensificación investigadora 2010 y 2012 del Instituto de Salud Carlos III y la Generalitat Valenciana; Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario de Valencia, a través de Becas de Investigación Intramural, convocatorias 2008 y 2010; y Ministerio de Ciencia e Innovación español, mediante proyectos SAF 2009-07599 y CSD 2007-00020.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

 Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2014.05.020](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2014.05.020).

BIBLIOGRAFÍA

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46–215.
- Ruiz-Meana M, García-Dorado D. Fisiopatología del daño por isquemia-reperusión: nuevas oportunidades terapéuticas en el infarto agudo de miocardio. *Medicina cardiovascular traslacional (II)*. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:199–209.
- Prasad A, Stone GW, Colmes D, Gersh B. Reperfusion injury, microvascular dysfunction and cardioprotection: the “dark side” or reperfusion. *Circulation*. 2009;120:2105–12.
- García-Dorado D, Ruiz-Meana M, Piper HM. Letal reperfusion injury in acute myocardial infarction: facts and unresolved issues. *Cardiovascular Res*. 2009;83:165–8.
- Cuellas-Ramón C, Pérez de Prado A, Pérez-Martínez C, Diego-Nieto A, Gonzalo-Orden JM, Fernández-Vázquez F. Investigación traslacional en isquemia, infarto de miocardio y reperusión. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(E):57–63.
- García-Dorado D, Rodríguez-Sinovas A, Ruiz-Meana M, Inerte J. Protección contra el daño miocárdico por isquemia-reperusión en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:394–404.
- Horwitz LD, Fennessy PV, Shikles RH, Kong Y. Marked reduction in myocardial infarct size due to prolonged infusion of an antioxidant during reperfusion. *Circulation*. 1994;89:1792–801.
- Woo YJ, Zhang JC, Vijayarathu C, Zwacka RM, Englehardt JF, Gardner TJ, et al. Recombinant adenovirus-mediated cardiac gene transfer of superoxide dismutase and catalase attenuates postischemic contractile dysfunction. *Circulation*. 1998;98:1255–60.
- Ding L, Liang X, Zhu D, Lou Y. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is involved in cardiomyocyte differentiation of murine embryonic stem cells in vitro. *Cell Biol Int*. 2007;31:1002–9.
- Sun CK, Chang LT, Sheu JJ, Wang CY, Youssef AA, Wu CJ, et al. Losartan preserves integrity of cardiac gap junctions and PGC-1 α gene expression and prevents cellular apoptosis in remote area of left ventricular myocardium following acute myocardial infarction. *Int Heart J*. 2007;48:533–45.
- Honda T, Kaikita K, Tsujita K, Hayasaki T, Matsukawa M, Fuchigami S, et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice with metabolic disorders. *J Moll Cell Cardiol*. 2008;44:915–26.
- Lehman JJ, Barger PM, Kovacs A, Saffitz JE, Medeiros DM, Kelly DP. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis. *J Clin Invest*. 2000;106:847–56.
- Schwartz DR, Sack MN. Targetting the mitochondria to augment myocardial protection. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:160–5.
- St-Pierre J, Lin J, Krauss S, Tarr PT, Yang R, Newgard CB, et al. Bioenergetic analysis of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivators 1 alpha and 1 beta in muscle cells. *J Biol Chem*. 2003;278:26597–603.
- Fabregat-Andrés O, Tierrez A, Mata M, Estornell-Erill J, Ridocci-Soriano F, Monsalve M. Induction of PGC-1 α expression can be detected in blood samples of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2011;6:e26913.
- Lynn EG, Stevens MV, Wong RP, Carabenciov D, Jacobson J, Murphy E, et al. Transient upregulation of PGC-1 α diminishes cardiac ischemia tolerance via upregulation of ANT1. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49:693–8.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:293.e1–47.
- Valle I, Alvarez-Barrientos A, Arza E, Lamas S, Monsalve M. PGC-1 alpha regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2005;66:562–73.
- Lu Z, Xu X, Hu X, Fassett J, Zhu G, Tao Y, et al. PGC-1 alpha regulates expression of myocardial mitochondrial antioxidants and myocardial oxidative stress after chronic systolic overload. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13:1011–22.
- Karamanlidis G, Nascimben L, Couper GS, Shekar PS, Del Monte F, Tian R. Defective DNA replication impairs mitochondrial biogenesis in human failing hearts. *Circ Res*. 2010;106:1541–8.
- Sebastiani M, Giordano C, Nediani C, Travagliani C, Borchi E, Zani M. Induction of mitochondrial biogenesis is a maladaptive mechanism in mitochondrial cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1362–9.
- Rowe GC, Jiang A, Arany Z. PGC-1 coactivators in cardiac development and disease. *Circ Res*. 2010;107:825–38.
- Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, et al. PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet*. 2003;34:267–73.
- Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, Nicholls SJ, Ryden L, Neal B, et al. Effect of aleglitazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1515–25.
- Bauer MK, Schubert A, Rocks O, Grimm S. Adenine nucleotide translocase-1, a component of the permeability transition pore, can dominantly induce apoptosis. *J Cell Biol*. 1999;147:1493–502.
- Merlos P, López-Lereu MP, Monmeneu JV, Sanchis J, Núñez J, Bonanad C, et al. Valor pronóstico a largo plazo del análisis completo de los índices de resonancia magnética cardíaca tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:613–22.
- Wu E, Lee DC. Evaluación del riesgo tras infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:603–5.