Rev Esp Cardiol. 2019;72(Supl 1): 428

Revista Española de Cardiología

7010-12. LA EMPAGLIFLOZINA MEJORA EL REMODELADO ADVERSO TRAS EL INFARTO DE MIOCARDIO A TRAVÉS DE LA SOBREEXPRESIÓN DE LA ENZIMA CARDIACA GTP CICLOHIDROLASA 1

Antonio Manuel Lax Pérez[1], Manuel Veas Porlán[2], Paloma López Herrera[1], Miguel Martínez Herrera[2], Noelia Fernández Villa[2], Manuel Veas Porlán[2], Óscar Salinas Pérez[1], Elena Saura Guillén[2], Álvaro Hernández Vicente[1], María del Carmen Sánchez Pérez[3], Domingo Andrés Pascual Figal[2] y María del Carmen Asensio López[3], de la [1]Universidad de Murcia, Murcia, [2]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia) y [3]Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: La empagliflozina tiene profundos beneficios en la reducción de la insuficiencia cardiaca (IC) en pacientes con diabetes tipo II, aunque los mecanismos asociados siguen siendo poco conocidos. Un mecanismo plausible podría estar relacionado con su acción sobre el daño oxidativo. Aquí evaluamos si la empagliflozina mejora la remodelación cardiaca adversa después de un IM, a través de la modulación de la enzima GTP ciclohidrolasa 1 (cGCH1).

Métodos: Ratas Wistar diabéticas (50 mg/kg de estreptozotocina, i.p.) se sometieron a IM. Los animales se dividieron al azar en 2 grupos tratados con placebo (PL) o empagliflozina (10 mg/kg/día) desde la inducción de diabetes y tras la cirugía, durante 8 semanas. La expresión de cGCH1 y otros marcadores se analizaron mediante qRT-PCR y Western. Cardiomiocitos (CM) en condiciones normales o con alto contenido de glucosa (Glc) (Glc 25 mM, 24 h) y no tratados o tratados con empagliflozina (500 nM, 2 días), se sometieron a un protocolo de simulación de isquemia/reperfusión (I/R). Se usaron CMs: (1) para la medición de [Ca2+]cyt y liberación de Ca2+ desde el retículo sarcoplásmico (RS) por espectrofluorometría; (2) Estudiar el papel de cGCH1 a través de su silenciamiento específico (siARNs) y (3) Medir los niveles de NO y O2.- por quimioluminiscencia.

Resultados: En la zona del borde del infarto se analizó una disminución en la expresión de cGCH1 ($p < 0,001$), un incremento de la expresión de los marcadores de remodelado ($p < 0,001$), aumento de NO y O2.- ($p < 0,01$), así como una regulación negativa de PLN ($p < 0,001$), y un aumento en la fosforilación de PP1 ($p < 0,01$). La empagliflozina revirtió estos efectos ($p < 0,001$, en todos los casos). Resultados similares se obtuvieron *in vitro*, donde el silenciamiento de cGCH1 previno todos los efectos cardioprotectores asociados con el tratamiento con empagliflozina ($p < 0,001$). En este caso la I/R indujo un aumento de [Ca2+]cyt y una disminución en [Ca2+] dentro del RS que de nuevo fue revertido por EMPA.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren, por primera vez, que la sobreexpresión de la proteína cardiaca GCH1 puede ser un mecanismo importante involucrado en el efecto antiremodelado relacionado con el tratamiento con empagliflozina en el contexto de la IC. Además, nuestros resultados destacan un mecanismo de acción de la empagliflozina sobre el metabolismo del calcio, estableciendo objetivos farmacológicos claros.