

PONIENDO EN CLARO

Proantocianidinas: escudo molecular frente a la hipertrofia cardiaca

Diana Alcubilla Solano^{1,2}, Ileana Bonilauri^{2,3} e Beatriz Martín Fernández^{2,3}.

¹ Graduada en Biotecnología (curso 2021-2025) Facultad de C.C. Biológicas y Ambientales. Universidad de León.

² Área de Biología Celular, Dpto. Biología Molecular, Universidad de León, Campus de Vegazana s/n, 24071, León.

³ Instituto de Desarrollo Ganadero y Sanidad Animal (INDEGSAL), Campus de Vegazana s/n, 24071, León.

dalcusoo@estudiantes.unileon.es; ibon@unileon.es; bmarf@unileon.es

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Entre ellas, la hipertrofia cardiaca (HC) representa una de las alteraciones más relevantes, caracterizada por el engrosamiento del músculo cardíaco, el remodelado estructural del miocardio y la pérdida progresiva de su capacidad contráctil. Comprender los mecanismos moleculares que impulsan su progresión, como el estrés oxidativo, la apoptosis y la fibrosis, es fundamental para desarrollar estrategias preventivas dirigidas contra la HC. En este contexto, las proantocianidinas (ProA), compuestos fenólicos de origen vegetal con elevada capacidad antioxidante, han surgido como potenciales agentes cardioprotectores. Diversos estudios preclínicos sugieren que las ProA pueden reducir el estrés oxidativo, disminuir la apoptosis y atenuar el remodelado cardíaco, contribuyendo a preservar la estructura y función del corazón. No obstante, aunque la evidencia es prometedora, se requieren más investigaciones que confirmen su eficacia y profundicen en los mecanismos moleculares implicados en su acción cardioprotectora.

Palabras clave

Apoptosis, estrés oxidativo, hipertrofia cardíaca, polifenoles, proantocianidinas.

Enfermedades cardiovasculares: una amenaza en expansión

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en España. En 2024, un 26,2 % de los fallecimientos estuvieron relacionados con problemas del corazón y los vasos sanguíneos (Instituto Nacional de Estadística,

2024). Estas cifras reflejan la magnitud de un reto sanitario de primer orden, con gran impacto tanto en la salud individual como en los sistemas de salud pública.

El desarrollo de las enfermedades cardiovasculares no depende de un único factor, sino de la compleja interacción entre factores genéticos, condiciones clínicas y hábitos de vida (**Fig. 1**). El tabaquismo, el consumo de alcohol, el sedentarismo o una dieta inadecuada son algunas de las conductas que aumentan notablemente el riesgo. A esto se suman condiciones metabólicas cada vez más frecuentes en la sociedad actual, como la hipercolesterolemia, la obesidad o la diabetes mellitus, que contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial y daño vascular (Sociedad Europea de Cardiología, 2024).

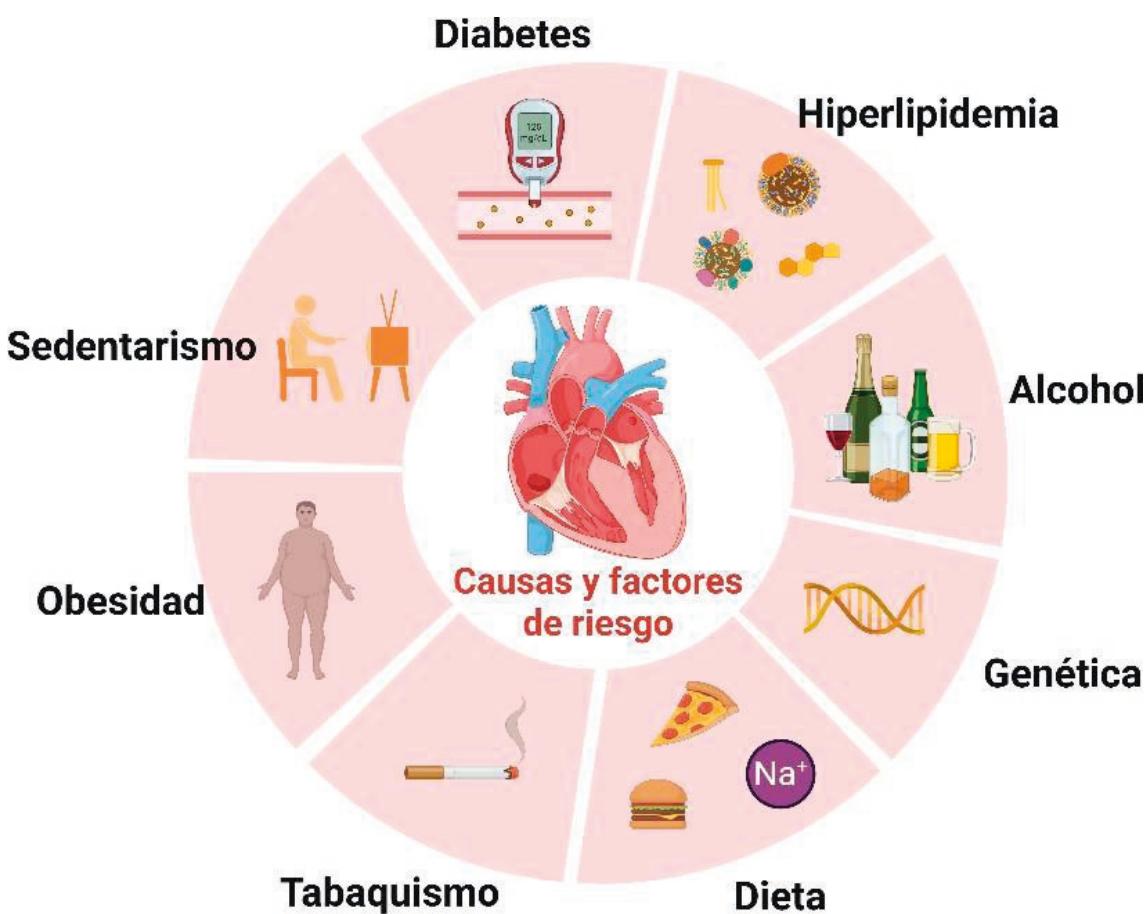


Figura 1. Esquema ilustrativo de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Figura adaptada de Biorender.com.

Las enfermedades cardiovasculares son un gran reto terapéutico, ya que los tratamientos actuales pueden causar efectos adversos y no revierten las lesiones causadas al corazón. Esta situación resalta la necesidad de nuevas estrategias de prevención (Ghatage *et al.*, 2021). En este contexto, los polifenoles han despertado un notable interés por sus efectos cardioprotectores y su potencial como agentes terapéuticos frente a las enfermedades cardíacas (Iqbal *et al.*, 2023).

Hipertrofia cardiaca: cuando la adaptación se convierte en daño

La hipertrofia cardiaca (HC) es una de las alteraciones más frecuentes dentro de las enfermedades cardiovasculares. Constituye una respuesta adaptativa del corazón ante un aumento prolongado de la carga de trabajo o del estrés hemodinámico, condiciones que obligan al músculo cardíaco a trabajar con más intensidad para mantener una función eficiente. Como consecuencia, el corazón presenta un incremento del grosor de las paredes ventriculares y un aumento del tamaño global del corazón (Bazgir *et al.*, 2023). La HC afecta principalmente al ventrículo izquierdo, responsable de impulsar la sangre oxigenada hacia los tejidos del organismo. Esto es debido a que el ventrículo izquierdo se enfrenta a presiones más elevadas que el derecho, lo que implica una mayor carga mecánica y lo hace más susceptible al desarrollo de hipertrofia (Reddy y Bernstein, 2015).

Existen dos tipos principales de HC: fisiológica y patológica. La HC fisiológica aparece en situaciones como el embarazo o en atletas sometidos a entrenamiento de resistencia, donde el corazón se adapta para satisfacer un aumento temporal de la demanda. En este contexto, el ventrículo izquierdo puede aumentar el tamaño de su cavidad y, en menor medida, el grosor de sus paredes, manteniendo una función cardíaca normal. Este tipo de hipertrofia es reversible, por lo que no representa un riesgo a largo plazo para la función cardíaca. En cambio, la HC patológica se asocia a diversos estímulos crónicos perjudiciales que conducen al remodelado del corazón (**Fig. 2**). Este remodelado se caracteriza por el engrosamiento de las paredes cardíacas y la aparición de fibrosis, lo que aumenta la rigidez del músculo cardíaco y reduce su capacidad contráctil (Nakamura y Sadoshima, 2018).

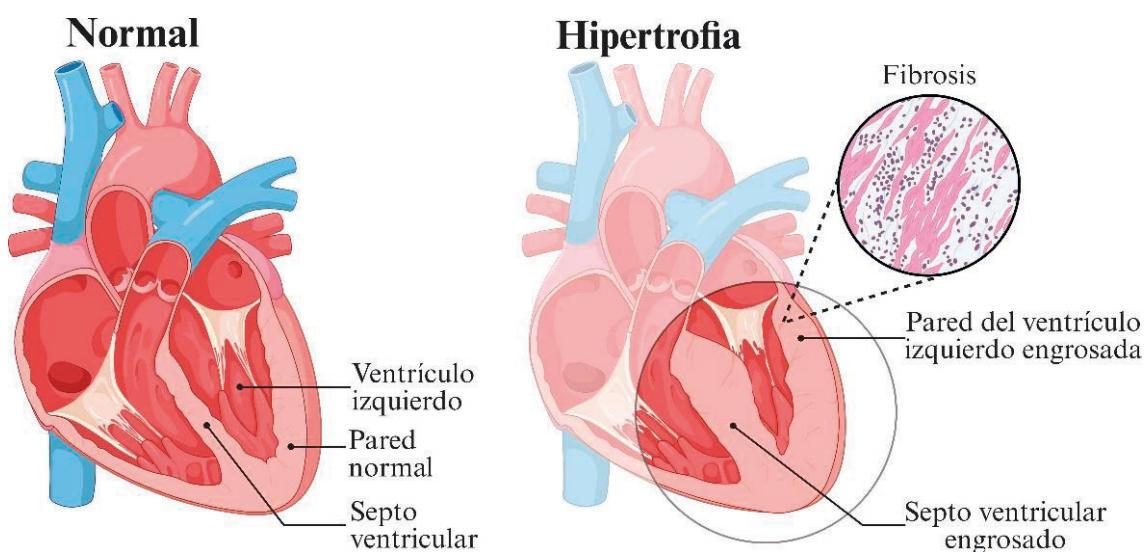


Figura 2. Comparación entre un corazón normal y uno con hipertrofia cardiaca. Se puede observar un engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo y del septo interventricular, acompañado de fibrosis. Figura adaptada de BioRender.com.

Uno de los principales mecanismos implicados en el desarrollo de la HC es la alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), una cascada hormonal que se activa cuando el riñón detecta una disminución del flujo sanguíneo. En condiciones normales, esta activación tiene como objetivo restablecer la presión arterial y garantizar un adecuado suministro de sangre a los tejidos. Uno de sus componentes clave es la angiotensina II (Ang II), hormona que ejerce una potente acción vasoconstrictora, aumentando así la presión arterial. Además, la Ang II estimula la secreción de aldosterona, hormona que actúa en los riñones favoreciendo la reabsorción de sodio y agua, lo que incrementa el volumen sanguíneo y contribuye a elevar aún más la presión arterial (Bhullar y Dhalla, 2022).

Sin embargo, en condiciones patológicas, cuando el SRAA permanece activado de manera crónica, la presión arterial se eleva por encima de los valores normales, dando lugar a hipertensión arterial (HTA). Esta patología, comúnmente conocida como el “asesino silencioso”, suele cursar sin síntomas evidentes durante años, lo que retrasa su diagnóstico y aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares (Organización Mundial de la Salud, 2023). La HTA sostenida obliga al corazón, especialmente al ventrículo izquierdo, a ejercer una mayor fuerza de contracción para vencer la presión aumentada de la circulación sistémica. Este esfuerzo constante provoca una sobrecarga mecánica que favorece el desarrollo de HC (Akhtar *et al.*, 2022).

Si no se controla, la HC patológica puede progresar hacia insuficiencia cardiaca y arritmias graves, además de aumentar el riesgo de insuficiencia renal, accidentes cerebrovasculares y deterioro cognitivo. En los casos más severos, puede incluso conducir a muerte súbita (Ren *et al.*, 2020).

Fisiopatología de la hipertrofia cardiaca

La HC se caracteriza por un aumento del tamaño de los cardiomocitos, con un incremento de su diámetro tanto transversal como longitudinal, junto con una mayor acumulación y desorganización de la matriz extracelular. Estos cambios estructurales permiten, en las fases iniciales, mantener un flujo sanguíneo adecuado frente a la sobrecarga hemodinámica (Bazgir *et al.*, 2023). Sin embargo, cuando este esfuerzo se prolonga durante demasiado tiempo, la adaptación inicial del corazón deja de ser beneficiosa y se vuelve perjudicial. La HC avanza y comienzan a producirse alteraciones tisulares, como la fibrosis. Estos procesos terminan modificando la estructura del corazón, dificultando su contracción y favoreciendo el desarrollo de insuficiencia cardiaca y arritmias (Ren *et al.*, 2020).

A nivel molecular, la hipertrofia es el resultado de la activación de múltiples rutas metabólicas, desencadenadas por señales mecánicas u hormonales, que intentan mantener la función del corazón bajo condiciones de estrés. Estas vías de señalización regulan la expresión de genes implicados en el crecimiento, la supervivencia y la respuesta al estrés celular (**Fig. 3**), dando lugar a diversas adaptaciones moleculares asociadas a la HC (Shimizu y Minamino, 2016).

Entre los principales marcadores de HC se encuentran el péptido natriurético ventricular (*Anp*) y el péptido natriurético cerebral (*Bnp*), cuyos niveles aumentan cuando las paredes del corazón se estiran. Estas moléculas funcionan como señales químicas que advierten de la sobrecarga cardiaca y son utilizadas en la práctica clínica y en la investigación como indicadores de HC (Ren *et al.*, 2023). Otro marcador característico es la cadena pesada de miosina beta (β -*Mhc*), que reemplaza a la isoforma alfa (α -*Mhc*) durante la HC patológica, reduciendo la velocidad y eficiencia de la contracción cardiaca (Turkieh *et al.*, 2024).

La apoptosis, o muerte celular programada, constituye uno de los procesos celulares más relevantes en la progresión de la HC. En condiciones patológicas, la Ang II y otros mediadores hipertensivos alteran el equilibrio entre las señales de supervivencia y de muerte celular. Este desequilibrio se refleja en un aumento de la expresión de genes proapoptóticos, como el gen de la proteína X asociada a BCL-2 (*Bax*), y en una reducción de la expresión de genes antiapoptóticos, como el gen del linfoma de células B2 (*Bcl-2*). Como resultado, se activan vías intracelulares que conducen a la muerte progresiva de los cardiomiositos (Ren *et al.*, 2023).

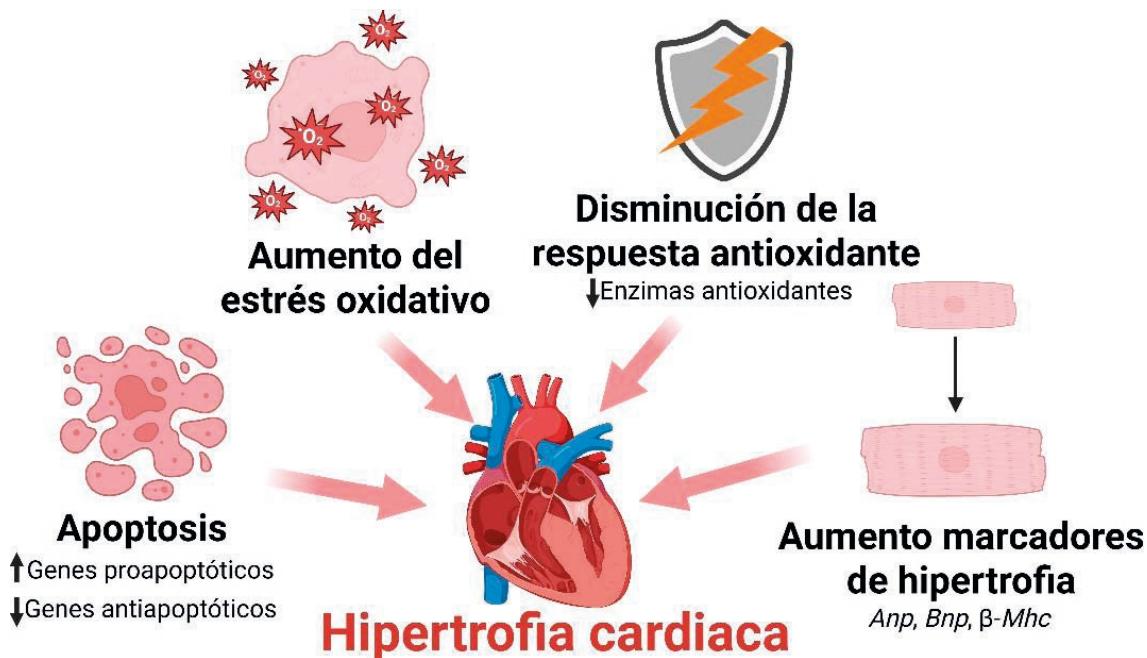


Figura 3. Principales mecanismos moleculares y celulares implicados en la hipertrofia cardiaca, incluyendo la apoptosis, el estrés oxidativo y el aumento de los marcadores de hipertrofia. *Anp*: gen del péptido natriurético auricular; β -*Mhc*: gen de la cadena pesada de miosina beta; *Bnp*: gen del péptido natriurético cerebral. Imagen de elaboración propia con Biorender.com.

Junto con la apoptosis, el estrés oxidativo constituye otro de los mecanismos clave en la progresión de la HC, caracterizado por un aumento de las especies reactivas de oxígeno (EROs). A este incremento de EROs se suma una

disminución de los sistemas antioxidantes del corazón, como la menor expresión de las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSH-Px), lo que favorece la acumulación de EROs. El exceso de estas moléculas daña los cardiomocitos, afectando a sus membranas, mitocondrias y ADN, contribuyendo al deterioro progresivo del tejido cardiaco (Nakamura y Sadoshima, 2018). Por este motivo, numerosas investigaciones están investigando el efecto de diversos compuestos antioxidantes capaces de frenar el estrés oxidativo, entre los cuales destacan los polifenoles por su alta actividad antioxidante y un prometedor efecto cardioprotector (Hedayati *et al.*, 2023).

Polifenoles: compuestos bioactivos con actividad antioxidante

En los últimos años, los polifenoles han despertado un creciente interés por su papel en la salud humana, especialmente en la protección cardiovascular. Estos compuestos son metabolitos secundarios de las plantas, es decir, sustancias que las plantas producen no para su crecimiento, sino como mecanismo de defensa frente al estrés ambiental, las radiaciones o los microorganismos. En el ser humano, esa misma capacidad protectora parece traducirse en múltiples beneficios para la salud (Lambert *et al.*, 2021; Hedayati *et al.*, 2023).

Desde el punto de vista químico, los polifenoles se caracterizan por tener más de un grupo fenólico en su estructura y se originan a partir de varias rutas metabólicas vegetales (Hedayati *et al.*, 2023). Hasta la fecha, se han identificado más de 500 tipos diferentes en alimentos de origen vegetal, lo que los convierte en uno de los grupos de fitoquímicos más abundantes en la dieta (Lambert *et al.*, 2021). Su clasificación se basa en la cantidad y disposición de los anillos aromáticos que forman su estructura. Se agrupan principalmente en flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos y lignanos. Entre ellos, los flavonoides son los más comunes y se encuentran en frutas, verduras, cacao, vino tinto o té verde (Hedayati *et al.*, 2023).

Entre sus múltiples funciones biológicas, los polifenoles destacan por su potente acción antioxidante, debido a su alta densidad de grupos hidroxilo (-OH), capaces de neutralizar radicales libres y disminuir el estrés oxidativo. Además, diversos estudios han mostrado que también pueden ejercer efectos antiinflamatorios, antiapoptóticos, antimicrobianos y antihiperlipidémicos, lo que los convierte en candidatos terapéuticos prometedores para distintas afecciones metabólicas y cardiovasculares. En conjunto, los polifenoles podrían modular distintos mecanismos implicados en la HC, constituyendo un campo de investigación con gran potencial para el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas (Hedayati *et al.*, 2023).

Proantocianidinas: aliadas del corazón frente al estrés celular

Dentro de la amplia familia de los polifenoles, las proantocianidinas (ProA) destacan por su notable capacidad antioxidante y su posible papel car-

dioprotector (**Fig. 4**). Estas moléculas pertenecen al grupo de los flavonoides y están formadas por la unión de varias unidades de flavan-3-ol, una estructura que les confiere una alta eficacia en la neutralización de radicales libres (Martín-Fernández *et al.*, 2014).

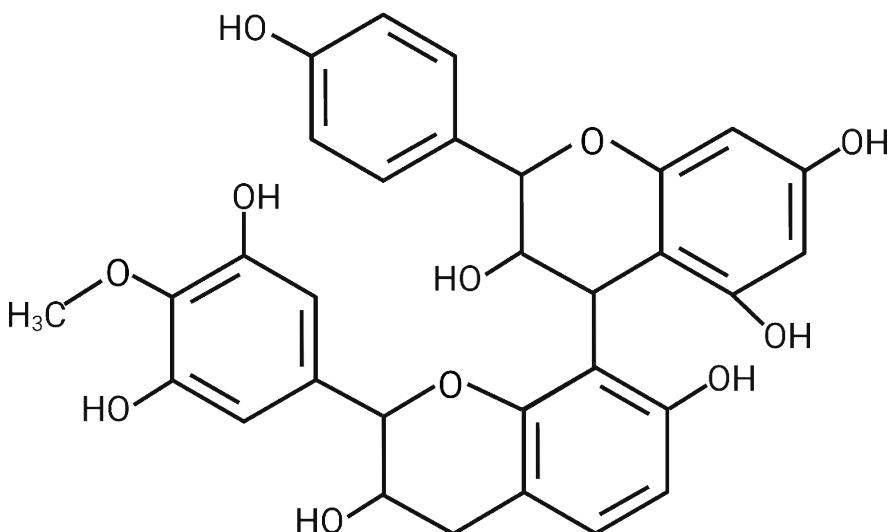


Figura 4. Estructura química de las proantocianidinas. Imagen de elaboración propia con Biorender.com.

Además de su acción antioxidante, las ProA han demostrado en varios estudios poseer propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladores, antibacterianas y vasoprotectoras, lo que refuerza su interés como compuestos naturales con potencial terapéutico (Xie *et al.*, 2023).

Mecanismo de actuación de las proantocianidinas

Aunque las ProA se han consolidado como compuestos con una potente acción antioxidante, los estudios sobre su efecto directo en la HC aún son limitados. Sin embargo, la evidencia preclínica acumulada en los últimos años apunta a que podrían desempeñar un papel relevante en la protección del miocardio frente a los mecanismos que impulsan su deterioro: el estrés oxidativo, la apoptosis y el remodelado estructural.

Las ProA restauran el equilibrio redox y protegen al miocardio del daño oxidativo

En un modelo celular de epitelio de ratón sometido a estrés oxidativo, el tratamiento con ProA aumentó la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GSH-Px. Esto fortaleció las defensas de las células frente a EROS y redujo el daño oxidativo (Long *et al.*, 2018). Resultados similares se observaron en ratones obesos alimentados con una dieta rica en grasas, en los que la administración de un extracto de semilla de açaí (fuente natural de ProA) redujo el daño oxidativo e

incrementó la expresión de SOD-1, GSH-Px y catalasa, restaurando la capacidad antioxidante del miocardio (de Moraes Arnoso *et al.*, 2022).

Estos hallazgos sugieren que las ProA no solo neutralizan radicales libres, sino que también reactivan los sistemas antioxidantes endógenos, ofreciendo una doble línea de defensa frente al estrés oxidativo sostenido.

Las ProA reducen la apoptosis y preservan la viabilidad celular en el corazón

La apoptosis constituye un proceso clave en la progresión de HC hacia la insuficiencia cardiaca. En este contexto, distintos modelos experimentales han mostrado que las ProA poseen un fuerte efecto cardioprotector.

En un estudio con condrocitos de ratón expuestos a estrés oxidativo, la administración de ProA redujo significativamente la apoptosis. Además, se observó que las células estimuladas con ProA conservaban mejor su estructura y viabilidad, posiblemente debido a un mecanismo protector mediado por la regulación de proteínas implicadas en la supervivencia celular (Yin *et al.*, 2017).

De forma similar, en ratas tratadas con aldosterona, la administración de un extracto rico en ProA disminuyó la apoptosis miocárdica y redujo los mediadores oxidativos asociados al daño cardíaco. Asimismo, se observó una mejor conservación de la estructura del tejido y una menor progresión del remodelado patológico (Martín-Fernández *et al.*, 2014).

En conjunto, los resultados apoyan la hipótesis de que las ProA podrían contribuir a preservar la viabilidad de los cardiomiositos, frenando la pérdida progresiva de tejido funcional.

Las ProA atenúan el remodelado cardíaco y modulan marcadores de HC

Más allá del estrés oxidativo y la apoptosis, las ProA también parecen influir directamente sobre el remodelado estructural del corazón. En ratas tratadas con isoproterenol, un agente que induce HC, el tratamiento con un extracto de semilla de uva rico en ProA mejoró la función cardíaca. Los principales hallazgos fueron que se redujo el peso del ventrículo izquierdo, el tamaño de los cardiomiositos y la acumulación de colágeno (Zuo *et al.*, 2011). Estos resultados sugieren que las ProA podrían limitar la remodelación patológica del miocardio y contribuir a preservar la estructura y función del corazón frente a la sobrecarga crónica.

Respecto a los marcadores de hipertrofia, actualmente no hay estudios que analicen específicamente su relación con las ProA. No obstante, sí que hay investigaciones sobre el efecto los polifenoles en la HC. En un estudio con ratas tratadas con isoproterenol, la administración de un extracto rico en polifenoles redujo los niveles de los marcadores de hipertrofia (*Anp*, *Bnp* y β -*Mhc*) y mejoró la función cardíaca (Kumari *et al.*, 2020). Aunque este estudio no se centra exclusivamente en las ProA, sus resultados respaldan la hipótesis de que los compuestos fenólicos de origen vegetal podrían modular la expresión de ciertos genes relacionados con la HC, como *Anp*, *Bnp* y β -*Mhc*.

Conclusión

En conjunto, la evidencia actual sugiere que las proantocianidinas ejercen un efecto protector multifactorial frente a los procesos que promueven el desarrollo de la hipertrofia cardiaca. Su capacidad para reducir el estrés oxidativo, disminuir la apoptosis y atenuar el remodelado estructural las posiciona como compuestos con un notable potencial cardioprotector (**Fig. 5**).



Figura 5. Mecanismos implicados en la acción cardioprotectora de las proantocianidinas, destacando su papel en la disminución de la muerte celular, la atenuación del remodelado cardiaco y la restauración del equilibrio redox. Imagen de elaboración propia.

A pesar de estos resultados prometedores, la evidencia disponible sigue siendo limitada y procede en gran medida de estudios preclínicos realizados en modelos animales o celulares, lo que dificulta su extrapolación directa al ser humano. Por ello, es necesario profundizar en el mecanismo de acción de las proantocianidinas, identificando las rutas metabólicas y de señalización que modulan, y aclarando su impacto sobre la progresión de la hipertrofia cardiaca. Avanzar en esta línea de investigación permitiría establecer una base más sólida para evaluar el potencial preventivo y terapéutico de las proantocianidinas frente la hipertrofia cardiaca en el contexto clínico.

Bibliografía

- Akhtar, H., Al Sudani, H., Hussein, M., Farhan, M. U. N. *et al.* 2022. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition on left ventricular hypertrophy, diastolic function, and functional status in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Cureus*, 14(7):e26642.
- Bazgir F., Nau, J., Nakhaei-Rad, S., Amin, E. *et al.* 2023. The microenvironment of the pathogenesis of cardiac hypertrophy. *Cells*, 12(13):1780.
- Bhullar, S. K. y Dhalla, N. S. 2022. Angiotensin II-induced signal transduction mechanisms for cardiac hypertrophy. *Cells*, 11(21):3336.
- de Moraes Arnoso, B. J., Magliaccio, F. M., de Araújo, C. A., de Andrade Soares, R. *et al.* 2022. Açaí seed extract (ASE) rich in proanthocyanidins improves cardiovascular remodeling by increasing antioxidant response in obese high-fat diet-fed mice. *Chemico-Biological Interactions*, 351:109721.
- Ghatage, T., Goyal, S. G., Dhar, A. y Bhat, A. 2021. Novel therapeutics for the treatment of hypertension and its associated complications: peptide- and nonpeptide-based strategies. *Hypertension research*, 44(7):740-755.
- Hedayati, N., Yaghoobi, A., Salami, M., Gholinezhad, Y. *et al.* 2023. Impact of polyphenols on heart failure and cardiac hypertrophy: clinical effects and molecular mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10:1174816.
- Instituto Nacional de Estadística. 2024. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Primer semestre 2024. Datos provisionales. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/EDCM2023.htm> (acceso: 6/10/2025).
- Iqbal, I., Wilairatana, P., Saqib, F., Nasir, B. *et al.* 2023. Plant polyphenols and their potential benefits on cardiovascular health: a review. *Molecules*, 28(17):6403.
- Kumari, S., Katare, P. B., Elancheran, R., Nizami, H. L. *et al.* 2020. *Musa balbisiana* fruit rich in polyphenols attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in rats via inhibition of inflammation and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020:7147498.
- Lambert, K., Demion, M., Lagacé, J. C., Hokayem, M. *et al.* 2021. Grape polyphenols and exercise training have distinct molecular effects on cardiac hypertrophy in a model of obese insulin-resistant rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 87:108522.
- Martín-Fernández, B., de las Heras, N., Valero-Muñoz, M., Ballesteros, S. *et al.* 2014. Beneficial effects of proanthocyanidins in the cardiac alterations induced by aldosterone in rat heart through mineralocorticoid receptor blockade. *PLOS One*, 9(10):e111104.
- Nakamura, M. y Sadoshima, J. 2018. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nature Reviews Cardiology*, 15(7):387-407.
- Organización Mundial de la Salud. 2023. Global report on hypertension: the race against a silent killer. 1.ª ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

- Reddy, S. y Bernstein, D. 2015. Molecular mechanisms of right ventricular failure. *Circulation*, 132(18):1734-1742.
- Ren, S., Wang, Y., Zhang, Y., Yan, P. et al. 2023. Paeoniflorin alleviates angII-induced cardiac hypertrophy in H9c2 cells by regulating oxidative stress and Nrf2 signaling pathway. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 165:115253.
- Ren, Z., Yu, P., Li, D., Li, Z. et al. 2020. Single-cell reconstruction of progression trajectory reveals intervention principles in pathological cardiac hypertrophy. *Circulation*, 141(21):1704-1719.
- Shimizu, I. y Minamino, T. 2016. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 97:245-262.
- Sociedad Europea de Cardiología. 2024. Guía ESC 2024 sobre el manejo de la presión arterial elevada y la hipertensión. 1.^a ed. Bruselas: ESC Publications.
- Turkieh, A., Weber, L., Chwastyniak, M., Baydar, S. et al. 2024. Regulation of clusterin in the heart and plasma of mice after transverse aortic constriction. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 28(23):e70290.
- Xie, Y., Deng, Q., Guo, M., Li, X. et al. 2023. Proanthocyanidins: a novel approach to Henoch Schonlein purpura through balancing immunity and arresting oxidative stress via TLR4/MyD88/NF κB signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 25(6):300.
- Yin, M. H., Wang, Y. T., Li, Q., y Lv, G. F. 2017. Oligomeric proanthocyanidins inhibit apoptosis of chondrocytes induced by interleukin-1 β . *Molecular Medicine Reports*, 16(4):4195-4200.
- Zuo, Y. M., Wang, X. H., Gao, S., y Zhang, Y. 2011. Oligomerized grape seed proanthocyanidins ameliorates isoproterenol-induced cardiac remodeling in rats: role of oxidative stress. *Phytotherapy Research*, 25(5):732-739.