

# Tratamiento del remodelamiento cardiovascular del hipertenso

Treatment of the cardiovascular remodeling in hypertensive patients

TAMARGO, J.

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, 28040 Madrid.

## RESUMEN

El corazón del hipertenso se adapta al aumento de sobrecarga que la elevación de las resistencias vasculares sistémicas conlleva aumentando del grosor de la pared ventricular. Los miocitos cardiacos adultos no proliferan, por lo que la hipertrofia cardiaca conlleva un aumento del volumen de las células musculares. Además, aparece hipertrofia e hiperplasia de los componentes non-miocitarios cardiacos. El resultado es una fibrosis perivascular e intersticial que disminuye la distensibilidad ventricular y ocluye los vasos coronarios, disminuye la reserva coronaria y facilita la isquemia miocárdica. La estructura vascular también se modifica en respuesta al aumento del estrés de la pared arterial, aumentando el cociente pared/luz vascular consecuencia de un aumento del grosor de la pared vascular o del remodelado de los componentes celulares y no celulares de la misma. Estos cambios aumentan la reactividad vascular y potencian el aumento de las resistencias vasculares periféricas característico del hipertenso.

La pobre correlación existente entre reducción de la presión arterial y la magnitud del remodelado cardiovascular confirma el importante papel de factores no-hemodinámicos en su patogenia (estimulación de los receptores AT1 y  $\alpha$ 1- adrenérgicos, edad, sexo, raza, factores genéticos, etc.). Estudios experimentales y clínicos han demostrado que todos los antihipertensivos previenen o revierten la hipertrofia cardiaca. Sin embargo, no sólo existen diferencias entre los distintas familias de fármacos, sino también entre los miembros de cada una de ellas. Los fármacos que inhiben el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona o reducen la  $[Ca]_i$  son lo que mayor regresión producen, aunque el efecto parece ser más marcado con los inhibidores de la enzima de conversión. La activación refleja neurohumoral reducida por diuréticos o vasodilatadores arteriales podría explicar su incapacidad para revertir el remodelado cardiovascular a pesar de que normalizan la presión arterial.

Es lógico, por tanto, sugerir que el futuro desarrollo de fármacos antihipertensivos debe ir dirigido no sólo a obtener fármacos capaces de revertir el proceso de remodelado cardiovascular del hipertenso, es decir, conseguir restaurar la estructura y función de los órganos diana. Sólo de esta forma podremos reducir la morbiortalidad del hipertenso.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial, hipertrofia cardiaca, remodelado cardiovascular, fármacos antihipertensivos.

**ABSTRACT**

The heart adapts to increasing afterload, such as that which occurs in arterial hypertension with an increase in wall thickness (left ventricular hypertrophy) in order to bring wall stress back to normal. Adult cardiac myocytes are unable to proliferate, so that myocyte hypertrophy is the hallmark of left ventricular hypertrophy. Cardiac remodelling, however, involves not only myocyte growth but also hypertrophy/hyperplasia of nonmyocyte cells within the myocardium. The result is a perivascular and interstitial fibrosis that impair myocardial stiffness. In response to increased arterial pressure, the vessel structure is altered such that the ratio of the width of the wall to the width of the lumen is increased by either an increase in mass or rearrangements of vascular smooth muscle cells and other cellular and noncellular elements of the vascular wall. These changes increased vascular reactivity, potentiated the increase in peripheral vascular resistance characteristic of hypertension and attenuated the coronary reserve to ischemic provocation. The poor correlation between blood pressure and the magnitude of cardiovascular remodelling strongly suggests a role for nonhemodynamic factors in its pathogenesis (i.e. neurohumoral activation, neurogenic stimuli, genetic predisposition, gender, age and race). An increase in sympathetic ( $\alpha$ 1-adrenoceptors) and renin-angiotensin-aldosterone systems (AT1 receptors) play an important role in both cardiac myocyte and nonmyocyte growth and remodelling. Experimental and clinical studies have demonstrated that all antihypertensive agents may prevent or cause regression of cardiovascular remodelling. However, despite their equipotent blood-lowering effects, there are not only marked differences in the ability of different types of antihypertensive drugs to prevent or reverse cardiovascular remodelling but also within the same class of pharmacological drugs. Antihypertensive drugs that modulate the sympathetic or renin-angiotensin-aldosterone systems or the intracellular free Ca concentration can reverse cardiovascular remodelling, this effect being more pronounced with ACE inhibitors. Reflex neurohumoral activation may be responsible for the failure of some antihypertensive drugs to produce regress cardiovascular remodelling (diuretics, vasodilators,  $\beta$ -blockers with intrinsic sympathomimetic activity and dihydropyridines), even through they reduce arterial blood pressure to normotensive levels.

It is therefore, logical to suggest that a more ambitious approach to modern treatment of hypertension would not only be to reduce elevated blood pressure, but also to introduce an important additional goal, namely to attain regression of structurally remodelled heart and vasculature to, or toward, normal structure and function. Only this therapeutic approach might truly reduce the risk of cardiovascular complications in the hypertensive patient.

**Key words:** Arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, vascular remodelling, drug therapy.

Recibido: 19-6-1995

Aceptado: 3-10-1995

BIBLID [0004-2927(1995) 36:4; 527-546]

## TRATAMIENTO DEL REMOLDEAMIENTO CARDIOVASCULAR DEL HIPERTENSO

La hipertensión arterial presenta una alta prevalencia en la población general, alcanzando hasta un 20% entre los 20 y 65 años (6 millones en España) y

su incidencia sigue aumentando. Además, la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo de la cardiopatía isquémica, de la insuficiencia renal crónica y de los accidentes vasculares cerebrales, tanto hemorrágicos como isquémicos (1). Todo ello confirma que la hipertensión arterial representa, tanto por su magnitud epidemiológica como por la gravedad de sus consecuencias clínicas, uno de los principales problemas sanitarios (2).

En el hipertenso el corazón y las arterias de resistencia son los órganos que reciben directamente el impacto mecánico-hemodinámico y, por tanto, su estructura se remodela a expensas de sus propios componentes hístico-celulares que crecen anormalmente (3-6). A continuación analizaremos los cambios estructurales, los mecanismos implicados y el posible efecto de los fármacos antihipertensivos en el remodelado cardiovascular.

## REMODELADO DEL MIOCARDIO VENTRICULAR: CONCEPTO

El 75% del miocardio está ocupado por miocitos que tras el nacimiento pierden la capacidad de replicarse y el 25% restante por componentes no miocíticos (células endoteliales y musculares lisas vasculares, fibroblastos cardíacos, macrófagos y células cebadas). Los fibroblastos controlan la síntesis y degradación de la matriz extracelular (3-6), constituida por la colágena tipo I y III que constituyen una red que mantiene la arquitectura del miocardio durante la contracción-relajación del ciclo cardíaco. Menos abundantes son la colágena IV, V y VI, la fibronectina (que conecta miocitos y fibroblastos con las fibras de colágena tipo I y III) y la elastina (que predomina en los vasos coronarios).

La hipertrofia ventricular aparece en un 30-40% de los hipertensos (2) y constituye un factor de riesgo independiente que aumenta la morbimortalidad cardiovascular tanto en hipertensos como en la población general, aumentando la incidencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares, vasculopatías periféricas y muerte súbita en el hipertenso (2).

En la hipertrofia ventricular no sólo aumenta el tamaño del corazón, sino que se produce un desequilibrio entre sus diversos componentes celulares del miocardio que ha recibido el nombre de remodelado ventricular y que se caracteriza por (1-8):

a) Aumento del tamaño (hipertrofia) de los miocitos cardíacos, como resultado de un aumento de la síntesis de proteínas, del tamaño del núcleo, del complejo de Golgi y del número de miofibrillas y mitocondrias. Aumenta la transcripción de los genes que codifican la síntesis de diversas proteínas fetales (actina esquelética  $\alpha$ , cadena pesada  $\beta$  de la miosina, tropomiosina  $\beta$ , péptido natriurético auricular), de las que controlan la homeostasis de Ca (intercambiador Na-Ca, canales de Ca del retículo sarcoplásmico), la isoforma  $\beta$  de la

creatinosfocinasa, la isoforma M de la lacticodeshidrogenasa, las proteínas del estrés calórico y la isoforma  $\alpha_2$  de la ATP-asa Na-K-dependiente.

b) Fibrosis intersticial y perivascular (2,3). El aumento de la matriz extracelular cardíaca es el resultado de una exagerada la síntesis y una menor velocidad de degradación (5,9,10). La síntesis de la collagena $\alpha_1$ (III) es inducida por agonistas (angiotensina II-Ang II), factores de crecimiento (plaquetario-PDGF, fibroblástico-FGFs, transformante-TGF $\beta$ , tipo insulina-IGF), interleucina-1, prostanoides y el cizallamiento de la pared, así como por inhibidores de proteasa de la matriz (inhibidores del activador del plasminógeno, inhibidores tisulares de metaloproteinas). La proteólisis y la degradación de la matriz implica la activación de diversas proteasas endógenas (factor tisular activador del plasminógeno, plasmina, elastasas, collagenasas intersticiales, gelatinasas, estromelisinasa, hialuronidasa, heparinasas) (5,11-13). La fibrosis intersticial comprime los miocitos produciendo su atrofia y degeneración y a los vasos coronarios facilitando la aparición de fenómenos isquémicos (2). La fibrosis intersticial también disminuye la velocidad de relajación y aumenta la rigidez ventricular que conduce a una insuficiencia cardíaca diastólica con función sistólica conservada; a su vez el aumento de la presión diastólica ventricular reduce la presión de perfusión coronaria y facilita los fenómenos de isquemia coronaria.

c) Remodelado coronario (ver remodelado vascular).

d) Una desproporción entre el miocardio a perfundir y la distribución anatómica de la red coronaria, que es un 20-30% menor de lo que debería ser (1,4,6). En el hipertenso disminuye la reserva coronaria (diferencia entre el flujo máximo posible y el flujo coronario basal), lo que facilita la isquemia del miocardio hipertrofiado. La isquemia sería la resultante final de las alteraciones estructurales coronarias (fibrosis perivascular, hipertrofia de la media, rarefacción vascular) y cardíacas (hipertrofia, fibrosis intersticial) (1,13).

## REMODELADO DE LA PARED VASCULAR: CONCEPTO

La alteración hemodinámica característica en la mayoría de los pacientes hipertensos es un aumento de las resistencias vasculares sistémicas (1,14). Este aumento es consecuencia de incremento del tono vascular y/o cambios estructurales caracterizados por un aumento del grosor de la capa media vascular y del cociente media/luz vascular (14). Inicialmente se pensó que en arterias resistencia de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) ambas alteraciones eran consecuencia de un aumento en el número (hiperplasia), pero no del volumen, de las células musculares lisas vasculares (CMLV) (15). Sin embargo, en ratas Goldblatt 1-riñón 1-clip y en ratas hechas hipertensas tras infundir dosis subpresoras de angiotensina II el aumento del cociente pared/luz parece asociarse a un aumento del volumen (hipertrofia) de las CMLV (16,17). Se llegó así a proponer que en

SHR el aumento del grosor de la capa media en las arterias de gran calibre sería la consecuencia de un proceso de hipertrofia y en las arteriolas de mediano calibre a la hiperplasia de las CMLV (17).

Sin embargo, datos recientes obtenidos en arteriolas de SHR y en arterias de resistencia procedentes del tejido grado subcutáneo de pacientes hipertensos no tratados indican que la lesión vascular se caracteriza por una disminución de la luz vascular y un aumento del cociente pared/luz y del índice de crecimiento vascular, pero no se constata un aumento del tamaño o número de las CMLV (18). Resultados similares han sido obtenidos en arteriolas de ratas con HTA experimental (inducida tras coartación aórtica, ligadura renal o la administración de DOCA y sal) o en ratas transgénicas (Ren-2) (18,19). Estos hallazgos indican que el aumento del cociente media/luz vascular del hipertenso no es sinónimo de crecimiento celular, ya que el volumen celular y el número de células apenas si se modifica (18). Por el contrario, estos cambios implican la existencia de un *proceso de remodelado* de los componentes de la pared vascular, de tal forma que se produce una redistribución del mismo número de CMLV originales en más capas; de las 2-3 capas de CMLV iniciales se pasa a las 3-4 capas en los pacientes hipertensos, lo que produce una reducción de los diámetros vasculares externo e interno y un engrosamiento de la capa media arterial (20,21). Según la ley de Poiseuille la resistencia al flujo es proporcional a la cuarta potencia del radio vascular, por lo que cambios mínimos de éste asociados al fenómeno de remodelado van a aumentar las resistencias vasculares y mantener la presión arterial elevada y/o amplificar la respuesta vasoconstrictora a diversos estímulos (20).

Estas alteraciones vasculares explican por qué la disminución de la reserva coronaria y cerebral (hipertrofia de la media de las arterias de resistencia) y de la distensibilidad arterial (capacidad de las arterias de gran calibre para cambiar el volumen en respuesta a cambios de presión) que se observa en el hipertenso. La disminución de la distensibilidad arterial facilita a su vez el mantenimiento de la hipertrofia cardíaca al aumentar desproporcionadamente la presión sistólica y la presión pulsátil, dos determinantes del trabajo cardíaco.

## MECANISMOS IMPLICADOS EN EL REMODELADO CARDIOVASCULAR

Los efectos vasoconstrictores y tróficos inducidos por fuerzas físicas (estiramiento, presión, cizallamiento) y agonistas (Ang II-receptor AT<sub>1</sub>, catecolaminas- $\alpha_{1B}$ , endotelinas-ET<sub>A</sub>, vasopresina-V<sub>1</sub>, serotonina-5-HT<sub>1C</sub>, tromoxano A<sub>2</sub>) y factores de crecimiento (PDGF, IGF, epidérmico-EGF) está mediado y precedido por un aumento en la un aumento de la concentración intracelular de Ca libre, [Ca]<sub>i</sub> (5,6,11-13,22-24) como consecuencia de su liberación desde depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico) y/o un aumento de la entrada de Ca desde el medio extracelular. esta entrada tiene lugar a través de canales

activados por cambios de voltaje (sensibles-L o no-T a los bloqueantes de los canales de Ca), por distensión, por receptores o por segundos mensajeros (5,6,11-13,22-27). Además, actuando a través de una proteína Gs produce la activación de la fosfolipasa C- $\beta$ 1 que hidroliza el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (IP<sub>2</sub>) en inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG) (5,6,13,22-27). El IP<sub>3</sub> se libera al citosol, donde se une a receptores específicos (IP<sub>3</sub>R) localizados en el retículo sarcoplásmico y produce la rápida liberación del Ca almacenado a este nivel y aumenta la [Ca]<sub>i</sub>. El IP<sub>3</sub> y/o su derivado 1,3,4,5-tetrafosfato (IP<sub>4</sub>) también regulan la entrada de Ca a través de la membrana celular (25,28). Esta entrada está regulada por el contenido de Ca en una porción del retículo sarcoplásmico localizado en o en íntimo contacto con la membrana celular. Cuando el contenido de Ca en el retículo sarcoplásmico es alto la entrada se inhibe, mientras que cuando el contenido disminuye tras la liberación de Ca inducida por el IP<sub>3</sub>, aumenta la entrada de Ca a través de la membrana (25):

El DAG activa la protein cinasa C (PKC) soluble del citosol que fosforila diversas proteínas (miosina, caldesmona, calponina), estimula el intercambiador Na-H, alcaliniza el medio intracelular y ejerce un efecto de feedback negativo sobre la PLC (23-26). La PKC, además, aumenta la expresión del RNAm de c-fos, c-myc and c-jun, la síntesis de DNA y proteínas y el crecimiento celular (11-13,22-26). Por tanto, la activación de los fosfoinositoles y el aumento de la [Ca]<sub>i</sub> representan la vía final común que conduce al crecimiento y proliferación celulares característicos del remodelado cardiovascular.

El remodelado cardiovascular es la resultante de la complicada interacción de numerosos factores (5,11-13,23-30):

a) Vasconstrictores y tróficos (catecholaminas, Ang II, endotelinas, vasopresina, PGH<sub>2</sub>, tromboxano A<sub>2</sub>, serotonina,  $\alpha$ -trombina).

b) Factores de crecimiento (fibroblásticos-FGFs, PDGF, EDGF, TGF $\beta$ 1, EGF, IGFs, interleucinas) que también presentan propiedades vasoconstrictoras.

c) Factores con propiedades vasodilatadoras (EDRF, NO, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> histamina, adenosina, péptido natriurético atrial, factor hiperpolarizantes derivado del endotelio y antitróficas (heparina, TGF $\beta$ 1, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , prostanoids,  $\gamma$ -interferon). Los vasodilatadores endógenos que activan la adenilato ciclasa (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, adenosina) o la guanilato ciclasa (NO, péptido natriurético atrial) inhiben la expresión del PDGF, el crecimiento de las células endoteliales y musculares lisas vasculares y previenen o retrasan la transición de las CMLV desde el fenotipo contráctil al sintético. En situación de normotensión estas fuerzas estarían balanceadas, mientras que en la hipertensión arterial existiría un predominio de los factores vasoconstrictores-mitogénicos (31).

Las fuerzas físicas (flujo, presión, cizallamiento) que inciden sobre la pared cardíaca y vascular inducen la entrada de Ca a través de canales de Ca tipo-L y a través de canales catiónicos de las CMLV y cardíacas que se activan tras la distensión celular (32,33). La distensión vascular puede producir la liberación

de factores endoteliales vasodilatadores (NO, PGI<sub>2</sub>) o vasoconstrictores (endotelinas, tromboxane A<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> y anión superóxido) (31,33). El cizallamiento de la pared arterial, además, acelera la hidrólisis de los fosfoinositoles, activa la translocación de la PKC desde el citosol a la membrana, aumenta la síntesis proteica y facilita la expresión de diversos proto-oncogenes (5,6,13,25,34-36), aumenta la expresión del RNAm de la endotelina-1 y de los receptores para el LDL-colesterol y la liberación de PDGF-B, IGF1, TGF-β1, activador tisular del plasminógeno (t-PA) y TGF-β (5,6,11-13,31).

## EFFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS SOBRE EL REMODELADO VASCULAR

La hipertensión arterial produce importantes alteraciones estructurales y funcionales en los órganos diana (corazón, vasos, riñón y cerebro), por lo que el tratamiento antihipertensivo debería no sólo reducir la presión arterial, sino además utilizar medidas terapéuticas (Tablas 1) (3-6,8,37-39): a) protectoras, que preservan la integridad de la pared vascular y del miocardio y b) reparadoras, capaces de restaurar la estructura y función cardiovascular.

Tabla 1.—Efecto de diversos grupos de fármacos antihipertensivos sobre la hipertrofia cardiovascular

<i>Fármaco</i>	<i>Hipertrofia miocitos cardíacos</i>	<i>Fibrosis</i>	<i>Hipertrofia miocitos lisos vasculares</i>
Diuréticos	0+	0	+
Vasodilatadores	+	+	+
Bloqueantes α-adrenérgicos	—	0/—	—
Bloqueantes β-adrenérgicos	—	0/—	—
Bloqueantes de los canales de Ca	—	0/—	—
IECA	—	—	—
Espironolactona	—	—	—

+ : aumento. 0 : sin cambio. — : disminución

El estiramiento físico que la elevación crónica de la presión arterial produce sobre las CMLV y los miocitos cardíacos es un potente factor mitogénico. Por lo tanto, sería de esperar, al menos teóricamente, que el control de la presión arterial producido por los fármacos antihipertensivos, debería conllevar una regresión del remodelado cardiovascular. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que el control de la presión arterial no conlleva una acción reparadora, existiendo marcadas diferencias en la capacidad reparadora de la estructura y función del miocardio o de la pared cardiovascular (1,6,8,13). En general, los fármacos antihipertensivos que inhiben el tono simpático y/o el sistema

renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) o que reducen la concentración de Ca intracelular (inhibidores del enzima de conversión-IECA, bloqueantes  $\alpha_1$ -adrenérgicos,  $\beta$ -bloqueantes, bloqueantes de los canales de Ca), son los que mayor regresión del remodelado cardiovascular producen; por el contrario, los vasodilatadores arteriales controlan la presión arterial sin apenas modificar el remodelado cardiovascular (8,13,37-41). Ello sugiere que la regresión está relacionado no sólo con factores hemodinámicos, sino también con su capacidad para modular otros factores no-hemodinámicos (activación neurohumoral, edad, predisposición genética, raza, sexo) implicados en la génesis del remodelado cardiovascular. Más aún, dentro de una familia de fármacos antihipertensivos (p. ej., bloqueantes de los canales de Ca, diuréticos o  $\beta$ -bloqueantes) existen marcadas diferencias en su capacidad para revertir el remodelado cardiovascular, por lo que no es posible en la mayoría de los casos extrapolar los resultados obtenidos con un fármaco a otros miembros de la familia.

## TRATAMIENTO DEL REMODELADO CARDIOVASCULAR

A continuación revisamos los efectos de los principales fármacos antihipertensivos sobre los fenómenos de remodelado cardiovascular del hipertenso.

### **Diuréticos (6,8,13,37,38,41)**

Hasta fechas recientes se consideraba que los diuréticos, a pesar de que normalizan la presión arterial, eran poco efectivos para revertir la hipertrofia ventricular o la fibrosis intersticial cardíaca y perivascular cardíaca, por lo que no modifican la función diastólica del miocardio en el que se ha producido la regresión de la hipertrofia cardíaca. Sin embargo, muchos de los estudios que han analizado los efectos de los diuréticos sobre la hipertrofia cardíaca presentan defectos en su diseño: dosis muy elevadas, seguimiento muy corto, número de pacientes reducido y tratamientos con diversos antihipertensivos. Resultados más recientes, obtenidos con dosis más bajas de ciertas tiazidas (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, xipamida), confirman la efectividad de los diuréticos para revertir la hipertrofia cardíaca, siendo su acción más evidente cuanto mejor y más prolongado es el control de la presión arterial. Sin embargo, desconocemos si la regresión es debida a sus efectos diuréticos o antihipertensivos o a otras acciones. La indapamida bloquea los canales de Ca tipo-L y disminuye la  $[Ca]_i$ , efectos que, sin duda, contribuyen a revertir la hipertrofia cardiovascular; la torasemida, un nuevo diurético del asa, produce acciones vasodilatadoras directas a dosis a las que no produce efectos diuréticos.

En modelos animales y clínicos, los diuréticos no parecen modificar la

distensibilidad, la hipertrofia de la capa media arterial o los fenómenos de remodelado vascular. Como consecuencia, tampoco modifican la función sistólica cardíaca o la reserva coronaria y cerebral. Ello podría atribuirse a la activación neurohumoral que aumenta los niveles plasmáticos de renina, Ang II y noradrenalina; todos estos factores aumentan el tono vascular, producen retención hidrosalina y estimulan el crecimiento celular no sólo de las CMLV sino también de la matriz extracelular contrarrestando, en mayor o menor grado, el posible efecto beneficioso que su acción antihipertensiva conlleva (6,8,39-42).

### **Vasodilatadores (6-8,13,39-42)**

Los vasodilatadores arteriales (p. ej., hidralazina, minoxidilo), a pesar de que normalizan la presión arterial, no reducen la masa ventricular, el remodelado vascular o la fibrosis perivascular e intersticial cardíaca, que puede incluso aumentar (minoxidilo). Tampoco aumentan la distensibilidad arterial o la reserva coronaria. Esta falta de efectividad podría también explicarse por la importante activación neurohumoral que estos fármacos producen. El aumento de los niveles plasmáticos de noradrenalina, angiotensina II y aldosterona aumentan la retención hidrosalina, la frecuencia y contractilidad cardíacas y el tono vascular y el crecimiento celular, efectos todos ellos que contrarrestan los posibles beneficios de su acción antihipertensiva. En pacientes hipertensos los vasodilatadores arteriales no modifican la distensibilidad arterial o la función ventricular sistólica o diastólica y en SHR no modifican el cociente pared/luz vascular, lo que sugiere que tampoco modifican el remodelado vascular.

### **Fármacos simpaticolíticos**

La estimulación de los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos produce acciones vasoconstrictoras (aumenta las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial) y tróficas, aumentando la síntesis de proteínas y de colágeno y el tamaño de las células musculares cardíacas y lisas vasculares y la proliferación y migración de las fibras musculares lisas vasculares (43,44). El resultado es la aparición de hipertrofia cardíaca y de la media y una disminución de la distensibilidad arterial. La estimulación de los receptores  $\alpha_{1A}$ -adrenérgicos se acopla a la entrada de Ca a través de canales tipo-L (44), mientras que los  $\alpha_{1B}$  se acoplan a una proteína  $G_{\alpha q}$  que activa PKC y aumenta los niveles celulares de  $IP_3$  y DAG (25,44). En la hipertensión arterial (43) existe un aumento de los niveles circulantes de catecolaminas y los fármacos simpaticolíticos y la denervación simpática previenen o retrasan la proliferación de las CMLV, la elevación de la presión arterial y el aumento del cociente pared/ luz vascular. Además, las catecolaminas aumentan la libera-

ción de renina por las células yuxtaglomerulares renales y activan el SRAA, mientras que la Ang II a su vez aumenta el tono simpático (46). En modelos animales la infusión crónica de dosis de noradrenalina que no modifican la presión arterial o la frecuencia cardíaca induce hipertrofia cardíaca (47).

En SHR y pacientes hipertensos los **bloqueantes  $\alpha_1$ -adrenérgicos** (prazosina, doxazosina) previenen las acciones vasoconstrictoras y tróficas de las catecolaminas y reducen las resistencias vasculares periféricas, la presión y la distensibilidad arterial y la hipertrofia cardíaca. De hecho, revierten la hipertrofia cardíaca incluso a dosis que apenas si modifican la presión arterial. En la actualidad desconocemos el efecto de los bloqueantes  $\alpha_1$ -adrenérgicos sobre el remodelado vascular y la fibrosis intersticial y perivascular cardíaca, si bien en ratas con hipertensión vasculorrenal el labetalol (un bloqueante  $\alpha$ - y  $\beta$ -adrenérgicos) no modifica la fibrosis a dosis que controlan la presión arterial y revierten la hipertrofia cardíaca y vascular (6,8,13,37-39). La estimulación de los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos también aumenta la expresión de los genes de la actina  $\alpha$  esquelética y de la cadena pesada tipo  $\beta$  de la miosina, pero la regresión de esta "fetalización" de las proteínas cardíacas sólo se consigue asociando bloqueantes  $\alpha_1$ - y  $\beta$ -adrenérgicos.

La doxazosina presenta efectos antiagregantes plaquetarios y antiaterogénicos (disminuye colesterol total, LDL-colesterol y la formación de células espumosas y aumenta el HDL-colesterol y la formación de los receptores para las LDL), por lo que podría también reducir las complicaciones tromboaterogénicas vasculares del hipertenso. A nivel cardíaco la doxazosina no modifica la contractilidad, por lo que el aumento del volumen minuto observado en pacientes con insuficiencia cardíaca sería secundario a su acción vasodilatadora que reduce la postcarga. No hay datos acerca de sus efectos sobre la reserva coronaria, aunque es posible que aumente tanto por su acción vasodilatadora como por su capacidad para revertir la hipertrofia cardíaca y el contenido de colágena vascular.

En SHR y en pacientes hipertensos los **simpaticolíticos centrales** (reserpina,  $\alpha$ -metildopa, clonidina) y periféricos (guanetidina) revierten la hipertrofia cardíaca, pero este efecto no guarda relación con su acción antihipertensiva, sino más bien con su capacidad para disminuir los niveles plasmáticos y cardíacos de noradrenalina; este hallazgo confirma la importancia del aumento del tono simpático cardíaco en la génesis de la hipertrofia cardíaca. Un reciente meta-análisis ha demostrado que la  $\alpha$ -metildopa era más efectiva que vasodilatadores, dihidropiridinas y posiblemente que los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos para revertir la hipertrofia cardíaca del paciente hipertenso (48). En SHR, la regresión de la hipertrofia cardíaca producida por  $\alpha$ -metildopa se acompaña de una reducción del tamaño de los miocitos cardíacos, pero el contenido de colágena cardíaca no disminuye, o incluso aumenta, lo que podría conllevar un aumento de la heterogeneidad estructural cardíaca; sin embargo, desconocemos si esto sucede también en pacientes hipertensos, ya que en ensayos clínicos la regresión de la

hipertrofia cardíaca producida por la  $\alpha$ -metildopa se acompaña de una mejoría de la función sistólica y diastólica ventricular. Los estudios realizados sobre el flujo y la reserva sanguínea coronaria presentan resultados contradictorios, aunque parece que no los modifica, posiblemente debido a la bradicardia que produce que incrementa el intervalo diastólico durante el cual tiene lugar la perfusión del endocardio.

### **Bloqueantes $\beta$ -adrenérgicos**

Estos fármacos bloquean de forma competitiva los efectos de las catecolaminas mediados a través de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (49). Todos normalizan la presión arterial y revierten la hipertrofia ventricular. Sin embargo, en modelos animales no modifican la fibrosis e incluso la aumentan tras la regresión de la hipertrofia ventricular; es decir, que posiblemente no producen una respuesta cardioprotectora. En pacientes hipertensos, la regresión de la hipertrofia cardíaca producida por algunos bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos (medroxalol, atenolol, nadolol o metoprolol) no se acompaña de cambios en la fracción de eyección, en los índices de contractilidad, la función diastólica o la reserva coronaria. Sin embargo, con los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos de tercera generación que presentan acciones vasodilatadoras directas (tertatolol, carvedilol, celiprolol) la regresión de la hipertrofia cardíaca parece acompañarse de una mejoría de la función sistólica y diastólica ventricular.

Una característica de los  $\beta$ -bloqueantes es la marcada variabilidad de los efectos obtenidos según el fármaco utilizado y la existencia de una clara disociación entre actividad antihipertensora y capacidad para revertir la hipertrofia cardíaca. Estas disparidades podrían atribuirse a diferencias en su capacidad para: 1) aumentar la distensibilidad arterial, por lo que aquellos que la aumentan (pindolol, carteolol, medroxalol, acebutolol) podrían ser más efectivos para revertir la hipertrofia cardíaca que los que no la modifican (propranolol, atenolol, metoprolol) (6,8,11,37-39,49,50). 2) Inhibir la liberación de renina (mediada a través de la estimulación de receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos de las células yuxtaglomerulares del riñón) y de noradrenalina (mediada a través de la estimulación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos presinápticos). 3) Ejercer propiedades adicionales, habiéndose observado que los que presentan actividad simpaticomimética intrínseca (pindolol, acebutolol) son los menos potentes para revertir la hipertrofia cardíaca y/o vascular. 4) Ejercer una acción protectora sobre la pared vascular, ya que disminuyen la frecuencia cardíaca, la presión del pulso, la velocidad del flujo y el estrés de la pared ventricular. Dado que el estrés ventricular y la presión y el cizallamiento de la pared arterial constituyen importantes estímulos mitogénicos cardiovasculares, los  $\beta$ -bloqueantes podrían ejercer un efecto protector vascular frente a las fuerzas de cizallamiento. Además, reducen la liberación de noradrenalina y

renina, que ejercen acciones vasoconstrictoras y mitogénicas, mientras que aumentan la liberación de prostaglandinas y NO que ejercen efectos vasodilatadores y antimitogénicos. Además presentan propiedades antiagregantes plaquetarias y antiaterogénicas que podrían inhibir el crecimiento de las CMLV y reducir las complicaciones vasculares aterotrombóticas en el hipertenso. Sin embargo, los resultados obtenidos en arterias de resistencia obtenidas del tejido grado subcutáneo de pacientes hipertensos tratados durante un año indican que los  $\beta$ -bloqueantes (atenolol, metoprolol) no producen cambios importantes sobre el cociente media/luz vascular, lo que sugiere que no serían capaces de revertir el remodelado vascular. Por otro lado, a dosis altas los  $\beta$ -bloqueantes deprimen la frecuencia y contractilidad cardíacas y aumentan la presión y el volumen telediastólicos y el estrés de la pared ventricular, ejerciendo indirectamente un efecto trófico que podría contrarrestar, en parte, la regresión de la hipertrofia cardíaca.

### **Bloqueantes de los canales de Ca**

Estos fármacos bloquean la entrada de Ca a través de los canales tipo-L de las células musculares cardíacas y lisas vasculares reduciendo la  $[Ca]_i$  (51,52). Atendiendo a su estructura química se clasifican en 3 grupos: benzotiazepinas (diltiazem), fenilalquilaminas (verapamilo) y dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino, lacidipino, nitrendipino, felodipino, nisoldipino, nicardipino, etc.).

A *nivel cardíaco*, producen la regresión de la hipertrofia ventricular y en modelos animales algunos compuestos (p. ej., el nifedipino) disminuyen la fibrosis intersticial y perivascular y el contenido de hidroxiprolina ventricular. Estas acciones podrían explicar por qué los bloqueantes de los canales de Ca aumentan la reserva coronaria. En SHR y en pacientes hipertensos, la regresión de la hipertrofia ventricular producida por verapamilo, nifedipino, nisoldipino, nitrendipino y nicardipino se acompaña de una mejoría de la función sistólica y/o diastólica ventricular, aunque los datos a este respecto son muchas veces contradictorios. La mejoría de la relajación ventricular sería consecuencia tanto de una acción directa, al disminuir la  $[Ca]_i$  y la hipertrofia cardíaca, como de su acción vasodilatadora periférica, que disminuye la postcarga.

A *nivel vascular*, los bloqueantes de los canales de Ca producen una potente acción vasodilatadora arteriovenosa. En SHR y en pacientes hipertensos algunos de estos fármacos disminuyen la hipertrofia de la capa media y la reactividad vascular de las arterias de resistencia y coronarias y aumentan el cociente media/luz vascular y la distensibilidad arterial, medida por la mínima resistencia vascular del antebrazo, siendo estos efectos independientes de su acción antihipertensiva (6,8,11,37-39,48,53). También preservan la relajación dependiente del endotelio e inhiben las respuestas proliferativas inducidas tras lesión de la pared vascular con un catéter-balón. Puesto que la  $[Ca]_i$  juega un impor-

ñante papel en la regulación del tono vascular y como mediador de estímulos tróficos, las acciones protectoras y reparadoras vasculares de los bloqueantes de los canales de Ca serían consecuencia no sólo de su acción vasodilatadora arteriovenosa, sino también de su capacidad para inhibir el aumento de la  $[Ca]_i$  producido por agentes vasoconstrictores (noradrenalina, angiotensina II, endotelinas) y factores de crecimiento (PDGF, endotelial-EDGF) (48,51).

En cultivos de CMLV, los bloqueantes de los canales de Ca inhiben la síntesis de DNA, proteínas, glicosaminoglicanos y colágena, la proliferación y diferenciación del fenotipo de contráctil a sintético y la proliferación de los fibroblastos y de la matriz extracelular. Algunos bloqueantes de los canales de Ca también inhiben la agregación plaquetaria y la liberación de tromboxano  $A_2$  y de PDGF y aumentan la liberación de  $PGI_2$  y la captación y degradación de LDL-colesterol; estas acciones podrían también participar en sus efectos vasoprotectores. Finalmente, ejercen acciones antiaterogénicas, habiéndose demostrado en ensayos clínicos que aunque no modifican las lesiones ateromatosas coronarias ya establecidas, sí que previenen el desarrollo de nuevas lesiones (54,55).

Sin embargo, no todos los bloqueantes de los canales de Ca presentan la misma capacidad para revertir la hipertrofia cardiovascular del hipertenso, existiendo no sólo marcadas diferencias entre dihidropiridinas, verapamilo y diltiazem, sino datos dentro del grupo de las dihidropiridinas. En general, el tratamiento crónico con algunas dihidropiridinas puede producir una regresión de la hipertrofia ventricular menor de la que su acción antihipertensiva haría esperar. La menor efectividad de algunas dihidropiridinas ha sido relacionado con la marcada activación neurohumoral que su potente y rápida acción vasodilatadora produce; la activación neurohumoral parece ser menor con verapamilo, diltiazem y con dihidropiridinas cuya acción vasodilatadora aparece de forma gradual (p.ej., amlodipino, lacidipino) (52).

### **Inhibidores del enzima de conversión (IECA)**

Estos fármacos inhiben la síntesis de angiotensina II y sus acciones cardiovasculares y tróficas sobre las fibras musculares cardíacas y lisas vasculares y sobre la matriz extracelular (6,8,12,13,26,46,56-58).

A nivel cardíaco, inhiben la síntesis proteica y la hipertrofia ventricular. A nivel de la matriz extracelular inhiben la síntesis de la colágena y el contenido de hidroxiprolina, aumentan la actividad de diversas colagenasas e inactivan diversos inhibidores de la colagenasa. Todas estas acciones reducen la fibrosis intersticial y perivascular y contribuyen a aumentar el flujo sanguíneo y la reserva coronaria y mejoran la función diastólica ventricular. También revierten la "fetalización" de las proteínas cardíacas (expresión del gen de la  $\alpha$ -actina esquelética, de la cadena  $\beta$  de la miosina y del péptido natriurético auricular). En

ñante papel en la regulación del tono vascular y como mediador de estímulos tróficos, las acciones protectoras y reparadoras vasculares de los bloqueantes de los canales de Ca serían consecuencia no sólo de su acción vasodilatadora arteriovenosa, sino también de su capacidad para inhibir el aumento de la  $[Ca]_i$  producido por agentes vasoconstrictores (noradrenalina, angiotensina II, endotelinas) y factores de crecimiento (PDGF, endotelial-EDGF) (48,51).

En cultivos de CMLV, los bloqueantes de los canales de Ca inhiben la síntesis de DNA, proteínas, glicosaminoglicanos y colágena, la proliferación y diferenciación del fenotipo de contráctil a sintético y la proliferación de los fibroblastos y de la matriz extracelular. Algunos bloqueantes de los canales de Ca también inhiben la agregación plaquetaria y la liberación de tromboxano  $A_2$  y de PDGF y aumentan la liberación de  $PGI_2$  y la captación y degradación de LDL-colesterol; estas acciones podrían también participar en sus efectos vasoprotectores. Finalmente, ejercen acciones antiaterogénicas, habiéndose demostrado en ensayos clínicos que aunque no modifican las lesiones ateromatosas coronarias ya establecidas, sí que previenen el desarrollo de nuevas lesiones (54,55).

Sin embargo, no todos los bloqueantes de los canales de Ca presentan la misma capacidad para revertir la hipertrofia cardiovascular del hipertenso, existiendo no sólo marcadas diferencias entre dihidropiridinas, verapamilo y diltiazem, sino datos dentro del grupo de las dihidropiridinas. En general, el tratamiento crónico con algunas dihidropiridinas puede producir una regresión de la hipertrofia ventricular menor de la que su acción antihipertensiva haría esperar. La menor efectividad de algunas dihidropiridinas ha sido relacionado con la marcada activación neurohumoral que su potente y rápida acción vasodilatadora produce; la activación neurohumoral parece ser menor con verapamilo, diltiazem y con dihidropiridinas cuya acción vasodilatadora aparece de forma gradual (p.ej., amlodipino, lacidipino) (52).

### **Inhibidores del enzima de conversión (IECA)**

Estos fármacos inhiben la síntesis de angiotensina II y sus acciones cardiovasculares y tróficas sobre las fibras musculares cardíacas y lisas vasculares y sobre la matriz extracelular (6,8,12,13,26,46,56-58).

A nivel cardíaco, inhiben la síntesis proteica y la hipertrofia ventricular. A nivel de la matriz extracelular inhiben la síntesis de la colágena y el contenido de hidroxiprolina, aumentan la actividad de diversas colagenasas e inactivan diversos inhibidores de la colagenasa. Todas estas acciones reducen la fibrosis intersticial y perivascular y contribuyen a aumentar el flujo sanguíneo y la reserva coronaria y mejoran la función diastólica ventricular. También revierten la "fetalización" de las proteínas cardíacas (expresión del gen de la  $\alpha$ -actina esquelética, de la cadena  $\beta$  de la miosina y del péptido natriurético auricular). En

pacientes con hipertensión leve-moderada, la regresión de la hipertrofia cardíaca producida por los IECA se acompaña de una mejoría de la función sistólica (velocidad máxima de vaciado o el tiempo en que se obtiene dicho efecto) y diastólica ventricular (velocidad máxima de llenado o el tiempo en que se obtiene dicho efecto) (8).

A *nivel vascular* producen una vasodilatación arteriovenosa, disminuyendo las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. Además inhiben la proliferación y migración de CMLV desde la media a la íntima vascular, la hipertrofia media y neointimal y los fenómenos de remodelado vascular, normalizando la fibrosis reactiva perivascular e intersticial que en las pequeñas arterias contribuye a aumentar la resistencia y la rigidez vascular 2,8. Como consecuencia, en pacientes hipertensos disminuyen las resistencias vasculares, la reactividad vascular y el cociente media/luz vascular y aumentan la distensibilidad de las grandes arterias más que otros fármacos que producen una reducción similar de la presión arterial (6,8,13,20,37-39,41,59,60). También normalizan las respuestas vasodilatadoras dependientes del endotelio, quizás por aumentar la liberación de NO y en modelos animales exhiben efectos antiaterogénicos y limitan la respuesta proliferativa inducida tras lesionar la pared vascular con un catéter-balón. En SHR que desarrollan ictus espontáneo, los IECA aumentan los diámetros externo e interno de las arterias piales, aumentando la reserva vascular cerebral (20); en este modelo experimental, los IECA son los fármacos antihipertensivos más efectivos para normalizar la estructura vascular (20,37,59). Es decir, que en la actualidad los IECA parecen ser los fármacos antihipertensivos que mayores propiedades reparadoras cardiovasculares presentan.

## **Mecanismos de acción de los IECA**

La regresión del remodelado cardiovascular producida por los IECA es independiente de su acción antihipertensiva, ya que: 1) ésta es similar a la de otros antihipertensivos (hidralazina, diuréticos), que no revierten del remodelado cardiovascular. 2) En ratas con ligadura aórtica, dosis de IECA que apenas si modifican las cifras de presión arterial son capaces de revertir la hipertrofia cardiovascular. 3) En SHR dosis bajas de lisinopriilo que no modifican la presión arterial o la hipertrofia cardíaca normalizan la fibrosis intersticial y perivascular cardíaca y mejoran la distensibilidad ventricular (3,4).

La regresión del remodelado cardiovascular estaría asociada a su capacidad para inhibir (6,8,13,56-58): 1) el sistema renina angiotensina-aldosterona cardíaco y vascular, que ejerce acciones vasoconstrictores y tróficas. Ello explica por qué en la pared arterial de SHR las concentraciones de renina son superiores a las plasmáticas y persisten elevadas tras nefrectomía bilateral y los IECA son efectivos en pacientes con actividad de renina plasmática baja o normal, tras

nefrectomía bilateral y en ratas transgénicas que contienen el gen Ren-2d del ratón en las que la expresión renal del gen de la renina está muy deprimida y los niveles de renina plasmática son muy bajos, mientras que su expresión tisular (glándula adrenal, aparato gastrointestinal, timo, cerebro) está muy elevada (61). 2) La Ang II aumenta el tono simpático y las catecolaminas no sólo ejercen potentes efectos vasoconstrictores y tróficos, sino que estimulan los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos de las células yuxtaglomerulares renales y activan el SRAA. Es decir, que en parte los IECA podrían revertir la hipertrofia cardiovascular por inhibir los efectos tróficos mediados a través de la estimulación de los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos. 3) La degradación de las cininas, que no sólo son potentes vasodilatadores, sino que liberan NO y, por activar la fosfolipasa  $A_2$ , aumentan la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras ( $I_2$  y  $E_2$ ). Por este mecanismo los IECA podrían revertir la disfunción endotelial característica del paciente hipertenso. El hallazgo de que los efectos vasodilatadores y protectores de los IECA pueden inhibirse parcialmente en animales pretratados con bloqueantes de cininas (HOE 140) y/o prostaglandinas (indometacina) confirman el papel de estos mediadores.

A nivel cardíaco existen otros 3 mecanismos que podrían participar en la acción reparadora de los IECA: 1) su acción vasodilatadora arteriovenosa que disminuye la tensión parietal (estímulo trófico). 2) Mejoran la isquemia cardíaca, ya que reducen la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca, por lo que el doble producto (presión arterial sistólica x frecuencia cardíaca, que determina las demandas miocárdica de  $O_2$ ) disminuye. 3) Algunos son antiagregantes plaquetarios y los que presentan un grupo -SH en su estructura (captoprilo) actúan como barredores de radicales libres.

## NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN EL BLOQUEO DEL SRAA

### 1. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

La Ang II, el componente activo del SRAA, interactúa sobre dos tipos de receptores, AT1 y AT2. El receptor AT1 pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G (62-64). Su estimulación: a) activa la proteína  $G_{q\alpha}$  y la fosfolipasa C, formándose inositol-1,4,5-trifosfato ( $IP_3$ ) y diacilglicerol que aumentan la  $[Ca]_i$  y b) inhibe las proteínas  $G_{i\alpha}$  y la actividad de la adenilato ciclasa disminuyendo los niveles celulares de AMPc (62-64). Los receptores AT1 predominan en vasos, córtex adrenal, sistema nervioso central, riñón, corazón, útero, adipocitos, ovario, bazo, pulmón e hipófisis (13,62-64).

Los receptores AT1 median la mayoría de los efectos de la Ang II: vasculares (vasoconstricción arterio-venosa, hipertrofia, hiperplasia y proliferación neointimal), cardíacos (aumento de frecuencia y contractilidad cardíaca, hipertrofia ventricular),

renales (vasoconstricción de la arteriola aferente y eferente, disminución del flujo sanguíneo cortical renal y de la reabsorción tubular proximal de Na y agua, contracción y proliferación mesangial, inhibición de la liberación de renina), esteroidogénesis (liberación de aldosterona y cortisol) y el aumento del tono simpático. La estimulación de los receptores AT1 también aumenta la síntesis de la colágena I y la expresión de diversos protooncogenes (Erg-1, c-jun, c-fos), factores de crecimiento (PDGF, TGF $\beta$ 1) y el RNAm de la endotelina-1 e inhibe la actividad de diversas colagenasas.

El losartan es un bloqueante selectivo de los receptores AT1. Como consecuencia produce vasodilatación arteriovenosa, disminuye la presión arterial y revierte la hipertrofia cardiovascular en modelos de hipertensión arterial renina-dependiente. También revierte la proliferación neointimal producida tras lesionar la pared vascular con un catéter-balón y en SHR previene la fibrosis e inhibe parcialmente el remodelado cardiovascular.

## 2. Antagonistas de la aldosterona

En la membrana y citosol de los fibroblastos cardíacos y vasculares existen receptores específicos para la aldosterona. Su estimulación aumenta la síntesis de colágena y conduce a la fibrosis y necrosis de los miocitos cardíacos (2). En el miocardio de ratas sometidas a estenosis parcial de la arterial renal o con nefrectomía unilateral asociada a sobrecarga salina e infusión de aldosterona aparece una marcada fibrosis intersticial y perivascular que puede revertirse con dosis bajas de espironolactona, un antagonista de los receptores de la aldosterona, que no modifican la presión arterial o la hipertrofia ventricular cardíaca. Esta regresión de la fibrosis se acompaña de una mejoría de la disfunción ventricular diastólica y de la distensibilidad arterial. En este modelo animal el captoprilo normaliza la presión arterial y revierte la hipertrofia pero no la fibrosis cardíaca, mientras que la amilorida, un diurético ahorrador de K que no bloquea los receptores de la aldosterona, es inactivo (2,3,6). Espironolactona e IECA previenen también la fibrosis reactiva que aparece tras la necrosis cardíaca en modelos de hipertensión arterial asociada a isquemia renal unilateral o hiperaldosteronismo y que puede conducir a una disfunción diastólica ventricular; estos resultados sugieren que los antagonistas de la aldosterona podrían ejercer un efecto cardioprotector y prevenir la fibrosis cardíaca en pacientes hipertensos.

## REGRESIÓN DE LA MASA MIOCÍTICA VERSUS REGRESIÓN DE LA FIBROSIS

La regresión del remodelado cardiovascular no implica que la estructura y función cardiovascular sea de nuevo normal (1,7,8,13). Dado el marcado au-

mento de la fibrosis intersticial y perivascular, la regresión de la hipertrofia podría implicar una menor regresión de la matriz extracelular, aumentando el cociente fibrosis/miocito; ello conduce a un ventrículo menos distensible y quizás a un fallo de la función diastólica en el miocardio en el que se ha revertido la hipertrofia.

En SHR tratadas durante 20 semanas con isradipino, bepridilo, verapamilo, hidralazina, atenolol, metoprolol, captopril o perindopril y a pesar de que la presión arterial se había normalizado, el cociente media/luz es superior al de ratas normotensas, lo que parece indicar que el control de la presión no conlleva la normalización de la estructura vascular (6,16,18,19,37-39). Resultados similares han sido obtenidos en hipertensos tratados durante 1 año con tiazidas, hidralazina,  $\beta$ -bloqueantes (metoprolol, atenolol), IECA (captopril, cilazapril, lisinopril) y nifedipino (18,39,21,65,66). La imposibilidad para recuperar la estructura y función cardiovascular podría deberse a que los fármacos antihipertensivos no son capaces de revertir la proliferación de la matriz extracelular. En ratas con hipertensión vasculorenal el control de las cifras tensionales disminuye la hipertrofia de los miocitos cardíacos mucho más rápido que la fibrosis cardíaca (66), lo que indica que la regresión de la matriz extracelular es más difícil de obtener que la de las células musculares cardíacas o lisas vasculares y explicaría por qué en este modelo los niveles arteriales de la colágena persisten elevados varias semanas después de que los fármacos antihipertensivos hayan normalizado la presión arterial. Sería, por tanto, de esperar que los fármacos que no sean capaces de modificar la matriz extracelular no pudieran producir un efecto reparador a pesar de que controlen la presión arterial. Por tanto, es imprescindible conocer el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la matriz extracelular vascular y cardíaca. Sólo así podremos evaluar sus posibles acciones protectoras y/o reparadoras.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) FROLICH, E. D., APSTEIN, C., CHOBANIAN, A. V., DEVEREUX, R. B., DUSTAN, H. P., DZAU, V., FAUAD-TARAZI, F., HORAN, M. J., MARCUS, M., MASIE, B., PFEFFER, M. A., RE RN, ROCCELLA, E. J., SAVAGE, D. and SHUB, C.: "The heart in hypertension". *N. Engl. J. Med.*, 1992; **327**:998-1008.
- (2) WEBER, K. T., BRILLA, C. G.: "Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system". *Circulation*, 1991; **83**:1849-1865.
- (3) WEBER, K. T., ANVERSA, P., ARMSTRONG, P. W., BRILLA, C. G., BURNETT, JR. J. C., CRUICKSHANK, J. M., DEVEREUX, R. B., GILES, T. D., KORSGAARD, N., LEIER, C. V., MENDELSON, F. A. O., MOTZ, W. H., MULVANY, M. J. and STRAUER, B. E.: "Remodeling and reparation of the cardiovascular system". *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; **20**: 3-16.
- (4) DÍEZ, J.: *El Corazón en la Hipertensión Arterial*. Ed. Doyma. Barcelona. 1992: 1-240