

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume 72

Suplemento
Supplement 1

Enero-Marzo
January-March 2002

Artículo:

El corazón en la hipertensión.

Cardioprotección y cardiom reparación

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

El corazón en la hipertensión. Cardioprotección y cardiorreparación

Sergio Trevethan Cravioto*

Resumen

Estudios llevados a cabo durante el último quinquenio han permitido conocer nuevos mecanismos por los cuales el proceso hipertensivo, produce hipertrofia y fibrosis cardiaca, al mismo tiempo que favorece el desarrollo de la placa aterosclerosa. En la fisiopatología de estas alteraciones el eje renina angiotensina aldosterona está implicado de manera relevante, no sólo produciendo hiperplasia e hipertrofia en las células del músculo liso vascular o aumentando la síntesis de proteínas y DNA mediadas por angiotensina II (que en sí es un poderoso factor de crecimiento), sino además, a través de mecanismos inflamatorios sobre las células de músculo liso vascular. Estas alteraciones (hipertrofia, fibrosis, inflamación y desestabilización de la placa aterosclerosa), pueden ahora ser contrarrestadas con el bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina o de los receptores AT1 de la misma, con la consecuente mejoría en la función diastólica ventricular.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Inhibidores de la ECA. Bloqueadores de receptores AT1 de angiotensina. Aterosclerosis e inflamación.

Key words: Arterial hypertension. ACE inhibitors. Angiotensin AT1 receptors blockers. Atherosclerosis. Inflammation.

Se sabe por estudios de metaanálisis que reúnen de manera prospectiva un total de 420,000 individuos observados en el transcurso de 6 a 25 años, que la hipertensión arterial produce un incremento del 27% en el riesgo de tener enfermedad coronaria y del 42% en el riesgo de padecer un evento cerebral vascular por cada 7 mmHg de aumento en las cifras de presión arterial diastólica¹ y es claro que el abatimiento de las cifras de presión arterial en 5 a 6 mmHg reduce el riesgo de evento vascular cerebral en un 40%, la mortalidad por causa cardiovascular en un 21% y la enfermedad coronaria en un 14%.²

Summary

THE HEART IN ARTERIAL HYPERTENSION.
CARDIO-PROTECTION, AND CARDIOREPAIR

Studies performed in the last five years have led to the knowledge of new mechanisms by which the hypertensive process produces hypertrophy and cardiac fibrosis, at the same time, favoring development of the atherosclerotic plaque. The Renin-Angiotensin-Aldosterone axis is relevant by involved in the physiopathology of these alterations, not only by producing hyperplasia and hypertrophy of vascular smooth muscle cells or by increasing protein and DNA syntheses, mediated by Angiotensin II (by itself a potent Growth factor) but also through inflammatory processes exerted upon the vascular smooth muscle cells. These alterations (hypertrophy, fibrosis, inflammation, and destabilization of the atherosclerotic plaque) can now be counteracted by blocking the Angiotensin-Converting enzyme or its AT1 receptors with the consequent improvement in ventricular diastolic functions.

Numerosos fármacos en mayor o menor grado logran la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) a juzgar por la reducción en el tamaño de la masa ventricular,³ sin embargo es de todos conocido el hecho de que no en todos los casos se logra esto y que en varias ocasiones el avance de la hipertrofia continúa a pesar de la constatación en la reducción sostenida de las cifras de presión arterial.

En la génesis de la hipertrofia han sido implicados numerosos mecanismos, (*Fig. 1*).

El aumento de la postcarga con el consecuente estiramiento de la fibra miocárdica ocasiona es-

* Jefe Consulta Externa.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.).
E-mail: trevethan@cardiologia.org. mx

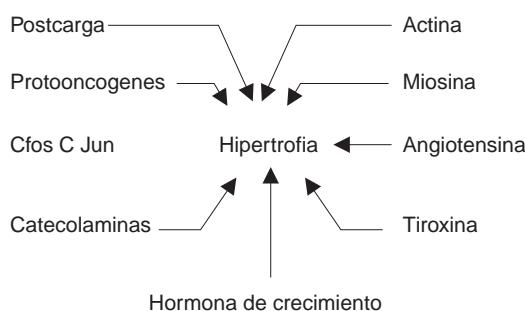


Fig. 1. Mecanismos implicados en la génesis de la hipertrofia.

Fracción de volumen de colágena del VI		
6.9 ± 0.6	↓	6.3 ± 0.6 %
Hidroxiprolina		P < 0.05
9.9 ± 0.3	↓	8.3 ± 0.4 microgr/mg VI
Velocidad de flujo diastólico		P < 0.000001
0.72 ± 0.04	↑	0.91 ± 0.06 ms
Tiempo de relajación isovolumétrica		P < 0.05
123 ± 9	↓	81 ± 5 ms
		P < 0.00002

Fig. 2. Cambios obtenidos después de la administración de Lisinopril. microgr (microgramos), mg (miligramos), VI (ventrículo izquierdo), ms (milisegundos).

tres mecánico y notable aumento en el tamaño de los miocitos, seguida de fibrosis intersticial y perivascular. Estos cambios producen a aumento de la fracción de volumen de colágena por incremento en la síntesis de la misma mediada a través de receptores AT1 de angiotensina II, esta hormona también degrada la colágena disminuyendo la matriz metaloproteinasa de la misma⁴ y produce hipertrofia de los miocitos cardiacos a través de la familia de las proteínas G pequeñas Rho.⁵ El aumento de colágena, la fibrosis y la hipertrofia de los miocitos, se asocian con un deterioro progresivo de la función cardiaca.

Ya señalamos que parte de estos mecanismos fisiopatológicos son reversibles al tratamiento, al igual que la misma fibrosis en animales de laboratorio, ¿pero es también reversible la fibrosis en el hombre? Los trabajos de Brilla,⁶ y Funck⁷ son muy elocuentes al respecto.

En 35 pacientes hipertensos con HVI y disfunción diastólica, en condiciones basales y al final del estudio (6 meses después), se les midió la velocidad del flujo diastólico durante la fase de llenado rápi-

do y el tiempo de relajación isovolumétrico, y por otro lado se midió la fracción de volumen de colágena del ventrículo izquierdo y la cantidad de hidroxiprolina en tejido cardíaco obtenido por biopsia intramiocondrial del ventrículo izquierdo, como medida de la cantidad de fibrosis del tejido cardíaco. A 18 de ellos se les administró lisinopril a dosis de 5 a 20 mg y a 17 hidroclorotriacida de 25 a 50 mg. Despues de 6 meses de tratamiento con lisinopril se encontró una significativa reducción en las concentraciones de hidroxiprolina y en la fracción de volumen de colágena aunque no significativamente en esta última; indicativas de regresión en la fibrosis miocárdica al contrarrestar los efectos de la angiotensina II. Esta regresión en la fibrosis miocárdica se acompañó de una notable mejoría en la función diastólica del ventrículo izquierdo, cosa que no ocurrió en el grupo tratado con hidroclorotriacida (*Fig. 2*).

Sin embargo, el diámetro de los miocitos cardíacos se redujo de 22.1 + 0.6 microm a 20.7 + 0.7 microm, pero sólo en el grupo de la tiacida (P > 0.01). Las presiones arteriales bajaron en forma similar en ambos grupos.

De estos resultados podemos concluir que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina revierte la fibrosis miocárdica y mejora la función diastólica del ventrículo izquierdo independientemente del descenso en la presión arterial y de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. Estos hallazgos podrían sugerir la causa por la cual en algunas ocasiones aun lográndose el descenso sostenido de las cifras de presión arterial, la fibrosis persiste, ya que no todos los fármacos son capaces de disminuir la fibrosis y de mejorar la función diastólica del corazón. A este efecto sobre el corazón, logrado a través de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina le podríamos llamar cardiorreparador.

Por otro lado se conoce ahora el efecto cardio-protector que produce el bloqueo de la angiotensina disminuyendo las tasas de mortalidad por infarto miocárdico, necesidad de revascularización del miocardio, paro cardíaco y evento cerebrovascular.⁸ Entre los mecanismos aterogénicos atribuidos a la angiotensina está la mitogénesis o la hipertrofia de las células del músculo liso vascular, la inducción de factores de crecimiento y proto-oncogenes que aumentan la síntesis de matriz extracelular y su interacción con el sistema fibrinolítico. Numerosos estudios confirman hoy que en el desarrollo de la placa aterosclerosa la inflamación crónica juega un papel muy importante y que

las citoquinas constituyen un importante modulador del evento inflamatorio constituyéndose también en marcadores del mismo proceso. En fechas recientes y por primera ocasión se logra demostrar en cultivos *in vitro* de células de músculo liso vascular tomadas de especímenes de vena safena y expuestas a la acción de factor de necrosis tumoral, seguida de la administración de angiotensina II, que se produce liberación de interleucina IL-6 indicando el efecto inflamatorio que tiene la angiotensina sobre las células del músculo liso vascular y esta liberación de interleucina está mediada a través de receptores AT1 de angiotensina, ya que se bloquea al agregar Losartan.⁹ De la misma manera, cuando se bloquea el efecto de la angiotensina por medio de bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina I a angiotensina II con captopril o con ramipril, se disminuye la liberación de interleucina IL-6, este hallazgo pone en evidencia que el efecto de la angiotensina I depende de su conversión en angiotensina II mediado por la convertasa, la cual se encuentra presente en cultivo de células del músculo liso vascular, hallazgo que es de particular relevancia ya que otra quimaza ha sido implicada en la conversión de la angiotensina en los vasos sanguíneos. Así pues, tanto el bloqueo de receptores específicos de angiotensina, como bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina, disminuyen el proceso inflamatorio generado por la angiotensina. Como es bien sabido, la enzima convertidora de angiotensina ha sido encontrada en la placa ateromatosa.¹⁰ En animales los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, han mostrado un efecto protector en contra de la aterosclerosis. La mayoría de los estudios señalan que el mecanismo aterogénico del sistema renina angiotensina obedece a la inducción de hiperplasia e hipertrofia sobre las células del músculo liso vascular mediada a través de fac-

tores de crecimiento clásicos. Se sabe que en animales de experimentación la angiotensina II incrementa la síntesis de proteína en un 45% y de DNA en un 56% después de 24 horas de exposición a la misma, es decir la angiotensina II en sí es un factor de crecimiento. La hipertrofia cardiaca es mediada a través de receptores AT1 y es independiente de los cambios de presión arterial sobre el corazón.

El proceso inflamatorio ateroescleroso mediado por citoquinas, probablemente juega un papel muy importante durante todo el desarrollo de la placa ateroesclerosa y en estadios avanzados de la enfermedad, las citoquinas pueden promover la desestabilización y ruptura de la placa induciendo la producción de enzimas que degradan la matriz permitiendo la trombosis y la completa obstrucción del vaso. La producción de citoquinas mediada por angiotensina puede contribuir en forma importante a este proceso, y la supresión de esta respuesta inflamatoria en la pared de los vasos puede explicar el efecto benéfico de los inhibidores de angiotensina en las tazas de infarto en enfermos tanto con disfunción ventricular como sin ella.

Este comportamiento en la mejoría de la inflamación posiblemente explique el efecto benéfico de los inhibidores de angiotensina II que ocurre independientemente del descenso en las cifras de la presión arterial o de la regresión de la hipertrofia ventricular.

Resumiendo, podríamos decir que la cardioprotección se logra con medidas y con fármacos que producen descenso en las cifras de presión arterial y regresión de la hipertrofia, y que la cardiorreparación se obtiene además con drogas que regresan la fibrosis y previenen o retrasan el desarrollo de la placa de ateroma.

Hoy en día un solo fármaco parece tener ambos efectos.

Referencias

1. MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, COLLINS R, SORLIE P, NEATON J, ET AL: *Blood pressure prospective observational studies corrected for the regression dilution bias*. Lancet 1990; 335: 765-74.
2. COLLINS R, PETO R, MACMAHON S, HERBERT P, FIEBACH NH, EBERLEIN KA, ET AL: *Blood pressure, Stroke and coronary heart disease. Part 2 Short Term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context*. Lancet 1990; 335: 827-38.
3. DALHOFF B, PENNERT K, HANSSON L: *Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies*. Am J Hypertens 1992; 5: 95-110.
4. BRILLA CG, ZHOU G, MATSUBARA L: *Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblast: response to angiotensin II and aldosterone*. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 809-20.
5. AIKAWA R, KOMURO I, NAGAI R, YAZAKI Y: *Rho plays an important role in angiotensin II-induced*

- hypertrophic responses in cardiac myocytes.* Mol Cell Biochem 2000; 212: 177-82.
- 6. BRILLA CG, FUNCK RC, RUPP H: *Lisinopril- Mediated Regression of Myocardial Fibrosis in Patients With Hypertensive Heart Disease.* Circulation 2000; 102: 1388-93.
 - 7. FUNCK RC, WILKE A, RUPP H, MAISCH B, BRILLA CG: *Cardiac structure-function relationship and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive heart disease.* Herz 1995; 120: 330-9.
 - 8. HOPE: *Effects an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-Risk Patients.* N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
 - 9. KRANZHOFER R, SCHMIDT J, PFEIFFER CAH, HAGL S, LIBBY P, KUBLER W: *Angiotensin Induces Inflammatory Activation of Human Vascular Smooth Muscle Cells.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1623-29.
 - 10. DIET F, PRATT RE, BERRY GL, MOMOSE N, GIBBONS GH, DZAU VJ: *Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease.* Circulation 1996; 942: 756-67.