

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume **73**

Suplemento
Supplement **1**

Abril-Junio
April-June **2003**

Artículo:

Hipertrofia y remodelación ventricular
en la hipertensión arterial sistémica:
Papel de los receptores AT

Derechos reservados, Copyright © 2003
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*



Edigraphic.com

Hipertrofia y remodelación ventricular en la hipertensión arterial sistémica: Papel de los receptores AT₁

Paris Troyo Barriga*

Resumen

La hipertensión arterial sistémica crónica provoca cambios estructurales y funcionales en el miocardio del ventrículo izquierdo mediante estímulos externos e internos, capaces de alterar la estructura molecular de algunos péptidos que influyen en el desarrollo de su hipertrofia y remodelación. La información genética así recibida, evoca diferentes respuestas en el miocito cardíaco, alterando su morfología, metabolismo, síntesis proteica y la biodisponibilidad de algunos receptores hormonales, promoviendo su hipertrofia compensatoria o bien su apoptosis. En respuesta al estrés hemodinámico, la célula miocárdica se sensibiliza y libera angiotensina II (ATII) en forma endógena, lo que provoca que los receptores 1 de la angiotensina (AT₁) se unan ávidamente a esta hormona, perpetuando así sus efectos deletéreos. El bloqueo selectivo de los receptores AT₁ impide en gran parte el daño molecular y fisiológico al disminuir la biodisponibilidad de esta hormona, regulando a la baja su producción.

Palabras clave: Hipertrofia ventricular izquierda. Remodelación ventricular. Receptores AT₁
Key words: Left ventricular hypertrophy. Ventricular remodeling. AT₁ receptors.

Hipertrofia ventricular

Una de las consecuencias más deletéreas de la hipertensión arterial sistémica es la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), ya que ésta es el resultado de una sobrecarga de presión que dicha cámara cardíaca sufre en forma constante. Ante tal estímulo, los miocitos ventriculares crecen en respuesta a una serie de eventos biomoleculares complejos, pues dichos estímulos deberán convertirse en señales bioquímicas para permitir el crecimiento celular. Durante el desarrollo de la HVI, el estímulo hemo-

Summary

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY AND REMODELING
IN CHRONIC SYSTEMIC HYPERTENSION

Chronic systemic hypertension leads to structural and functional changes in the left ventricular myocardium through external and internal stimuli, altering the molecular structure of some peptides that influence hypertrophy and remodeling development. Genetic information evokes different responses in the cardiac myocyte, altering its morphology, metabolism, protein synthesis and the bioavailability of some hormonal receptors, promoting compensatory hypertrophy or apoptosis. In response to hemodynamic stress, the myocardial cell sensitizes and liberates angiotensin II (ATII) in an endogenous fashion and makes AT₁ receptors to join this hormone tightly, perpetuating its deleterious effects. AT₁ selective blockade prevent molecular and physiological damage lowering ATII bioavailability, down-regulating its production.

dinámico evoca señales de crecimiento que promueven la síntesis proteica a varios niveles, incluyendo la formación de factores de crecimiento y la estimulación de su actividad, el aumento en la actividad de efectores intracelulares tales como las protein-cinasas (enzimas que aportan energía en forma de trifosfato de adenosina a algunos aminoácidos) y de los factores de transcripción. En forma paralela, algunos proto-oncogenes promueven varios de los pasos de estos procesos. Cuando el corazón responde a la sobrecarga hemodinámica mediante el incremento

* Médico Adjunto, Consulta Externa. INCICH. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Juan Badiano No 1, Col Sección XVI, Tlapan, CP 14080, México, D. F. México.

en la síntesis proteica, aumenta la transcripción del ácido ribonucleico (ARN), la exportación nuclear de elementos prosintéticos, la cantidad de ribosomas traductores activos y una disminución relativa en la degradación de proteínas. El estímulo presor hace que el *fenotipo contráctil* del ventrículo normal cambie morfológicamente mediante estas señales a un *fenotipo sintético*, producto del estrés hemodinámico impuesto. Así, la respuesta molecular inducida por el estímulo hipertrófico puede dar origen a la organización de las sarcómeras del ventrículo y a la activación de genes embrionarios, lo que se traduce fisiológicamente en una hipertrofia compensatoria o apropiada.¹ Sin embargo, cuando la respuesta molecular es diferente por condiciones aún no bien conocidas (quizá por el incremento progresivo del estímulo hipertrófico), la respuesta celular se traduce en disfunción del miocito ventricular y en su muerte celular programada (apoptosis), lo que lleva a la insuficiencia cardíaca.

Un sistema de señalización esencial en la patogénesis de la hipertensión arterial sistémica y la producción de hipertrofia ventricular lo constituye la angiotensina II (ATII). Esta hormona peptídica se deriva de un zimógeno precursor denominado angiotensinógeno, mediante la acción secuencial de varias enzimas proteolíticas. En respuesta al estrés por aumento de la tensión parietal, los miocitos ventriculares se sensibilizan y liberan ATII, producido en un sistema intracelular conocido como *renina-angiotensinógeno-ATII* local endógeno, el cual se retroalimenta en el miocardio de manera autocrina para promover el crecimiento.² Este sistema se regula *a la alta* durante la HVI (*Fig. 1*). De igual manera, la ATII se une a una proteín-cinasa (proteín-cinasa C) por medio de una proteína G (proteína de la membrana celular importante en la transducción de señales), activando también a los proto-oncogenes que promueven el crecimiento. El estímulo hipertrófico aumenta la capacidad de trans-

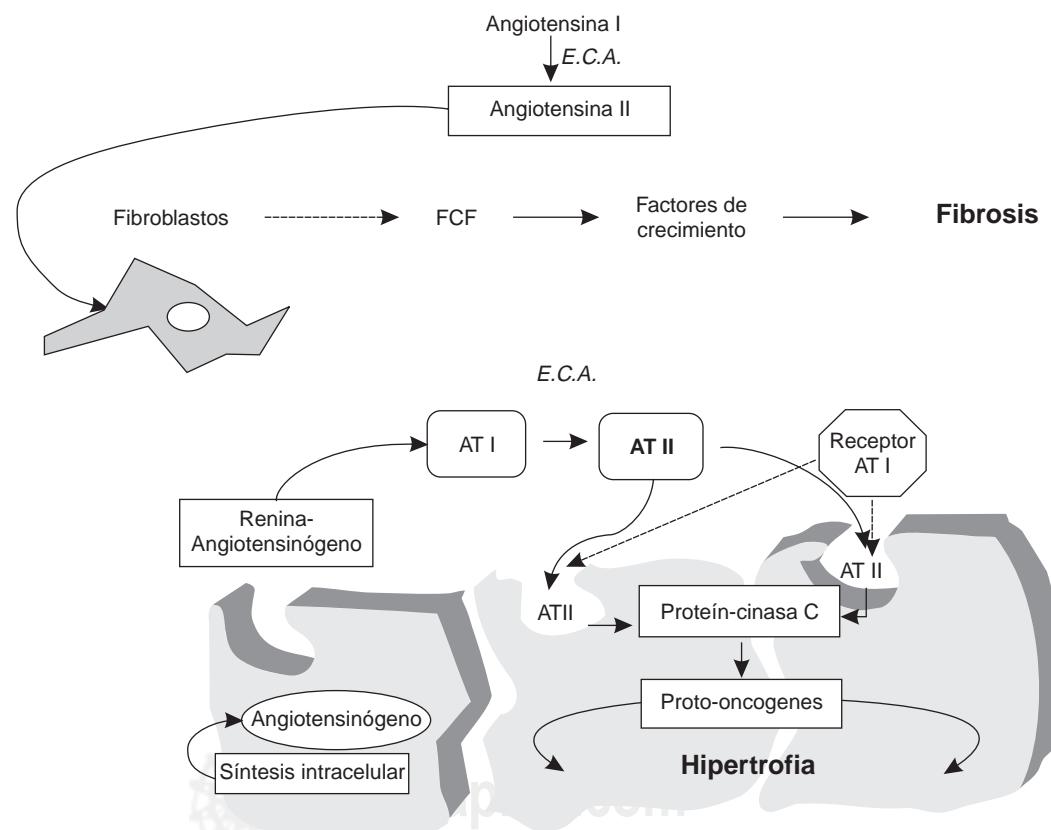


Fig. 1. Papel de la angiotensina II (ATII) y de su receptor específico (AT₁) en la génesis de la hipertrofia ventricular izquierda. Por medio de la enzima conversora de angiotensina (ECA), la angiotensina I se metaboliza en ATII, potente inductor de cambios dentro del miocito ventricular hacia la hipertrofia o la fibrosis, según los sistemas de señalización específicos (ATI = Angiotensina I, FCF = Factor de crecimiento fibroblástico). (Véase el texto).

formación de la angiotensina I en el potente péptido ATII debido a un aumento de su ARN mensajero, mediante la enzima conversora de angiotensina (ECA). Estas alteraciones en la expresión de la enzima tendrá a la larga consecuencias funcionales, como la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.³ Para llevar a cabo las transformaciones morfológicas antes descritas, la ATII se une su receptor del subtipo 1 (AT₁) en la misma forma que lo hacen otras hormonas que se unen a su receptor en la superficie celular: Su especificidad estructural es alta y tienen capacidad de unión limitada (saturabilidad). Los receptores AT₁ se unen a la ATII con una afinidad similar a su concentración circulante; convierte la interacción con ATII en respuestas celulares (transducción de señales) y se regulan por la tasa de biosíntesis y reciclaje (regulación a la alta y a la baja, respectivamente). Finalmente, el gen del receptor AT₁ se encuentra en el cromosoma 3; este receptor es un polipéptido que contiene cerca de 360 aminoácidos que envuelven casi siete veces a la membrana celular del miocito ventricular, hecho que garantiza la biodisponibilidad de la hormona en la célula.

Remodelación ventricular

Cuando el miocardio se hipertrofia, los miocitos aumentan considerablemente de tamaño. Esto hace que los capilares y las células intersticiales que contienen colágeno aumenten en menor grado mediante el fenómeno de hiperplasia, esto es, mediante el incremento en el número de células. A diferencia de los cambios morfológicos que ocurren en el miocito ventricular, la superficie capilar se mantiene relativamente igual. Así, la relación entre el área capilar/masa miocítica disminuye. En forma inversa, la distancia entre los capilares aumenta. Desde el punto de vista funcional, cuando el volumen del miocito se incrementa un 60%, el intercambio entre el sodio y el calcio intracelular disminuye un 33%, como también lo hace la densidad de la bomba de calcio-ATPasa en el retículo sarcoplasmico y la bomba de sodio-potasio ATPasa, todos ellos motores principales de la actividad intracelular del miocito ventricular. Por otro lado, la colágena I y III con-

tenida en el miocardio ventricular aumenta durante la sobrecarga presora, causando inicialmente una *fibrosis reactiva* con aumento de la colágena intersticial, lo que hace que el músculo se torne rígido tanto en la sístole como en la diástole. Todos los cambios antes mencionados en la estructura y la función del miocito hacen que, en su conjunto, el ventrículo se *remodela*. Tal remodelación es deletérea en varios aspectos: a nivel celular, los sistemas enzimáticos y bombas iónicas disfuncionan, lo que se traduce en cambios estructurales graves en el miocito, con la consecuente destrucción y reemplazo por fibras de colágena. La ATII es en parte responsable de este proceso, ya que al unirse ávidamente a su receptor AT₁, perpetúa el daño intracelular mediante cambios en la información génica del miocito.⁴ Dichos cambios promueven a su vez la activación de sistemas enzimáticos proteolíticos que provocan el daño miocítico irreversible. Por tal motivo, el bloqueo de sus receptores específicos hace que el estímulo de las vías promotoras de crecimiento disminuya, además de inhibir directamente el efecto vasopresor de la ATII. Esto hace que las resistencias periféricas disminuyan y el sistema de señalización intracelular se modifique, volviendo a producir fenotipos contráctiles tanto en el miocardio ventricular como en el músculo liso vascular. Por tanto, la información genética del miocito ventricular cambia y vuelven a ocurrir transformaciones morfológicas, las cuales modifican la relación área capilar/masa miocítica y promueven la función de las bombas metabólicas antes descritas. Este es quizás el mecanismo principal por el cual los fármacos inhibidores de la ECA y, más específicamente, los bloqueadores de los receptores AT₁ y AT₂ promueven la regresión de la HVI en la hipertensión arterial sistémica,⁵ ya que en animales de experimentación se han visto cambios estructurales y funcionales favorables al bloquear los receptores de la ATII, disminuyendo así la apoptosis y muerte celular que lleva a la insuficiencia cardiaca secundaria a la cardiopatía hipertensiva, hecho que se ha corroborado en seres humanos hipertensos al disminuir la mortalidad global por insuficiencia cardiaca secundaria a cardiopatía hipertensiva.

Referencias

1. BALCI B, YILMAZ O: *Influence of left ventricular geometry on regional systolic and diastolic function in patients with essential hypertension.* Scand Cardiovasc J 2002; 36(5): 292-296.
2. GOODFRIEND TL, ELLIOTT ME, CATT KJ: *Angiotensin receptors and their antagonists.* NEJM 1996; 334(25): 1649-1654.
3. VAN ZWIETEN PA: *The role of angiotensin II receptors and their antagonists in hypertension.* Ann Ital Med Int 2000; 15(1): 85-91.
4. DZAU VJ: *Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis.* Hypertension 2001; 37: 1047-1052.
5. CARSON P, GILES T, HIGGINBOTHAM M, HOLLENBERG N, KANNEL W, SIRAGY HM: *Angiotensin receptor blockers: evidence for preserving target organs.* Clin Cardiol 2001; 24(3): 183-190.