



EFFECTO DEL CILAZAPRIL, UN INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE CONVERSION, SOBRE LA HIPERTROFIA CARDIOVASCULAR DEL PACIENTE HIPERTENSO

JORGE SESIN¹, JUAN TAMARGO²

¹ Cátedra de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba; Servicio de Nefrología, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba;

²Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, 28040 Madrid, España

Resumen El aumento mantenido de las resistencias vasculares periféricas es la alteración hemodinámica que caracteriza a la hipertensión arterial (HTA) establecida. Ello es el resultado de un incremento del tono vascular y los cambios estructurales que implican tanto la hipertrofia e hiperplasia de las fibras musculares lisas vasculares, la hipertrofia de las células cardíacas y un aumento de la síntesis de los componentes de la matriz extracelular. La angiotensina II y la noradrenalina ejercen importantes efectos tróficos que aceleran la progresión de la hipertrofia cardiovascular siendo el aparato cardiovascular muy sensible a las acciones tróficas del sistema renina-angiotensina. La angiotensina II induce la expresión de la cadena A del factor de crecimiento de origen plaquetario, del factor de crecimiento fibroblástico básico y del factor transformador B y además estimula la síntesis de colágeno tipo I y II y facilita la liberación de factores tróficos. Por lo tanto, el sistema renina-angiotensina juega un importante papel en la regulación del crecimiento y remodelación de los miocitos y de la matriz extracelular cardiovascular, que está mediado a través de receptores específicos, ya que puede inhibirse por antagonismo de los receptores AT1 para la angiotensina II e IECA. El cilazapril es un IECA de larga duración que produce una reducción de la presión arterial y de la hipertrofia cardiovascular. El mecanismo responsable de esta acción es múltiple como su acción vasodilatadora, su capacidad para inhibir el tono simpático o para aumentar los niveles de kininas y particularmente su capacidad de inhibir el sistema renina-angiotensina cardíaco.

Palabras clave: cilazapril, hipertensión arterial, hipertrofia cardiovascular

La alteración hemodinámica más frecuente en pacientes con hipertensión arterial (HTA) es el aumento de las resistencias vasculares periféricas¹. Ello es el resultado de un incremento del tono vascular y/o de cambios estructurales que implican tanto la hipertrofia e hiperplasia de las fibras musculares lisas vasculares (FMLV), la hipertrofia de las células cardíacas y un aumento de la síntesis de los componentes de la matriz extracelular¹. Todos estos cambios producen un

engrosamiento progresivo de la pared vascular y un aumento del cociente pared: lumen vascular, particularmente en las arteriolas precapilares que realizan la principal contribución a la regulación de las resistencias vasculares periféricas (RVP) y de la PA. Además la ley de Laplace postula que la hipertrofia de la capa media vascular sería un proceso adaptativo que normalizaría el estrés de la pared vascular producido por la HTA.

Puesto que la resistencia al flujo sanguíneo es proporcional a la cuarta potencia del radio interno vascular (Ley de Poiseuille), las pequeñas variaciones del radio vascular no solo amplifican las respuestas a diversos estímulos vasoconstrictores, sino que disminuyen la distensibilidad

Recibido: 16-V-1995 Aceptado: 22-XII-1995

Dirección postal: Dr. Jorge Sesin, Cátedra de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Jacinto Ríos 571, 5000 Córdoba, Argentina

vascular, contribuyendo a largo plazo a mantener elevadas las resistencias periféricas perpetuando el proceso hipertensivo. Recientemente se ha demostrado que en las arteriolas de pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) el aumento del cociente pared: luz vascular es consecuencia de un proceso de remodelado de las FMLV y de la matriz extracelular vascular que reduce el diámetro vascular^{2, 3}. Por lo tanto, para normalizar la estructura vascular los fármacos antihipertensivos deberán no sólo controlar el crecimiento celular, sino también normalizar los fenómenos de remodelado vascular.

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) representa la respuesta del corazón a la sobrecarga impuesta al ventrículo izquierdo por el progresivo aumento de la presión arterial y de las resistencias vasculares periféricas⁴. Sin embargo, la HVI concéntrica del paciente hipertenso es un factor de riesgo más importante que la edad, sexo, fracción de eyección o el número de arterias coronarias estenosadas^{4, 5}, que contribuye al mantenimiento de la HTA⁶ y aumenta la morbi-mortalidad independientemente de la propia HTA⁷.

Durante años se ha considerado la existencia de dos modelos de HVI⁸⁻⁹: a) concéntrica (cavidades pequeñas, paredes gruesas), que se relaciona con el aumento de resistencias vasculares periféricas y que predomina en la HTA leve-moderada⁴. b) Excéntrica (grandes cavidades, paredes gruesas) que aparece en respuesta a la sobrecarga de volumen en un 10-27% de los hipertensos de más de 60 años y que se considera asociada a un fallo de la función sistólica^{4, 9, 10}. Más recientemente se ha descrito que en hipertensos no tratados la incidencia de los patrones de remodelado concéntrico (13%) o de hipertrofia excéntrica (27%) son mucho más comunes que la hipertrofia concéntrica (8%) que hasta ahora se había considerado el patrón característico de estos pacientes¹⁰.

Es pues evidente que el objetivo de los fármacos antihipertensivos debería ser no sólo reducir las elevadas cifras de presión arterial (PA), sino también el de prevenir o revertir las lesiones de los órganos diana, p-ej. la hipertrofia cardiovascular (HCV). Aunque teóricamente la reducción de la PA debería conllevar una regresión de la HCV, múltiples estudios clínicos y ex-

perimentales han demostrado que existe una pobre correlación entre la magnitud de la reducción de la PA y el grado de regresión de la (HCV)^{6-8, 11-14}. Existen fármacos antihipertensivos (p-ej. vasodilatadores arteriales, algunos diuréticos), que normalizan la PA pero no revierten la HCV^{7, 8, 11}. Más aún dentro de una misma familia de fármacos (p-ej. los antagonistas del Ca, diuréticos o B-bloqueantes) y, aunque éstos presenten una potencia antihipertensiva similar, existen importantes diferencias en su capacidad para revertir la HCV. Ello, unido a que en general los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) o el tono simpático o que reducen la concentración de Ca intracelular (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina-IECA, 1-/B-bloqueantes, antagonistas del Ca), son los que mayor regresión de la HCV producen¹¹⁻¹⁴, sugieren que la regresión de la HCV está relacionada no sólo con el control de las cifras de PA (factores hemodinámicos), sino también con su capacidad para modular otros factores no-hemodinámicos implicados en la génesis de la HCV. Dos de estos factores no hemodinámicos parecen jugar un papel fundamental en la génesis de la HCV: el SRAA y el tono simpático^{6, 11, 14}.

Papel del SRAA en la fisiopatología de la HCV

El aparato cardiovascular es uno de los órganos más sensibles a las acciones tróficas del SRAA^{5, 15-18}, habiéndose localizado a este nivel los mRNAs específicos para angiotensinógeno, renina y enzima de conversión¹⁸⁻¹⁹. En ratas hechas hipertensas tras la oclusión parcial de la aorta por encima del origen de las arterias renales²⁰, la expresión del mRNA para la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) aumenta en el ventrículo izquierdo hipertrofiado, pero no en el ventrículo derecho no hipertrofiado. Ello sugiere que la distensión de los miocitos ventriculares en respuesta a un aumento de la tensión de la pared es un importante estímulo de dicha expresión. En ratas espontáneamente hipertensas (REHs), un modelo de HTA de base genética con actividad de renina plasmática normal, existe un marcado aumento en el ECA a nivel arterial (femoral, mesentéricos, aorta) que persiste tras nefrectomía bilateral¹⁹. Esta evidencia avala el papel del SRAA

en la genética de la HCV de estos modelos de hipertensión.

La angiotensina II (Ang II) y la noradrenalina ejercen importantes efectos tróficos que aceleran la progresión de la HCV^{18, 19, 21, 22}. La figura 1 muestra que la estimulación de los receptores AT1 de la Ang II o de los receptores 1A -adrenérgicos aumenta la $[Ca]$; tanto por aumentar la entrada de Ca a través de los canales voltaje-dependientes tipo-L como la liberación desde sus depósitos intracelulares^{16-18, 23}. Tras interactuar con sus receptores ambos agonistas producen, a través de una proteína G, a la activación de la fosfolipasa C y a la activación del ciclo de los fosfoinosítoles, formándose dos mediadores: inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG)²³. El IP3 se libera al citosol, estimula receptores específicos localizados en la membrana del retículo sarcoplásmico y facilita la liberación del Ca almacenado a este nivel, incrementando la $[Ca]$ ^{15-18, 23}. Además IP3 y su metabolismo, inositol 1,3,4,5-tetrafosfato (IP4), pueden aumentar la $[Ca]$; porque fosforilan el canal de Ca tipo-L aumentando la entrada de Ca a su través desde el medio extracelular²³. El DAG activa la proteínquinasa C que fosforila diversas proteínas, acidifica inicialmente el citoplasma por facilitar la entrada de hidrogeniones y posteriormente lo alcaliniza por activar el intercambio Na/H. La alcalinización se acompaña de vasoconstricción mantenida, induce la expresión de protooncogenes (c-fos, c-myc,

c-jun), aumenta la síntesis de DNA, RNA y de proteínas y estimula el crecimiento de células^{6, 18, 22, 28}. La Ang II también induce la expresión de la cadena A del factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF-AA), del factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb) y del factor transformador B (TGFB)^{6, 22, 27, 28}. Estos factores mitogénicos también estimulan el crecimiento celular a través del ciclo de los fosfoinosítoles.

La Ang II además estimula la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno tipo I y III^{16, 21, 22} y facilita la liberación de factores tróficos (p-ej. PDGF AA, FGFs, TGFB1, IGF) que son potentes estimulantes de la síntesis de colágeno tipo I y III^{6, 15, 18, 19, 24, 25, 27, 28}. La aldosterona también interactúa sobre receptores específicos localizados en la superficie de la membrana de los fibroblastos y estimula la síntesis de colágeno, que ahora supera su degradación por la colagenasa²⁹. Por tanto, el SRAA juega un importante papel en la regulación del crecimiento y remodelación de los miocitos y de la matriz extracelular cardiovascular, que está mediado a través de receptores AT1 para la Ang II e inhibidores de enzima de conversión (IECA)¹²⁻¹⁴.

En REHs que se habían hecho normotensos tras el tratamiento con reserpina, tiazidas o hidralazina, la reducción de la presión arterial se acompaña de regresión de la HV de las arterias musculares, pero no de la que aparece en arterias elásticas¹¹. Ello sería debido a que los niveles de elastina y de colágeno, cuya vida media es de 60-80 días, permanecen elevados incluso 10 semanas después de que los animales se han hecho normotensos. Es decir que la infectividad de algunos fármacos antihipertensores para revertir la proliferación de la matriz extracelular podrán normalizar la estructura vascular del hipertenso.

La distensión mecánica que HTA produce sobre los miocitos cardíacos y vasculares estimula la expresión del mRNA de diversos protooncogenes y del ECA¹⁷. La síntesis de DNA y de proteínas^{16, 17, 30} y el ciclo de los fosfoinosítoles. Además la distensión de las FMLV facilita la liberación de sustancias mitogénicas, que a su vez incrementan la $[Ca]$ intravascular, el tono y la reactividad vascular y conducen a la hipertrofia-hiperplasia cardiovascular¹⁵⁻¹⁸. En REHs o en ratas con ligadura de la aorta se observa que sólo en el ventrículo izquierdo hipertrofiado aumenta la expresión de protooncogenes (c-myc, c-fos, c-

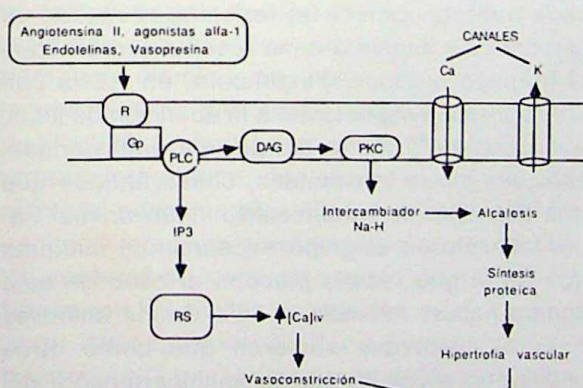


Fig. 1.— Mecanismos por los que diversos agonistas (angiotensina II, estimulante de los receptores 1-adrenérgicos, endotelinas o vasopresina) aumentan el tono (vasoconstricción) e inducen hipertrofia vascular. DAG: diacilglicerol. GP: proteínas G. HTA: hipertensión arterial. PKC: protein cinasa C. PLC: fosfolipasa C. R: receptor. RS: retículo sarcoplásmico.

Ha-ras)^{18, 22, 30}, de diversos isogenes normalmente activados sólo durante el periodo fetal/neonatal (a-actina, cadena B pesada de la miosina)³¹, del mRNA del ECA y la síntesis de Ang II³². Todos estos hallazgos indican que el estrés mecánico de los miocitos arteriales o cardíacos estimulan la actividad del SRAA local y participan activamente en el remodelado de la pared vascular y ventricular-cardíaca.

Cilazapril

Es un profármaco inerte que una vez absorbido por vía oral se transforma en cilazaprilato, un potente inhibidor de la enzima de conversión (3 y 30 veces más potente como inhibidor que enalapril y captopril respectivamente), de vida media prolongada (> 24 horas), lo que permite controlar al paciente hipertenso con una única administración diaria³³. El cilazapril presenta potentes propiedades vasodilatadores y vasoprotectoras, habiéndose demostrado que no sólo reduce la elevación de la PA, sino que además es capaz de revertir la HCV, aumentar la distensibilidad arterial y quizás, retrasar el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

Efectos sobre la hipertrofia vascular asociada a la HTA. En REHs la hipertrofia vascular (HV) aparece antes incluso de que aumente la presión arterial³⁴, lo que sugiere que en este modelo de bases genéticas quizás la HTA es secundaria a la HV y no a la inversa. En estos animales la HTA aparece poco después del nacimiento y alcanza valores estables al cabo de 12 semanas. Por ello, el cilazapril (10 mg/día, durante 9 semanas) se administró en REHs de 4 semanas de edad, es decir, cuando la HTA aún no se ha establecido³⁵ y en REHs de 3 meses de edad, cuando la HTA ya está establecida³⁶⁻³⁸. En ambos estudios, el cilazapril disminuye la presión arterial y la HVI, previene la proliferación neointimal y normaliza el cociente pared: lumen de las arterias coronarias, cerebrales, mesentéricas y renales³⁶⁻³⁹. Ello confirma que el cilazapril era capaz de revertir la HV tanto cuando se administra antes de que el cuadro se desarrolle o cuando éste ya está establecido. En REHs la hipertrofia de la capa media vascular de las arterias coronarias y cerebrales no sólo limita la luz vascular, sino que reduce el flujo sanguíneo y la reserva coronaria y cerebral^{2, 40-}

⁴². La reserva coronaria determina la capacidad del miocardio para adaptarse a situaciones en las que aumentan las demandas miocárdicas de O₂ (p-ej., el ejercicio); un aumento de las demandas exige un incremento paralelo del flujo sanguíneo so pena de aparecer fenómenos isquémicos⁴³. En este modelo el cilazapril disminuye la hipertrofia de la media de las arterias coronarias epicárdicas y las arteriolas intramiocárdicas⁴² y reduce el número de células poliploides y la fibrosis reactiva perivascular e intersticial³⁵. Como consecuencia, aumenta el cociente pared: lumen, el flujo sanguíneo máximo y la reserva vascular coronaria determinada utilizando microesferas marcadas antes y después de la administración de dipiridamol.

La HTA también se asocia a hipertrofia de la media de las arterias cerebrales que disminuyen el flujo sanguíneo y la reserva cerebral^{2, 40}. En REHs hidroclorotiazida, reserpina e hidralazina normalizan la presión arterial pero no modifican la HV de los vasos cerebrales. El cilazapril (10 mg/kg), no sólo controla la presión arterial, sino que disminuye la HV de las arterias y arteriolas piales cerebrales (<100-300 µm), normaliza la reserva vascular y aumenta el flujo sanguíneo cerebral, que había sido reducido en un 50% por HTA^{37, 42, 44, 45}.

En REHs cilazapril (10 mg/kg/día durante 3 meses) e hidralazina normalizan la PA y reducen la hipertrofia vascular, pero sólo el cilazapril aumenta de forma significativa el diámetro externo de las arterias cerebrales⁴⁶. Este aumento explicaría la disminución de las resistencias vasculares cerebrales y aumento de la reserva cerebral que el fármaco produce. Finalmente, en REHs con predisposición espontánea a la aparición de ictus, el cilazapril (10 mg/kg/día por vía oral) normalizaba las cifras tensionales, observándose que tras 250 días de tratamiento ningún animal había fallecido en el grupo experimental mientras que en el que recibía placebo al cabo de este tiempo habían fallecido el 56% de los animales⁴⁶. Estos hallazgos sugieren que como otros antihipertensivos, la acción antihipertensora del cilazapril se asocia a una reducción en la incidencia de ictus.

Efectos sobre la disfunción endotelial de cilazapril. El endotelio vascular ejerce múltiples funciones⁴⁷⁻⁴⁸. a) Constituye una barrera entre la sangre y las FMVL que impide el paso de

macromoléculas y elementos formes de la sangre. b) Regula el tono vascular a través de la liberación de sustancias vasoconstrictoras (Ang II, catecolaminas, vasopresina, tromboxano A₂, serotonina, a-trombina, endothelinas, PGH₂, anión superóxido) y/o vasodilatadores (NO, EDRF, prostaglandinas E₂ el L₂, histamina, adenosina, factor natriurético atrial, heparinas). c) Modula el crecimiento y remodelado de los vasos sanguíneos al liberar factores de crecimiento (PDGF, FGFs, TGFB1, endotelial -ECDGF, epidérmico-EGF, fibroblásticos-FGFs, insuline-like, endote-linas, angiotensina II) que además presentan efectos vasoconstrictores. En general, los factores vasoconstrictores de origen endotelial también ejercen efectos tróficos, mientras que los factores vasodilatadores inhiben el crecimiento celular. d) Mantiene la fluidez sanguínea al liberar sustancias con propiedades anticoagulantes (trombomodulina, heparan sulfato), fibrinolíticas (activador tisular del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno-PAI, factor de von Willebrand) e inhibidoras de la activación plaquetaria (NO, PGI₂). e) Finalmente, el endotelio libera otras sustancias tales como el factor de agregación plaquetaria-PAF, moléculas de adhesión (para leucocitos-ELAM, intracelulares-vasculares-VCAM) y enzimas antioxidantes.

En normotensos la acción de los factores vasoconstrictores y vasodilatadores endoteliales está balanceada, lo que permite mantener normal el tono vascular. Sin embargo, en diversos modelos experimentales de HTA y arteriosclerosis y en pacientes con hipertensión arterial existe una marcada disminución de las respuestas vasodilatadoras endotelio-dependientes (p.ej. a acetilcolina) mientras que la respuesta al nitroprusiato sódico, que es independiente del endotelio, no se modifica^{49,50}. En modelos de HTA y arteriosclerosis la acetilcolina produce una menor elevación en los niveles celulares de GMPc⁵¹, disminuyen los niveles de arginina, que es el precursor intracelular del NO⁵² y aumenta la degradación del NO por el anión superóxido⁵³. Por tanto, un desbalance entre factores vasodilatadores-vasoconstrictores podría jugar un papel importante en la génesis de la HTA. El desbalance podría deberse a que en el hipertenso existiría una menor síntesis y/o liberación de NO, una menor sensibilidad a las sustancias vasodilatadoras y/o una mayor producción de vasoconstrictores endo-

teliales (p. ej. endothelinas, PGH₂, anión superóxido).

En REHs el cilazapril normaliza la relación endotelio-dependiente inducida por la acetilcolina⁵⁴ e inhibe la capacidad de la serotonina para liberar factores vasoconstrictores de origen endotelial (p. ej. PGH₂). Desconocemos si este efecto es debido a que el fármaco aumenta la liberación de NO u otra sustancia vasodilatadora (p.ej. PGI₂, PGE₂) o disminuye el tiempo que el NO liberado desde las células endoteliales tarda en alcanzar las FMLV como consecuencia de la regresión de la hipertrofia vascular.

Efectos sobre la proliferación neointimal asociada a la lesión vascular.

Las FMLV en reposo expresan un fenotipo contráctil y presentan una alta concentración de miofilamentos responsables del acoplamiento electromecánico. La denudación del endotelio vascular (p. ej. producida por HTA, arteriosclerosis, angioplastia) estimula el cambio del fenotipo de las FMLV de contráctil a sintético y facilita su proliferación (hiperplasia) y migración hacia la lámina elástica interna⁵⁵. El fenotipo sintético es responsable de la síntesis del material que forma la matriz extracelular (colágeno, proteoglicanos y elastina).

En ratas normotensas o hipertensas la destrucción del endotelio producida por la HTA o tras lesionar la pared vascular con un catéter-balón (p. ej. durante la angioplastia) facilita la exposición del tejido subendotelial a sangre circulante. Ello conlleva la adhesión y agregación de las plaquetas, la formación de microtrombos y la liberación de factores de crecimiento (PDGF, FGFs, EGF), leucotrienos, B tromboglobulina y factor 4. El PDGF liberado desde las células endoteliales, FMLV o macrófagos se une a receptores específicos localizados en las FMLV, produciendo vasoconstricción, replicación y migración de las FMLV desde la media a la íntima y estimulación de la síntesis de peptidoglicanos y colágeno⁵⁶. La proliferación de las FMLV y el aumento de la matriz extracelular, conduce a la proliferación neointimal que reduce la luz vascular. Por lo tanto, estos cambios podrían producir el proceso de estenosis vascular que aparece asociado a HTA, arteriosclerosis, tras cirugía vascular o post-angioplastia coronaria. En ratas normotensas la administración oral de cilazapril (10 mg/kg)

desde 6 días antes hasta 10 días después de lesionar la arteria carótida con un catéter-balón reduce marcadamente la migración y proliferación de las FMLV y de la matriz extracelular, así como la proliferación neointimal⁴⁷. Aunque estos efectos aparecen a las mismas dosis a las que el cilazapril reduce la PA, la prevención de la proliferación neointimal no es consecuencia exclusiva de su acción antihipertensiva, ya que verapamilo y B-bloqueantes no la previenen aun cuando producen un efecto antihipertensivo equipotente⁴⁷. El cilazapril también reduce la proliferación neointimal que aparece a nivel de la interposición del injerto de vena yugular en la arteria carótida de las ratas normotensas⁵⁷, así como la que aparece en monos tras la endarterectomía carotídea, desendotelización con catéter-balón de la arteria femoral o tras realizar injertos con politetrafluoroetileno entre la aorta distal y la arteria ilíaca común a nivel de la bifurcación⁵⁸.

Efectos sobre modelos animales de aterosclerosis. En animales hipertensos, con o sin hipercolesterolemia, antes de que se produzcan lesiones endoteliales tienen lugar dos fenómenos: una proliferación y migración de la FMLV desde la media a la íntima vascular y un marcado aumento en la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos y monocitos (ELAMs) en la superficie de la célula endotelial. Una vez lesionadas las células endoteliales, éstas y las FMLV liberan factores quimiotácticos que atraen monocitos a la zona lesionada. Los monocitos se adhieren a las células endoteliales y atraviesan la barrera endotelial a través de las uniones intercelulares, acumulándose en el espacio subendotelial, donde tras captar y almacenar lipoproteínas acaban convirtiéndose en células espumosas base de las estrías grasas⁵⁶. Los macrófagos además participan en la génesis de la HTA porque aumentan la síntesis y liberación de factores que estimulan (PDGF, interleucina—1, TNF, TGFB)⁵⁹ o inhiben el crecimiento celular (PGE2, interferón α , TGFB, α -2 macroglobulina)⁶⁰. En REHs el cilazapril normaliza los niveles tensionales, inhibe la proliferación y migración de la FMLV desde la media a la íntima vascular y la formación vascular de Ang II, así como la adhesión e infiltración de los monocitos al endotelio y su posterior infiltración en el espacio subendotelial⁵⁴. Todas estas acciones podrían explicar en parte por qué inhibe la

formación de placas de ateroma en conejos hipercolesterolémicos Watanabe^{42, 44}.

Efectos sobre la HVI. Se han revisado los estudios publicados entre 1977 y 1990¹²⁻¹⁴ en los que se había analizado ecocardiográficamente la efectividad de diversos fármacos antihipertensivos para revertir la HVI. Todos ellos han concluido que independientemente de la reducción de la PA y de la duración del tratamiento, los IECA son los fármacos antihipertensores que mayor reducción de la HVI producían. El cilazapril (10 mg/kg/día durante 9 semanas) reduce la HVI en RHEs³³. Igualmente en pacientes con HTA leve-moderada el fármaco (2,5 mg/día) produce una regresión de la HVI, del grosor del septum interventricular y de la pared posterior ventricular⁶¹⁻⁶³.

Existe una alta prevalencia de alteraciones de la función diastólica ventricular en el hipertenso. La Ang II deteriora la función diastólica en modelos animales⁶⁴ y disminuye la velocidad de relajación en células cardíacas aisladas, lo que aparece asociado a una menor recaptación de Ca por el retículo sarcoplásmico y quizás, a una alteración en la sensibilidad de los miofilamentos al Ca.

Mecanismos responsables del efecto antiproliferativo del cilazapril

La primera posibilidad es atribuir el efecto antiproliferativo a su acción vasodilatadora-antihipertensiva. Sin embargo, el hallazgo de que la magnitud del efecto antihipertensivo del cilazapril es similar al de otros fármacos antihipertensivos (p.e. hidralazina, B-bloqueantes, tiazidas) que no son capaces de revertir la HCV^{11,33}, sugiere que la regresión de la HCV producida por el fármaco no está relacionada exclusivamente con su capacidad para reducir la presión arterial. Por lo tanto, debemos considerar que otros mecanismos, no-hemodinámicos, estarían implicados en su acción antiproliferativa.

1) *La inhibición del SRAA local-tisular.* La Ang II, sintetizada a nivel vascular o captada de sangre circulante, ejerce acciones vasoconstrictoras y tróficas, así como efectos autocrinos, paracrinos e intracrinos sobre las FMLV, las células cardíacas, la matriz extracelular y los terminales nerviosos simpáticos^{6, 15, 18, 19, 25}. Tanto en la pared arterial como en las paredes hipertrofiadas del ventrículo izquierdo de REHs existen altas concentraciones de renina y estos niveles persisten elevados tras

una nefrectomía bilateral que reduce marcadamente los niveles de renina plasmática²⁰. Este hallazgo, unido a que el tratamiento con dosis muy bajas de IECA, que no modifican la presión arterial, son capaces de revertir la HCV en ratas con ligadura coronaria⁶⁵, confirma la importancia del papel trófico que el SRAA cardíaco-vascular ejerce en la génesis de la HCV.

La Ang II además estimula la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno tipo I y III e inhibe su degradación^{18, 21, 22, 66, 67}.

El cilazapril es un potente inhibidor del ECA vascular, particularmente a nivel carotídeo⁶⁷ inhibiendo la formación vascular de Ang II y sus posibles efectos tróficos sobre las FMLV, las células cardíacas y la matriz extracelular³⁵. Los IECA en general, el cilazapril en particular, inhiben el crecimiento de la matriz extracelular e inactivan los inhibidores de la collagenasa¹¹. Esta potente acción sobre la matriz extracelular, unida a la inhibición del SRAA paracrino-local, podría explicar por qué el cilazapril revierte la HCV en REHs.

2) *La disminución del tono simpático* que se encuentra elevado en la HTA experimental o clínica. La Ang II aumenta la liberación de noradrenalina e inhibe su recaptación en los terminales simpáticos, a su vez, la noradrenalina aumenta la actividad del SRAA⁶⁸ y a través de la estimulación de los receptores 1-adrenérgicos produce hipertrofia de las células musculares lisas y cardíacas^{18, 21, 68}. Por lo tanto, los IECA podrían inhibir la HCV, al menos en parte, por su capacidad para inhibir los efectos tróficos que el aumento del tono simpático produce.

3) *La inhibición de la kinasa II*, enzima que biodegrada las cininas³³. El aumento de los niveles de cininas incrementa los niveles de prostanoïdes⁶⁹, disminuye los niveles de vasopresina y aumenta la liberación endotelial de NO. Los inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina, aspirina) disminuyen la actividad antihipertensiva de los IECA en REHs y en pacientes con HTA esencial, lo que confirma el papel que la liberación de prostaglandina vasodilatadora juega en su acción antihipertensiva^{33, 69}.

4) *El aumento de la distensibilidad arterial*. Las arterias de gran calibre producen una atenuación de los componentes oscilatorios de la presión y de las ondas de flujo generadas durante el ciclo cardíaco^{7, 8}. Esto se consigue mediante la distensión mecánica de las arterias durante la sístole

y su contracción elástica durante la diástole. En el hipertenso la distensibilidad arterial, capacidad de las arterias de gran calibre para cambiar el volumen en respuestas a cambios de presión ($C = dV/dP$), está disminuida como consecuencia de los cambios estructurales habidos en la pared arterial^{8, 70}. Esta reducción puede jugar un importante papel en el mantenimiento de la HCV, posiblemente por producir un aumento desproporcionado de la presión sistólica, un factor de riesgo mayor que la PA diastólica en pacientes de más de 50 años de edad y por aumentar la presión pulsátil, que altera de forma precoz la íntima e incrementa la frecuencia de lesiones ateroscleróticas⁷⁰. A su vez, la presión sistólica y la presión del pulso son dos importantes determinantes del trabajo cardíaco^{8, 70}.

En REHs o con modelos de HTA vascularrenal experimental y en pacientes HTA leve-moderada el cilazapril atenúa la hipertrofia de la media y disminuye el cociente pared: lumen vascular y el aumento de colágeno que a nivel de las grandes arterias contribuye a aumentar las resistencias y la rigidez vasculares^{36, 37, 42, 44, 45}. Como consecuencia, aumenta la distensibilidad arteriolar. El aumento de la distensibilidad arterial^{7, 8, 11, 69} y la regresión de la HCV nos explica también por qué el cilazapril puede suprimir el aumento de reactividad vascular a los agentes vasoconstrictores existentes en el paciente hipertenso o en REHs⁵⁰.

Se concluye que los IECA se han convertido en fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA y de la insuficiencia cardíaca. El cilazapril es un nuevo IECA de larga duración, que produce, tanto en modelos experimentales como clínicos, una reducción de la presión arterial y de la HCV. El mecanismo responsable de esta acción es múltiple, estando implicados: su acción vasodilatadora, su capacidad para inhibir el tono simpático o para aumentar los niveles de kininas y, particularmente, su capacidad para inhibir el SRAA cardíaco y vascular.

Summary

Effect of cilazapril, a converting enzyme inhibitor, on cardiovascular hypertrophy in the hypertensive patient

The sustained increase in peripheral vascular resistance is the hemodynamic alteration charac-

teristic of the established adult hypertension. This is the result of a vascular tone increase and/or structural changes which imply hypertrophy as well as hyperplasia of the vascular smooth muscle fibers, hypertrophy of the cardiac cells and an increase in the constituent synthesis of the extracellular matrix.

Angiotensin II and noradrenalin exert major trophic effects which accelerate the progression of cardiovascular hypertrophy being the cardiovascular system very sensitive to the trophic actions of renin-angiotensin.

Angiotensin II induces the expression of the A-chain of the growth factor of platelet origin, of the baseline fibroblastic growth factor and of the B-transformer factor and, moreover, stimulates type I and type III collagen synthesis and favors trophic factors release.

Therefore, the renin-angiotensin system plays an important role in growth regulation and myocyte remodeling and in the cardiovascular extracellular matrix which is mediated through specific receptors, since it can be inhibited by ATI receptor antagonists for angiotensin II and ACE.

Cilazapril is an ACE long duration agent which produces a reduction of both blood pressure and cardiovascular hypertrophy. This is a multiple action mechanism exerting a vasodilator action, inhibiting the sympathetic tone or increasing kinine levels and inhibiting the cardiac and vascular renin-angiotensin system.

Bibliografía

1. Follow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347-504.
2. Baumbach GL, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 968-72.
3. Baumbach GL, Heistad DD. Adaptive changes in cerebral blood vessels during chronic hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 987-91.
4. Frolich ED, Apstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1008.
5. Messerli FH, Oren S, Grossman E. Left ventricular hypertrophy and antihypertensive therapy. *Drugs* 1988; 35 (suppl 5): 27-33.
6. Dzau VJ, Gibbons GH. Vascular remodeling: mechanisms and implications. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21 (suppl 1): S1-S5.
7. Houston MC. New insights and approaches to reduce end-organ damage in the treatment of hypertension: Subsets of hypertension approach. *Am Heart J* 1992; 123-45: 1337-67.
8. Safar ME. Therapeutic trials and large arteries in hypertension. *Am Heart J* 1988; 115: 702-10.
9. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75 (suppl I): 26-33.
10. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *JACC* 1992; 19: 1550-8.
11. Tamargo J, Delpón E, Valenzuela C. Treatment of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Eur Heart J* 1993; 14 (suppl 1): 102-6.
12. Liebson PR. Clinical studies of drug reversal of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1990; 3: 512-7.
13. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *J Human Hypertens* 1992; 6: 85-90.
14. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis log treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95.
15. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988; 77 (suppl I): 1-4.
16. Marban E, Koretsune Y. Cell calcium, oncogenes, and hypertrophy. *Hypertension* 1990; 15: 652-8.
17. Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural and endocrine dependence. *Circulation* 1991; 83: 13-25.
18. Schelling P, Fischer H, Ganten D. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy? *J Hypertens* 1991; 9: 3-15.
19. Paul M, Ganten D. The molecular basis of cardiovascular hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (suppl 5): S51-S58.
20. Schunkert H, Dzau VJ, Tang SS, Hirsch AT, Apstein CS, Lorell BH. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload hypertrophy: effects on coronary resistance, contractility and relaxation. *J Clin Invest* 1990; 86: 1913-20.
21. Re, RN, Chen L. Growth factors and cardiovascular structure. Implications for calcium antagonist therapy. *Am J Hypertens* 1991; 4: 460-5S.
22. Simpson PC. Proto-oncogenes and cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 1989; 51: 189-202.
23. Berridge MJ. Inositol triphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361: 315-25.
24. Naftilan AJ, Pratt RF, Eldridge CS, Lin HL, Dzau VJ. Angiotensin II induces c-fos expression in smooth muscle via transcriptional control. *Hypertension* 1989; 13: 706-11.
25. Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GL. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1989; 62: 749-56.
26. Nishizuka Y. The molecular heterogeneity of protein kinase C and its implications for cellular regulation. *Nature* 1988; 334: 61-5.
27. Taubman MB, Berk BC, Izumo S, Tsuda T, Alexander RW, Nadal-Ginard B. Angiotensin II induces c-fos mRNA in aortic smooth muscle. Role of

- Ca²⁺ mobilization and protein kinase C activation. *J Biol Chem* 1989; 264: 526-30.
28. Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expression by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1419-24.
29. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
30. Komuro I, Kurabayashi M, Takaku F, Yazaki Y. Expression of cellular oncogenes in the myocardium during the developmental stage and pressure-overloaded hypertrophy of the rat heart. *Circ Res* 1988; 62: 1075-9.
31. Schwartz K, De la Bastie D, Bouveret P, Oliveira P, Alonso S, Buckingham M. Skeletal muscle actin mRNAs accumulate in hypertrophied adult rat hearts. *Circ Res* 1986; 59: 551-5.
32. Schunkert H, Jackson B, Tang SS, et al. Distribution and functional significance of cardiac angiotensin converting enzyme in hypertrophied rat hearts. *Circulation* 1993; 87: 1328-39.
33. Natoff IL, Attwood MR, Eichler DA, Kogler P, Kleinbloesem CH, Van Brummelen P. Cilazapril. *Cardiovasc Drug Revs* 1990; 8: 1-24.
34. Smeda JS, Lee RM, Forrest JB. Structural and reactivity alterations of the renal vasculature of spontaneously hypertensive rats prior to and during established hypertension. *Circ Res* 1988; 63: 518-33.
35. Clozel J-P, Hefti F. Cilazapril prevents the development of cardiac hypertrophy and the decrease of coronary reserve in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 568-72.
36. Clozel J-P, Kuhn M, Hefti F. Decreases of vascular hypertrophy in four different types of arteries in spontaneously hypertensive rats. *Am J Med* 1989; 87 (6B): 92-5S.
37. Clozel M, Kuhn H, Hefti F. Effects of cilazapril on the cerebral circulation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1989; 14: 645-51.
38. Clozel J-P, Kuhn H, Hefti J. Effects of chronic ACE-inhibition on cardiac hypertrophy and coronary vascular reserve in spontaneously hypertensive rats with developed hypertension. *J hypertens* 1989; 7: 267-75.
39. Fischli W, Hefti F, Clozel J-P. Effects of acute and chronic cilazapril treatment in spontaneously hypertensive rats. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 151-8S.
40. Johansson BB. Cerebral vascular bed in hypertension and consequences for the brain. *Hypertension* 1984; 6 (suppl III): 81-6.
41. Wangler RD, Peters KD, Marcus LD, Tomanek RJ. Effects of duration and severity of arterial hypertension and cardiac hypertrophy on coronary vascular reserve. *Circ Res* 1982; 51: 10-8.
42. Clozel M, Kuhn H, Hefti F. Vascular protection with cilazapril in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (suppl. 5): S28-33.
43. Hoffman JI. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984; 70: 153-9.
44. Clozel J-P, Powell JS, Kuhn H, Müller RKM, Hefti F, Baumgartner HR. Vascular protection with cilazapril. *Drugs* 1991; 41 (suppl 1): 62-7.
45. Clozel J-P, Saunier C, Hartemann D, Fischli W. Effects of cilazapril, a novel angiotensin converting enzyme inhibitor, on the structure of pulmonary arteries of rats exposed to chronic hypoxia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 36-40.
46. Hadju MA, Heistad DD, Baumbach GL. Effects of antihypertensive therapy on mechanisms and composition of cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 1991; 17: 308-16.
47. Powell JS, Clozel J-P, Müller RK, Kuhn H, Hefti F, Hosang M, Baumgartner HR. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989; 245: 186-8.
48. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (supl 4): S1-14.
49. Lüscher TF. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors: a new concept in hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 317-30.
50. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelial-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-6.
51. Bossaller C, Habib GB, Yamamoto H, Williams C, Wells S, Henry PD. Impaired muscarinic endothelium-dependent relaxation and cyclic guanosine 5'-monophosphate formation in atherosclerotic human coronary artery and rabbit aorta. *J Clin Invest* 1987; 79: 170-4.
52. Gírer JX, Hirsch AT, Cooke JP, Dzau VJ, Creager MA. L-Arginine augments endothelium-dependent vasodilation in cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1990; 67: 1301-8.
53. Minor RL, Myers PR, Guerra R, Bates JN, Harrison DG. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 86: 2109-16.
54. Clozel M, Kuhn H, Hefti F. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and of hydralazine on endothelial function in hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 16: 532-40.
55. Campbell GR, Campbell JH. Recent advances in molecular pathology: smooth muscle phenotypic changes in arterial wall homeostasis: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol* 1985; 42: 139-62.
56. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* 1986; 314: 448-50.
57. Roux SP, Clozel J., Kuhn H. Cilazapril inhibits wall thickening of vein bypass graft in the rat. *Hypertension* 1991; 18 (supl II): 43-6.
58. Hanson SR, Powell JS, Dodson T, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition with cilazapril on intimal hyperplasia in injured arteries and vascular grafts in the baboon. *Hypertension* 1991; 18 (supl II): 70-6.
59. Nawroth PP, Handley D, Stern DM. The multiple levels of endothelial cell coagulation factor interactions. *Clin Haematol* 1986; 15: 293-322.

60. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987; 79: 319-26.
61. Sánchez RA, Traballi CA, Marco EJ, Cianculi T, Glannonne CA, Ramírez AJ. Longterm evaluation of cilazapril in severe hypertension. Assessment of left ventricular and renal function. *Am J Med* 1989; 87 (6B): 56-60S.
62. Marmor A, Green T, Krakuer J, Szucs T, Schneeweiss A. A single dose of cilazapril improves diastolic function in hypertensive patients. *Am J Med* 1989; 87 (6B): 61-3S.
63. Schneeweiss A, Rosenthal J, Marmor A. Comparative evaluation of the acute and chronic effects of cilazapril and hydrochlorotiazide on diastolic function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 535-9.
64. Lorell BH, Weinberg EO, Ngoy S, Apstein CS. Angiotensin II directly impairs diastolic function in pressure overload hypertrophy. *Circulation* 1990; 82 (suppl III): 111-2.
65. Linz W, Schölkens BA, Ganten D. Convertin enzyme inhibition specifically prevents the development and induces the regression of cardiac hypertrophy in rats. *Clin Exp Hypertens [A]* 1989; A11: 1325-50.
66. Owen NE, Villereal ML. Lys-Bradykinin stimulates Na⁺ influx and DNA synthesis in cultured human fibroblasts. *Cell* 1983; 32: 979-85.
67. Nakamura Y, Nakamura K, Matsukura TR, Nakamura K. Vascular angiotensin-converting enzyme activity in spontaneously hypertensive rats and its inhibition with cilazapril. *J Hypertens* 1988; 6: 605-10.
68. Zimmerman, BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1984; 2: 581-92.
69. Zusman RM. Effects of converting enzyme inhibitors on the renin angiotensin aldosterone, bradykinin, and arachidonic acid-prostaglandin systems: correlation of chemical structure and biological activity. *Am J Kidney Dis* 1987; 10 (suppl 1): 13-23.
70. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 339-47.

Even in our skeptical technology-driven era, universities are monuments to the hope that through education and deeper understanding we can create better lives for ourselves and our children. In this respect they are, like the great Gothic cathedrals, symbols of the aspirations of an age. Those of us who work in these national treasures have a responsibility to understand the requirements of a changing environment and to act so as to keep universities alive and well.... Whether universities adapt successfully to the present environment will, in my view, depend on whether individual faculty members correctly read the needs of the era and take personal responsibility for the success of the institutions. I can think of nothing more important or rewarding than to help preserve our research universities for the next generations, so that they may continue to represent the highest aspirations of the American people.

Aun en nuestra escéptica era, orientada hacia la tecnología, las universidades son monumentos a la esperanza de que con la educación y un mejor entendimiento podamos crear una vida mejor para nosotros y para nuestros hijos. En este sentido, las universidades, al igual que las grandes catedrales góticas, son símbolos de las aspiraciones de una época. Los que trabajamos en estos tesoros nacionales tenemos la responsabilidad de comprender los requerimientos de los tiempos nuevos y de actuar para mantener las universidades vivas y con actualizado funcionamiento.....Que las universidades se adapten con éxito a los tiempos dependerá, en mi opinión, de que los miembros de cada facultad sepan interpretar las necesidades de la época y tomen una responsabilidad personal en el éxito de sus instituciones. No me puedo imaginar nada más importante ni gratificante que ayudar a preservar nuestras universidades para las generaciones futuras, para que continúen representando las mayores aspiraciones del pueblo americano.

William H. Danforth

Universities are our responsibility (Editorial). *Science* 1995; 269: 1651