

Apoptosis en la cardiopatía hipertensiva

Javier Díez, María Antonia Fortuño y Susana Ravassa

Unidad de Fisiopatología Vascular. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Han sido numerosas las hipótesis consideradas para explicar los mecanismos fundamentales que participan en el desarrollo de la disfunción sistólica y de la insuficiencia cardíaca en animales y en humanos con hipertensión arterial. Además de la disfunción contráctil de los cardiomiocitos y de la fibrosis perivascular e intersticial, la pérdida de cardiomiocitos se considera actualmente como uno de los factores determinantes de la transición desde la hipertrofia ventricular izquierda compensadora al fallo cardíaco. Como sugieren diversas evidencias experimentales, un proceso exagerado de apoptosis puede causar una disminución en el número de cardiomiocitos en el ventrículo izquierdo. Recientemente se han identificado algunos factores intrínsecos y extrínsecos al cardiomiocito que pueden inducir su apoptosis. Es obvio que esclarecer las posibles interacciones entre dichos factores puede ser importante para prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatía hipertensiva.

Palabras clave: Apoptosis. Hipertensión arterial. Cardiomiocitos.

APOPTOSIS IN HYPERTENSIVE HEART DISEASE

Numerous hypothesis have been considered to explain the fundamental mechanism(s) for the development of systolic dysfunction and heart failure in animals and humans with arterial hypertension. Besides contractile disturbances of cardiomyocytes and interstitial and perivascular fibrosis, cardiomyocyte loss is now being considered as one of the determinant factors of the maladaptive processes implicated in the transition from compensated to decompensated left ventricular hypertrophy. Much experimental evidence suggests that exaggerated apoptosis may account for the loss of cardiomyocytes in the hypertensive left ventricle. Furthermore, some factors intrinsic and extrinsic to the cardiomyocyte have emerged recently as potential candidates to trigger apoptosis. The elucidation of the possible interactions between these factors may be of major interest to prevent the progression to heart failure in patients with hypertensive heart disease.

Key words: Apoptosis. Arterial hypertension. Cardiomyocytes.

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52 [Supl 3]: 18-24)

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial altera la estructura y compromete la función del músculo cardíaco. Además de afectar directamente al miocardio por aumento de la carga hemodinámica, la hipertensión también es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis en las principales arterias coronarias, comprometiendo la perfusión cardíaca y facilitando el desarrollo de isquemia miocárdica e infarto. Todo ello explica que una gran mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca tengan antecedentes de hipertensión¹.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la hipertensión afecta al miocardio de dos maneras distintas².

Tanto en modelos animales como en humanos, se ha comprobado que la sobrecarga de presión provoca una respuesta de compensación por la cual la hipertrofia ventricular izquierda concéntrica normaliza el estrés sistólico de la pared y se preserva la función contráctil. Este período de adaptación, que puede durar de meses a años en humanos, es seguido inexorablemente por una transición patológica que conduce al fallo cardíaco. Esta transición se caracteriza por una progresiva disfunción contráctil, y se relaciona principalmente con alteraciones en la estructura de la pared miocárdica que incluyen la disminución en el número de cardiomiocitos a causa tanto de necrosis como de apoptosis³, cambios en la composición del sarcómero y en el citoesqueleto de los cardiomiocitos⁴ y alteraciones en el metabolismo de la matriz extracelular que conducen a un aumento del componente fibroso⁵.

El propósito de este artículo es analizar aquellas evidencias que sugieren un posible papel de la apoptosis como causa de la disminución en el número de cardiomiocitos en la cardiopatía hipertensiva.

Correspondencia: Dr. J. Díez.
Unidad de Fisiopatología Vascular. Facultad de Medicina. Ed. CIFA.
Irunlarrea, s/n. 31008 Pamplona.

ASPECTOS GENERALES

Descripción básica de la apoptosis

La apoptosis es un mecanismo fisiológico de muerte celular que regula la arquitectura y la masa celular en muchos tejidos. Se trata de un proceso energéticamente costoso en el que la célula sufre unas modificaciones bioquímicas y morfológicas que culminan en su desaparición⁶. Son signos característicos de apoptosis el arrugamiento celular, la condensación de la cromatina en la superficie interna del núcleo, la fragmentación intranucleosomal del ADN y la liberación de cuerpos apoptóticos que son fagocitados por células vecinas. Este tipo de muerte celular debe diferenciarse de la necrosis, ya que ésta es un proceso no fisiológico de muerte celular con unas características morfológicas y bioquímicas bien distintas de la apoptosis.

La apoptosis también se denomina muerte celular programada porque en su regulación están implicados numerosos genes: aquellos que suprimen la apoptosis, genes que actúan facilitando la apoptosis y genes intermedios responsables de la ejecución del proceso apoptótico⁶. Las células que se encuentran en el estadio final de la apoptosis son captadas por células fagocíticas adyacentes. Además, se ha demostrado recientemente que aquellos macrófagos que han ingerido células apoptóticas inhiben la producción de citocinas proinflamatorias evitando, por tanto, la inflamación⁷.

Demostrar la presencia de apoptosis puede ser difícil, ya que se trata de un proceso rápido, y las células apoptóticas desaparecen al cabo de varias horas. Por otra parte, la distinción entre apoptosis y necrosis puede no ser clara⁸, por ejemplo, en aquellas enfermedades cardíacas en las que ambos fenómenos se encuentran presentes al mismo tiempo⁹. Por tanto, actualmente es necesario utilizar una combinación de distintas técnicas para confirmar la existencia de apoptosis: detección histoquímica de fragmentación internucleosomal, marcaje del ADN para confirmar bioquímicamente su fragmentación y definición estructural de las alteraciones de la cromatina.

La apoptosis en la hipertensión

El contenido celular de numerosos órganos se regula por dos procesos opuestos y a la vez complementarios: la apoptosis y la mitosis. Es bien sabido que los órganos diana de la hipertensión sufren alteraciones estructurales que incluyen la hipertrofia y la hiperplasia. Por ello, no es sorprendente encontrar valores exagerados de apoptosis en el corazón, el riñón y el cerebro de ratas espontáneamente hipertensas (SHR)¹⁰ y en el corazón de ratas con hipertensión renal¹¹. Es decir, parece que la hipertensión puede constituir un proceso en el que el aumento en el crecimiento y en la muerte celular contribuye al remodelado de los órganos diana¹².

TABLA 1

Situaciones en las que se ha descrito anormalmente aumentada la apoptosis de los cardiomiocitos

Observaciones experimentales
Envejecimiento
Isquemia/reperfusión
Infarto agudo de miocardio
Embolización coronaria
Hipertrofia por sobrecarga hemodinámica aguda
Marcapasos ventricular
Transfección in vivo del gen de la sintasa del óxido nítrico
Transfección in vitro del gen <i>p53</i>
Observaciones en humanos
Morfogénesis posnatal
Infarto agudo de miocardio
Cardiopatía isquémica
Miocardiopatía dilatada
Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
Rechazo del trasplante

Es interesante señalar que algunos fármacos antihipertensivos modifican la apoptosis durante la regresión vascular en la rata SHR¹³. Por tanto, la modulación farmacológica de la apoptosis se ha propuesto como un tratamiento potencial contra el remodelado vascular, y en última instancia, contra el daño inducido en los órganos diana en el contexto de la hipertensión¹⁴.

APOPTOSIS Y DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE CARDIOMIOCITOS EN LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

Clásicamente se ha aceptado que los cardiomiocitos adultos, al no ser capaces de dividirse, tendrían resistencia a la apoptosis. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la apoptosis se da en los cardiomiocitos, en diversas condiciones (tabla 1) y que en varias situaciones la proliferación y la apoptosis se presentan simultáneamente en este tipo celular (tabla 1)³.

Datos clínicos y experimentales

En un estudio reciente, Olivetti et al¹⁵ analizaron la estructura del corazón de un grupo de pacientes hipertensos de mediana edad, sin historia clínica de disfunción o insuficiencia cardíaca, y sin evidencias anatómicas de aterosclerosis coronaria o infarto de miocardio, fallecidos por causas ajenas a la hipertensión arterial. Al comparar la pared miocárdica de estos pacientes con la de un grupo de individuos normotensos observaron que la hipertensión se acompañaba de una disminución en el número de cardiomiocitos, de un aumento del tamaño de los cardiomiocitos y de múltiples focos de fibrosis; además, se comprobó que dichos cambios estructurales se presentaban en ambos ventrículos aunque la afectación del izquierdo era superior a la del derecho.

La rata SHR es un modelo genético de hipertensión que sufre una repercusión cardíaca temprana consistente en una hipertrofia adaptativa, seguida de una alteración estructural patológica que conduce al fallo cardíaco^{16,17}. En la rata SHR la transición desde la hipertrofia compensadora al fallo cardíaco conlleva numerosos cambios funcionales y estructurales tanto en los cardiomiocitos como en la matriz extracelular.

Recientemente se ha demostrado un aumento de la apoptosis en el ventrículo izquierdo hipertrofiado de las ratas SHR de distintas edades comparadas con las ratas control normotensas Wistar-Kyoto (WKY)^{10,18,19}. También se ha observado un incremento de la apoptosis cardíaca en ratas SHR con fallo cardíaco al compararlas con ratas SHR sin fallo cardíaco. Por tanto, la apoptosis puede ser un mecanismo implicado en la disminución del número de cardiomiocitos que se da en este modelo experimental, durante la transición desde un estado de hipertrofia compensadora estable a la insuficiencia cardíaca.

Hipótesis

Los recientes datos experimentales refieren un aumento de la apoptosis de los cardiomiocitos durante la hipertensión genética experimental. Sin embargo, ya que el diagnóstico se basa todavía en estudios histológicos y no se suele realizar una biopsia cardíaca en los pacientes hipertensos, la apoptosis cardíaca todavía no se ha identificado en estos pacientes.

Por otra parte, aunque los efectos cardíacos de la presión arterial elevada en las ratas SHR se consideran similares en muchos aspectos a los efectos de la hipertensión en humanos²⁰, la transición a la insuficiencia cardíaca en este modelo de roedor puede no implicar necesariamente la misma fisiopatología observada en el corazón de otros mamíferos.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, podría esgrimirse la hipótesis de que la pérdida de cardiomiocitos observada en el ventrículo izquierdo hipertrofiado de pacientes con hipertensión arterial puede ser causada por una exagerada estimulación de la apoptosis en los cardiomiocitos. Un proceso continuado de apoptosis en los cardiomiocitos podría causar un deterioro progresivo en la función cardíaca, que culminaría en insuficiencia cardíaca terminal. Esta posibilidad se apoya en recientes estudios que comunican una pérdida de cardiomiocitos a causa de la apoptosis en pacientes con fallo cardíaco de diversas etiologías^{21,22}.

Relevancia fisiopatológica

Cuantificación de la apoptosis en los cardiomiocitos

Desde el punto de vista de la apoptosis, puede haber una explicación coherente para asociar la disminución

de cardiomiocitos observada en estudios experimentales y la progresiva descompensación gradual en la función cardíaca de las ratas SHR con aparición de insuficiencia en un rango de edad de 18 a 24 meses^{23,24}.

Olivetti et al¹⁵ describieron que la disminución en el número de cardiomiocitos en el ventrículo izquierdo de pacientes hipertensos alcanzaba un 30%, pero éste no parecía ser un valor crítico para el desarrollo de disfunción e insuficiencia ventricular grave. En la actualidad no se conoce la magnitud de la pérdida por muerte celular requerida para deprimir la función cardíaca en el corazón humano hipertrofiado.

Hipertrofia y apoptosis de los cardiomiocitos

Se ha propuesto que la inducción de apoptosis en un corazón crónicamente sobrecargado puede venir determinada por factores como el estiramiento mecánico y la angiotensina II, ambos causantes de hipertrofia en los cardiomiocitos. En este contexto, Bing propone que la apoptosis de los cardiomiocitos podría desarrollarse después de la desaparición de otras señales intracelulares que normalmente suprimen el desarrollo del programa apoptótico en estas células, y que al desaparecer, permiten que dichos factores hipertrofiantes provoquen la apoptosis²⁵.

Esta posibilidad se ve reforzada por la observación de que la intensidad de la apoptosis en los cardiomiocitos se asocia con el tiempo de exposición a la hipertensión, y no con el grado de elevación de la presión arterial en ratas SHR estudiadas a distintas edades¹⁸.

Apoptosis de los cardiomiocitos y fibrosis intersticial

Recientemente se han observado alteraciones de la trama de colágeno en el miocardio que contribuyen a generar una disfunción ventricular de origen hipertensivo⁵. Además, en la rata SHR se ha comprobado que el depósito de fibras de colágeno en el espacio intersticial deprime la función ventricular²⁴. La pregunta que surge es si este tipo de alteración intersticial ocurre a través de la activación de los fibroblastos por vía de los factores mecánicos y/o humorales, o si se requiere la muerte celular para estimular el crecimiento del compartimiento no miocitario cardíaco. Existe una asociación entre la fibrosis y la pérdida celular en el ventrículo izquierdo hipertenso como señalan Olivetti et al¹⁵. Además, Anversa et al²⁶ han propuesto que la muerte de cardiomiocitos individuales puede ser más común de lo que se cree, y que este fenómeno podría estimular procesos de cicatrización contribuyendo así a la expansión del intersticio.

Esta propuesta es corroborada por la colocalización de la expresión del gen que codifica el colágeno $\alpha 1$ tipo I con los focos de degeneración de los cardiomiocitos, encontrada en corazones de ratas SHR con insuficiencia cardíaca²⁷. Estos hallazgos sugieren que en el

TABLA 2

Posibles mecanismos implicados en la apoptosis de los cardiomiocitos en la hipertensión arterial

Estimulación por factores proapoptóticos
Sobrecarga hemodinámica
Isquemia
Angiotensina II
p53
Bax
Pérdida de eficacia de los factores de supervivencia
IGF-1 (<i>insulin-like growth factor-1</i>)
Cardiotrofina
Bcl-2
WAF-1
Otras anomalías que facilitan la respuesta apoptótica
Estrés oxidativo (?)
Acumulación excesiva de calcio (?)
Defectos mitocondriales (?)
Alteraciones de las caspasas (?)

corazón de la rata SHR la disminución de cardiomiocitos se asocia con la producción de colágeno tipo I y la consiguiente formación local de una cicatriz fibrosa, durante la transición de la hipertrofia compensadora al fallo cardíaco.

POSIBLES CAUSAS DE LA APOPTOSIS DE LOS CARDIOMIOCITOS EN LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

En el origen de la apoptosis cardíaca pueden estar implicados dos tipos de factores: por un lado, es posible que en el miocardio hipertrofiado se produzca una descompensación entre los factores inductores e inhibidores de la apoptosis en favor de los primeros (tabla 2); por otra parte, es posible que la apoptosis refleje anomalías intrínsecas en aquellos genes que determinan la resistencia o susceptibilidad del cardiomiocito a dichos factores (tabla 2).

Factores del miocardio que actúan sobre el cardiomiocito

Sobrecarga mecánica

Existen datos en la bibliografía que sugieren que el estrés mecánico podría tener un efecto inductor de apoptosis en el cardiomiocito. Por un lado, se ha observado que en el modelo experimental de sobrecarga hemodinámica secundaria al pinzamiento de la aorta de la rata se induce apoptosis en los cardiomiocitos²⁸. Además, el estiramiento de cardiomiocitos cultivados, semejando in vitro el estrés diastólico, provoca un incremento de la apoptosis cardiomiocitaria²⁹. Por tanto, es posible que en condiciones de presión arterial elevada y sobrecarga del corazón, las fuerzas físicas

induzcan la apoptosis de los cardiomiocitos. De esta forma, podría explicarse la elevada incidencia de apoptosis en el ventrículo izquierdo hipertrofiado de las ratas SHR con hipertensión arterial^{10,18,19}.

Isquemia

Existen observaciones realizadas in vitro que demuestran que cuando los cardiomiocitos son sometidos a hipoxia entran en apoptosis. En algunos casos este fenómeno se ha asociado con la sobreexpresión del receptor Fas, un mediador de la apoptosis³⁰, y en otros casos se ha asociado con la sobreexpresión de la proteína proapoptótica p53³¹.

Los pacientes hipertensos^{32,33} y las ratas SHR^{34,35} presentan alteraciones estructurales y funcionales que probablemente afectan a la oxigenación del miocardio ventricular izquierdo hipertrofiado. Se requieren más estudios para establecer si la hipoxia puede llegar a ser un factor que contribuya a la apoptosis de los cardiomiocitos en la hipertensión.

Angiotensina II

Observaciones realizadas in vitro han demostrado que la interacción de la angiotensina II con sus receptores AT₁ induce apoptosis en cardiomiocitos de rata neonata y adulta^{36,37}.

Los cardiomiocitos poseen varios componentes moleculares del sistema renina-angiotensina y son capaces de sintetizar y liberar angiotensina II³⁸. El estiramiento del cardiomiocito in vitro provoca la secreción autocrina de angiotensina II³⁸ e incrementa la expresión de los receptores AT₁³⁹. De esta forma, se podría especular que esta asociación entre el estiramiento celular y la angiotensina II pueda ser un componente determinante de la apoptosis de los cardiomiocitos in vitro²⁹ (fig. 1).

Estudios recientes sugieren que en el ventrículo de ratas SHR adultas la apoptosis puede asociarse con una exagerada actividad de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA)¹⁸ (fig. 2). Además, se ha demostrado que el tratamiento crónico con inhibidores de la ECA (IECA) impide la apoptosis de los cardiomiocitos en ratas SHR adultas¹⁸ (fig. 2) y viejas¹⁹. Cabe añadir que el bloqueo crónico de los receptores AT₁ con losartán previene la apoptosis en el ventrículo izquierdo de las ratas SHR independientemente de su efecto hemodinámico⁴⁰. Estas observaciones concuerdan con la posibilidad de que en este modelo de hipertensión genética el sistema renina-angiotensina pueda mediar la apoptosis de los cardiomiocitos.

IGF-1 (insulin-like growth factor-1)

El factor de crecimiento IGF-1 está considerado como un factor de supervivencia, protector frente a la apoptosis en varios tipos celulares. Por ejemplo, se ha observa-

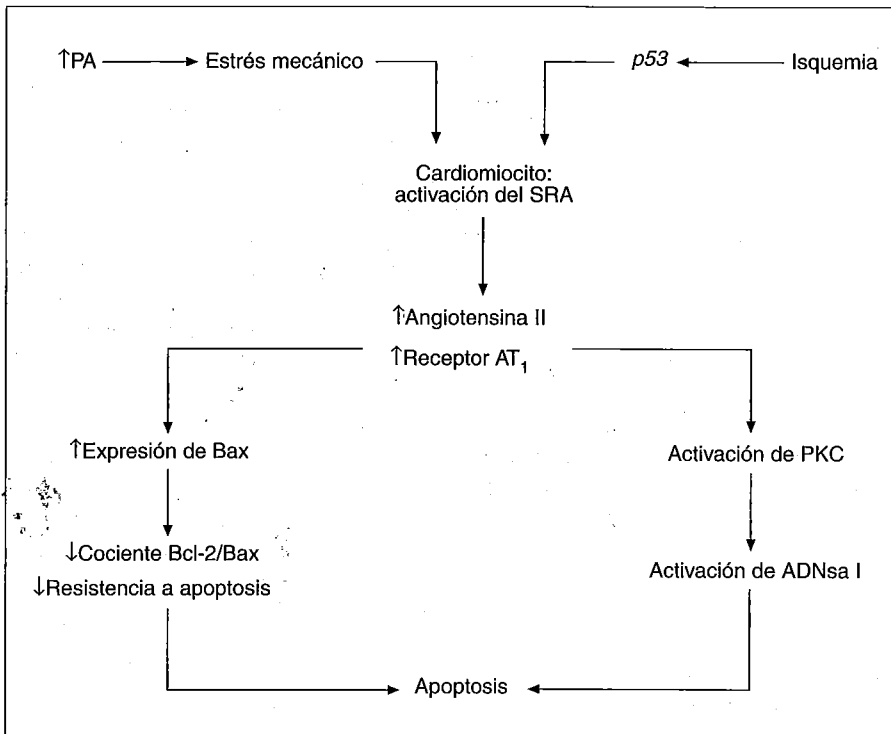


Fig. 1. Esquema representativo de la implicación potencial de la angiotensina II en la apoptosis de los cardiomiocitos en condiciones de sobrecarga hemodinámica y/o isquemia miocárdica. PA: presión arterial; SRA: sistema renina-angiotensina.

do in vitro que atenúa la apoptosis de los cardiomiocitos causada por la isquemia seguida de reperfusión⁴¹.

Se desconocen los mecanismos mediante los cuales el IGF-1 protege de la apoptosis, habiéndose descrito que la interacción del factor con su receptor estimula la síntesis de algunas moléculas inhibitoras de la apoptosis pertenecientes a la familia de oncoproteínas Bcl-2⁴².

La expresión del IGF-1 está incrementada en el miocardio hipertrofiado de animales con sobrecarga de presión⁴³ y de las ratas SHR⁴⁴. Por tanto, podría esgrimirse la hipótesis de que una resistencia a las acciones citoprotectoras del IGF-1 podría estar implicada en el desarrollo de la apoptosis cardiomiocitaria en estos modelos.

Factores genéticos que actúan en el propio cardiomiocito

p53

La proteína codificada por el gen p53 afecta a la resistencia de las células para contrarrestar el estímulo apoptótico, aumentando su sensibilidad a múltiples señales de muerte celular⁴⁵. La proteína p53 induce apoptosis regulando la expresión de la familia de oncoproteínas Bcl-2: estimula la expresión de aquellas que inducen apoptosis y disminuye la expresión de aquellas que la inhiben⁴⁶.

También se ha descrito que, en condiciones de sobreexpresión por transfección génica, la proteína p53 activa el sistema renina-angiotensina de los cardiomiocitos a la vez que induce su apoptosis (fig. 1)⁴⁷.

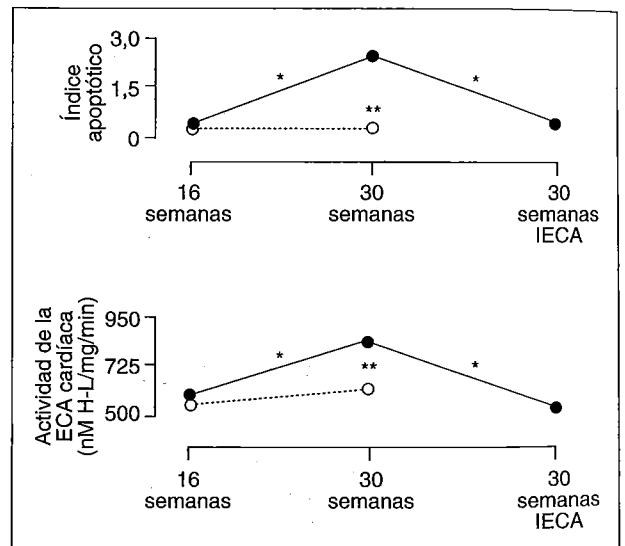


Fig. 2. Representación en el tiempo de los cambios en la apoptosis de los cardiomiocitos y en la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en el ventrículo de las ratas normotensas Wistar-Kyoto (WKY) (círculos blancos) y de las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) (círculos negros); IECA: inhibidor de la ECA; *p < 0,05 cuando se comparan las ratas SHR de 30 semanas con las ratas SHR de 16 semanas y con las ratas SHR de 30 semanas tratadas con un IECA; **p < 0,05 cuando se comparan las ratas SHR de 30 semanas con las ratas WKY de 30 semanas. (Adaptada de Díez et al¹⁸.)

En la hipertrofia cardíaca no se observa un aumento en la expresión de la proteína p53⁴⁸. Además, no se ha detectado una mayor expresión de la proteína p53 en

cardiomiocitos sometidos a estrés *in vitro*²⁹. Por tanto, es posible que la apoptosis del cardiomiocito inducida por p53 se desarrolle sólo cuando las células son expuestas simultáneamente a estrés mecánico y a hipoxia.

Bcl-2

La familia de protooncogenes *Bcl-2* desempeña un papel fundamental en la regulación de la apoptosis⁴⁹. Los miembros de la familia *Bcl-2* se dividen en dos categorías funcionales: estimuladores de la apoptosis (p. ej., Bax) e inhibidores de la apoptosis (p. ej., Bcl-2). La abundancia relativa de proteínas proapoptóticas respecto de las antiapoptóticas determina la susceptibilidad a la muerte celular. De esta forma, se ha propuesto que después de un estímulo apoptótico, la viabilidad celular depende de la proporción de moléculas de Bcl-2 respecto de moléculas de Bax⁵⁰. Por ejemplo, en los cardiomiocitos de rata, la apoptosis se desarrolla cuando el cociente Bcl-2/Bax disminuye tras la transfección con el gen *p53*⁴⁷.

Recientemente se ha demostrado que en el ventrículo izquierdo de ratas adultas SHR existía una mayor expresión de la proteína Bax asociada a una mayor apoptosis de los cardiomiocitos⁴⁰. Además, el cociente Bcl-2/Bax estaba anormalmente disminuido en estas ratas, lo que sugiere que los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo de las ratas SHR son altamente susceptibles a sufrir apoptosis. Es interesante señalar que la sobreexpresión de la proteína Bax se normalizaba en las ratas SHR tratadas crónicamente con losartán. Por tanto, existe la posibilidad de que, en estas ratas, la angiotensina II facilite la apoptosis de los cardiomiocitos estimulando la proteína proapoptótica Bax (fig. 1).

CONCLUSIÓN

Como se ha demostrado recientemente, los cardiomiocitos no mueren exclusivamente por necrosis; de hecho, se ha comprobado que numerosas situaciones patológicas cardíacas se asocian con un aumento de la apoptosis en este tipo celular. Por ejemplo, en ratas SHR, especialmente en aquellas que desarrollan insuficiencia cardíaca, se observa una mayor incidencia de la apoptosis. Queda por demostrar si la importante disminución en el número de cardiomiocitos descrita en humanos con cardiopatía hipertensiva puede estar causada por un incremento de la apoptosis de los mismos. Además, todavía se tiene que investigar si en el miocardio hipertensivo la muerte por apoptosis se induce también en otras poblaciones celulares (p. ej., fibroblastos intersticiales y células vasculares).

En diversas miocardiopatías se ha observado que la pérdida de cardiomiocitos es un factor crítico en el inicio y desarrollo posterior de la disfunción ventricular. La disminución en el número de cardiomiocitos deprime la capacidad funcional del miocardio, aumentando

el estrés de los cardiomiocitos restantes para mantener la contractilidad. Esta situación facilita la transición desde la hipertrofia cardíaca compensadora a la hipertrofia patológica y, por último, a la insuficiencia cardíaca. No está claro si el depósito exagerado de colágeno en el miocardio hipertensivo es causa o consecuencia de la pérdida celular por apoptosis en la pared ventricular. En cualquier caso, esta acumulación de colágeno también afecta negativamente al comportamiento contráctil del miocardio.

Es necesario esclarecer las interacciones existentes entre los factores inductores e inhibidores de la apoptosis cardíaca para entender cómo se regula genéticamente la respuesta de los cardiomiocitos a dichos factores. Esta interacción adquiere particular relevancia cuando se consideran los mecanismos sutiles por los cuales un estímulo dado (p. ej., sobrecarga hemodinámica o angiotensina II) puede inducir tanto hipertrofia como apoptosis en los cardiomiocitos.

Para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas es necesario reconocer la existencia de una serie de factores que estimulan la apoptosis de los cardiomiocitos y que algunos fármacos antihipertensivos pueden regular dichos factores. Desde este punto de vista, se abre una nueva vía para la terapia con los IECA, y los antagonistas de los receptores AT₁ que inhiben la apoptosis cardíaca experimental y que tienen clínicamente un claro beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-957.
2. Levy D, Larson MG, Varsan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1.557-1.562.
3. Anversa P, Olivetti G, Leri A, Liu Y, Kajstura J. Myocyte death and ventricular remodeling. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 169-176.
4. Wagoner LE, Walsh RA. The cellular pathophysiology of progression to heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 237-244.
5. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997; 96: 4.065-4.082.
6. Robb MacLellan W, Schneider Michael D. Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 1997; 81: 137-144.
7. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- β , PGE₂, and PAF. *J Clin Invest* 1998; 101: 890-898.
8. Majno G, Joris Y. Apoptosis, oncosis, and necrosis: an overview of cell death. *J Cell Biol* 1995; 267: 1.449-1.455.
9. Bromine HJ, Holtz J. Apoptosis in the heart: when and why? *Mol Cell Biochem* 1996; 163: 261-275.
10. Hamet P, Richard L, Dam TV, Teiger E, Orlov SN, Gaboury L et al. Apoptosis in target organs in hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 642-648.

11. Li P, Zhang X, Capasso JM, Meggs LG, Sonnenblick EH, Anversa P. Myocyte loss and left ventricular failure characterize the long term effects of coronary artery narrowing or renal hypertension in rats. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1.066-1.075.
12. Hamet P. Proliferation and apoptosis in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 1-7.
13. De Blois D, Tea BS, Dam TV, Tremblay J, Hamet P. Smooth muscle apoptosis during vascular regression in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29 (parte 2): 340-349.
14. Hamet P, Moreau P, Dam TV, Orlov S, Tea BS, De Blois D et al. The time window of apoptosis: a new component in the therapeutic strategy for cardiovascular remodeling. *J Hypertens* 1996; 14 (Suppl 5): 65-70.
15. Olivetti G, Melissari M, Balbi T, Quaini F, Cigola E, Sonnenblick EH et al. Myocyte cellular hypertrophy is responsible for ventricular remodelling in the hypertrophied heart of middle aged individuals in the absence of cardiac failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1.199-1.208.
16. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fishbein MC, Frohlich DE. Cardiac hypertensive rat. *Am J Physiol* 1979; 237: H461-H468.
17. Mirsky Y, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. The contractile state as a major determinant in the evolution of left ventricular dysfunction in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* 1983; 53: 767-778.
18. Díez J, Panizo A, Hernández M, Vega F, Sola I, Fortuño MA et al. Cardiomyocyte apoptosis and cardiac angiotensin-converting enzyme in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 1.029-1.034.
19. Li Z, Bing OHL, Long X, Robinson DG, Lakatta EG. Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 1997; 272: H2.313-H2.319.
20. Trippodo NC, Frohlich ED. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension: man and rat. *Circ Res* 1981; 48: 309-319.
21. Narula J, Haider N, Virmani R, Disalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.182-1.189.
22. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.131-1.141.
23. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, Sen S, Robinson KG, Bing OHL. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation* 1995; 91: 161-170.
24. Bing OHL, Brooks WW, Robinson KG, Slawsky MT, Hayes JA, Litwin SE et al. The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 383-396.
25. Bing OHL. Hypothesis: apoptosis may be a mechanism for the transition to heart failure with chronic pressure overload. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 943-948.
26. Anversa P, Kajstura J, Olivetti P. Myocyte death in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 245-251.
27. Bing OHL, Ngo HQ, Humphries DE, Robinson KG, Lucey EC, Carver W et al. Localization of $\alpha_1(I)$ collagen mRNA in myocardium from the spontaneously hypertensive rat during the transition from compensated hypertrophy to failure. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2.335-2.344.
28. Teiger E, Dam TV, Richard L, Wisniewsky C, Tea BS, Gaboury L et al. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J Clin Invest* 1996; 97: 2.891-2.897.
29. Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS, Sonnenblick EH et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest* 1995; 96: 2.247-2.259.
30. Tanaka M, Ito H, Adachi S, Akimoto H, Nishikawa T, Kasajima T et al. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1994; 75: 426-433.
31. Long X, Boluy O, Hipolito ML, Lundbergh MS, Zheng JS, O'Neill L et al. p53 and the hypoxia-induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1997; 99: 2.635-2.643.
32. Kozáková M, Palombo C, Pratali L, Pittella G, Galetta F, L'Abbate A. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Hypertension* 1997; 29: 551-559.
33. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993-1.003.
34. Susic D, Nunez E, Hosoya K, Frohlich ED. Coronary hemodynamics in aging spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. *J Hypertens* 1998; 16: 231-237.
35. Amann K, Gharehbaghi H, Stephan S, Mall G. Hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells of small intramyocardial arteries in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 25: 124-131.
36. Cigola E, Kajstura J, Li B, Meggs LG, Anversa P. Angiotensin II activates programmed myocyte cell death in vitro. *Exp Cell Res* 1997; 231: 363-371.
37. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 859-870.
38. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced cardiac hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts: critical role of AT₁ receptor subtype. *Circ Res* 1993; 73: 413-423.
39. Kijima K, Matsubara H, Murusawa S, Maruyama K, Mori Y, Okubo N et al. Mechanical stretch induces enhanced expression of angiotensin II receptor subtypes in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1996; 79: 887-897.
40. Fortuño MA, Ravassa S, Etayo JC, Díez J. Overexpression of Bax protein and enhanced apoptosis in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats. Effects of AT₁ blockade with losartan. *Hypertension* 1998; 32: 280-286.
41. Buerke M, Murohara T, Skurk C, Nuss C, Tomaselli K, Lefer AM. Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8.031-8.035.
42. Parrizas M, Le Roith D. Insulin-like growth factor-I inhibition of apoptosis is associated with increased expression of the bcl-xL gene product. *Endocrinology* 1997; 138: 1.355-1.358.
43. Donohue TJ, Dworkin LD, Lango MN, Flegner K, Lango RP, Benstein JA et al. Induction of myocardial insulin-like growth factor-I gene expression in left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 89: 799-809.
44. Engelman GL, Boehm KD, Haskell JF, Khairallah PA, Ilan J. Insulin-like growth factors and neonatal cardiomyocyte development: ventricular gene expression and membrane receptor variations in normotensive and hypertensive rats. *Mol Cell Endocrinol* 1989; 63: 1-4.
45. Miyashita T, Reed JC. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell* 1995; 80: 293-299.
46. Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M, Wang HG, Lin HK, Lieberman DA et al. Tumor suppressor p53 as a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene* 1994; 9: 1.799-1.805.
47. Pierzchalski P, Reiss K, Cheng W, Cirielli C, Kajstura J, Nitahara JA et al. p53 induces myocyte apoptosis via activation of the renin-angiotensin system. *Exp Cell Res* 1997; 234: 57-65.
48. Kim KK, Soonpaa MH, Daud AI, Koh GI, Kim JS, Field LJ. Tumor suppressor gene expression during normal and pathologic myocardial growth. *J Biol Chem* 1994; 269: 22.607-22.613.
49. McDonnell TJ, Beham A, Sarkiss M, Andersen MM, Lo P. Importance of the Bcl-2 family in cell death regulation. *Experientia* 1996; 52: 1.008-1.017.
50. Oltvai ZN, Korsmeyer SJ. Checkpoints of dueling dimers foil death wishes. *Cell* 1994; 79: 189-192.