



6054-672. EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON EL METABOLITO DEL LOSARTAN, EXP3179, EJERCE UN EFECTO ANTI-FIBRÓTICO EN EL MODELO DE HIPERTENSIÓN EXPERIMENTAL INDUCIDO POR L-NAME

Gorka San José Eneriz, José Luis Miguel Carrasco, Begoña López Salazar, María Ujué Moreno Zulategui, Susana Ravassa Albéniz, Javier Díez Martínez, Guillermo Zalba Goñi y Ana Fortuño Gil del Centro de Investigación Médica Aplicada, Pamplona (Navarra).

Resumen

La fibrosis cardiaca es una complicación importante asociada al desarrollo de la hipertensión arterial (HTA). El losartán es un antagonista de los receptores tipo 1 (AT1) de la angiotensina II con efectos antihipertensivos y antifibróticos. El efecto protector del losartán en la HTA podría ser la suma de las acciones antihipertensivas del metabolito final y antagonista del receptor AT1, EXP3174, y de las propiedades pleiotrópicas asociadas al metabolito intermedio EXP3179, independientes del bloqueo del receptor AT1. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos del metabolito intermedio EXP3179 sobre la fibrosis cardiaca en un modelo de HTA inducido por la administración crónica del L-NAME en ratas Wistar de 10 semanas de edad. El estudio se prolongó durante 10 semanas e incluía 6 grupos de ratas; tres grupos de ratas tratadas con vehículo, EXP3179 (5 mg/kg/día), o EXP3174 (5 mg/kg/día) y tres grupos de ratas con HTA inducida mediante la administración de L-NAME (30 mg/kg/día) tratadas, además, con vehículo o con las mismas dosis de EXP3179 o EXP3174. La fibrosis cardiaca se evaluó determinando la fracción de volumen de colágeno (FVC), el grado de entrecruzamiento del mismo y la expresión de enzimas implicadas en el metabolismo del colágeno. La administración crónica de L-NAME provocó en los animales HTA y fibrosis cardiaca, comparando con el grupo control. El tratamiento de las ratas hipertensas con EXP3179, si bien tuvo un efecto antihipertensivo parcial, redujo totalmente los valores de FVC en el ventrículo izquierdo de las ratas, inhibiendo el aumento de la expresión del pro-colágeno tipo I, del grado de entrecruzamiento del colágeno y de la enzima implicada en el mismo, la lisil oxidasa (LOX), sin afectar a la expresión del sistema de la proteinasa carboxiterminal del procolágeno tipo I (PCP) y de su potenciador (PCPE). Por el contrario, el tratamiento con EXP3174 normalizó la HTA, pero no ejerció ningún efecto sobre la fibrosis histológica ni la expresión de las proteínas profibróticas mencionadas. En resumen, los efectos beneficiosos del losartán sobre la fibrosis cardiaca en el modelo experimental de hipertensión arterial inducido con L-NAME, podrían ser debidos a un mecanismo independiente de los receptores AT1 que implica la inhibición de la LOX, y por lo tanto del grado de entrecruzamiento del colágeno, a través de las acciones de su metabolito intermedio, EXP3179.