

# Fármacos antihipertensivos y aterogénesis

C.F. Rueda-Clausen, A.P. Couto, D. Sanz-Rosa, N. de las Heras, E. Cediél, M. Miana, V. Cachofeiro y V. Lahera

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

---

La reducción de la presión arterial (PA) mediante el tratamiento antihipertensivo reduce la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipertensión, así como en pacientes no hipertensos con diversos factores de riesgo cardiovascular. La reducción de las cifras de PA parece ser el principal mecanismo por el que este tipo de fármacos ejercen sus efectos beneficiosos, ya que a través de diversos mecanismos disminuyen el desarrollo, la progresión y las complicaciones de la aterosclerosis, base fisiopatológica de la enfermedad vascular y de los accidentes vasculares. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que diversas familias de fármacos antihipertensivos, principalmente los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, algunos antagonistas del calcio, ciertos bloqueadores beta y alfa-antagonistas, tienen efectos antiateroscleróticos y antitrombóticos que son independientes de la reducción de la PA. Los efectos sobre los factores endoteliales, el estrés oxidativo, el proceso inflamatorio vascular y el equilibrio fibrinolítico son algunos de los principales mecanismos antiateroscleróticos de los mencionados fármacos antihipertensivos.

---

## ANTIHYPERTENSIVE AGENTS AND ATHEROGENESIS

Blood pressure reduction using antihypertensive agents reduces cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension, as well as

in non-hypertensive patients with several cardiovascular risk factors. Lowering of blood pressure seems to be the main mechanism through which these drugs exert their beneficial effects, since, through several mechanisms, they reduce the development, progression and complications of atherosclerosis, the underlying physiopathological basis of vascular disease and stroke. Numerous studies have shown that several families of antihypertensive drugs, mainly angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor antagonists, some calcium antagonists, certain beta-blockers, and alpha-antagonists, have anti-atherosclerotic and antithrombotic effects that are independent of blood pressure reduction. The effects on endothelial factors, oxidative stress, the process of vascular inflammation, and fibrinolytic balance are some of the main anti-atherosclerotic mechanisms of the above-mentioned antihypertensive agents.

---

## Introducción

El enfoque terapéutico de la enfermedad aterosclerótica exige una visión integral del paciente, ya que la presencia de múltiples factores de riesgo es la regla general. Por tanto, el conocimiento de los efectos de los fármacos en los diferentes factores de riesgo es un aspecto principal en el momento de decidir una intervención terapéutica. Numerosos estudios han demostrado que la reducción de la presión arterial (PA) mediante el tratamiento con fármacos antihipertensivos disminuye la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipertensión<sup>1</sup>. Durante años se ha considerado que la reducción de las cifras tensionales era el principal mecanismo por el que estos fármacos ejercen sus efectos beneficiosos. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que los fármacos antihipertensivos también reducen la morbimortalidad car-

---

Correspondencia: Dr. V. Lahera.  
Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense.  
Avda. Complutense, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: vlahera@med.ucm.es

diovascular en pacientes no hipertensos con diversos factores de riesgo cardiovascular<sup>2</sup>.

¿Cuál es la clave para justificar este efecto? ¿Es el efecto hemodinámico la justificación de los efectos beneficiosos de los fármacos antihipertensivos en pacientes no hipertensos?

En primer lugar, si consideramos que la hipertensión modifica la expresión génica y el patrón de liberación de numerosos factores endoteliales que afectan a la función vascular (pre-pro-endotelina, AMP, NAD[P]H oxidasa, xantina-oxidasa, moléculas de adhesión como ICAM-1, MCP-1, PAI-1, COX-1, COX-2, factores de crecimiento como PDGF, TGF $\beta$ , factores de transcripción como NF $\kappa$ B, etc.) no es extraño que la reducción de la PA tenga efectos beneficiosos en el desarrollo de la placa de aterosclerosis y la enfermedad vascular. Sin embargo, hay que destacar que muchos fármacos antihipertensivos tienen efectos vasculares independientes de su acción reductora de la PA. El desarrollo reciente de las técnicas de investigación adecuadas ha permitido desentrañar algunos mecanismos fundamentales por los que algunos fármacos antihipertensivos presentan acciones antiateroscleróticas y antitrombóticas. Además, el reciente desarrollo de amplios ensayos clínicos y el seguimiento de cohortes durante períodos prolongados han permitido identificar «nuevas» acciones de los fármacos antihipertensivos. Esto, a su vez, ha producido una frecuente reorientación en el uso de estos fármacos hacia un nuevo abordaje terapéutico de la enfermedad aterosclerótica y su progresión. A continuación se revisarán los efectos antiateroscleróticos de diversos fármacos antihipertensivos.

### Fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina

La angiotensina II (A-II), el principal efector del sistema renina-angiotensina (SRA), ejerce numerosas acciones, fundamentalmente a través de los receptores tipo 1 (AT<sub>1</sub>), que afectan de una manera directa o indirecta a la homeostasis cardiovascular y participan en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal, entre otras. Asimismo, numerosos estudios han puesto de manifiesto el importante papel de la A-II en el desarrollo y las complicaciones de la aterosclerosis, al promover la aparición de disfunción endotelial, inflamación y alteraciones de la fibrinólisis<sup>3</sup>. Por ello, es lógico considerar que el bloqueo de las acciones de la A-II puede tener efectos beneficiosos en la progresión de la enfermedad aterosclerótica. Actualmente se utilizan en la práctica clínica 2 tipos diferentes de

fármacos que bloquean las acciones del SRA y actúan en diferentes localizaciones: los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), cuya acción principal es debida a un doble mecanismo, la inhibición de la conversión de A-I a A-II y la inhibición de la degradación de bradicinina, y los antagonistas de los receptores de A-II, que bloquean la unión de la A-II a los receptores principales, los AT<sub>1</sub>.

### Efecto sobre la función endotelial y el estrés oxidativo

Uno de los primeros estudios clínicos que demostró el efecto beneficioso del bloqueo de la A-II sobre la función endotelial fue el estudio TREND, en el que se observó que el tratamiento con quinapril mejoraba la disfunción endotelial en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria<sup>4</sup>. En este sentido, el tratamiento con el IECA no sólo reducía la vasoconstricción paradójica producida por la acetilcolina, sino que la respuesta a la acetilcolina se normalizaba en un porcentaje representativo de los pacientes. Posteriormente, diversos estudios han demostrado resultados similares con IECA en pacientes con diferentes factores de riesgo cardiovascular. Una situación similar se ha observado también en estudios experimentales.

Los antagonistas de los receptores tipo II de angiotensina (ARA-II) también han mostrado un efecto similar sobre la disfunción endotelial. En un estudio reciente, nuestro grupo demostró que el tratamiento con valsartán en conejos ateroscleróticos mejoraba la relajación dependiente de endotelio. Además, el tratamiento con valsartán también reduce la constricción dependiente de endotelio mediada por endotelina 1 y tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)<sup>5</sup>. Es importante destacar que este efecto beneficioso sobre la función endotelial no se asocia con cambios en las cifras tensionales ni con modificaciones en las concentraciones de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que sugiere que estos fármacos tienen un efecto directo en los mecanismos implicados en las alteraciones de la función endotelial producida por la dislipemia.

De manera similar, se ha observado que la administración durante 2 años de un antagonista de los receptores AT<sub>1</sub> revierte la disfunción endotelial en arterias coronarias de pacientes con aterosclerosis<sup>6</sup>. El mecanismo que subyace a la mejora de la función endotelial producida por los ARA-II puede ser consecuencia de un aumento de la disponibilidad vascular de óxido nítrico (NO) por un incremento en su síntesis<sup>7</sup>. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con ARA-II incre-

menta la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en diversas situaciones experimentales de riesgo cardiovascular. Además, se ha propuesto que el aumento de NO producido por los ARA-II podría implicar la activación de los receptores  $AT_2$ , que se activarían cuando los receptores  $AT_1$  están bloqueados.

La mejora de la disfunción endotelial observada también puede ser debida a una disminución de aniones superóxido, que neutralizan el NO y dan lugar a la formación de peroxinitrito. La A-II, a través de la activación de los receptores  $AT_1$ , incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno, en concreto la de aniones superóxido, mediante la estimulación de la actividad y la expresión de enzimas como la NADP(H)-oxidasa, que es una de las principales enzimas causantes el aumento de especies reactivas de oxígeno en la pared vascular<sup>8</sup>. En conejos dislipémicos se ha observado que la administración de ARA-II normaliza la producción de especies reactivas de oxígeno y mejora la función endotelial<sup>9</sup> mediante un aumento de la disponibilidad de NO al reducir su degradación por los radicales libres<sup>10</sup>.

#### *Efecto sobre la inflamación y la estabilidad de la placa aterosclerótica*

Estudios como el SAVE, el SOLVD y, más recientemente, el HOPE, han demostrado una reducción de episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria tratados con IECA. En relación con los ARA-II se han obtenido resultados comparables en diversos tipos de pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (LIFE y VALUE). Estos efectos beneficiosos pueden estar en parte relacionados con la estabilización de la placa de aterosclerosis. Uno de los posibles mecanismos por el cual los fármacos que modulan el SRA estabilizan la placa sería su acción sobre la activación y expresión del factor de transcripción NF $\kappa$ B, que desempeña un papel principal en el proceso inflamatorio que subyace a la inestabilidad de la placa de aterosclerosis<sup>11</sup>.

Diversos estudios han demostrado que tanto los IECA como los ARA-II disminuyen la activación del NF $\kappa$ B en células de músculo liso, como en los monocitos<sup>11</sup>. De hecho, en un modelo de aterosclerosis acelerada en conejos se ha observado que el tratamiento con un ARA-II reduce la activación del NF $\kappa$ B, la expresión de la MCP-1 y la infiltración de macrófagos en la lesión. Estos datos indican que el bloqueo de las acciones de la A-II, tanto con los IECA como con los ARA-II, puede ser una vía eficaz para disminuir las complicaciones aterotrom-

bóticas y, por tanto, la incidencia de episodios cardiovasculares.

#### *Efecto sobre la progresión de la lesión aterosclerótica*

En la actualidad se considera que tanto los IECA como los ARA-II son eficaces en la reducción del engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida, considerado como un buen índice de la progresión aterosclerótica, no sólo en pacientes hipertensos, sino también en pacientes con enfermedad vascular<sup>12,13</sup>. Esta reducción en el tamaño se produce como consecuencia de una disminución de todos sus componentes, es decir, un menor contenido en células espumosas, células musculares, contenido lipídico y matriz extracelular. En algunos estudios, este efecto se asociaba con una reducción moderada de la PA, lo que sugeriría que esta mejora podría estar mediada, al menos en parte, por un menor estrés hemodinámico sobre la pared vascular<sup>13</sup>. Sin embargo, diversos estudios han observado que estos fármacos pueden reducir el tamaño de la lesión aterosclerótica sin modificar los valores de PA y de colesterol<sup>14</sup>.

#### *Efecto sobre la agregación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis*

Numerosos estudios experimentales indican que el bloqueo del SRA tiene efectos beneficiosos sobre la agregación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis. En plaquetas humanas aisladas, los ARA-II reducen la liberación de TXA<sub>2</sub> y de calcio inducida por la trombina<sup>15</sup>. Asimismo, se ha demostrado que los IECA y los ARA-II reducen la activación plaquetaria *in vitro* a través del bloqueo del receptor de TXA<sub>2</sub> y su vía de señalización, y reducen la agregación plaquetaria producida por ADP y trombina<sup>15</sup>. En relación con el sistema de coagulación, también se ha demostrado que el bloqueo del SRA tiene un efecto beneficioso. El tratamiento durante 6 meses con un ARA-II en pacientes hipertensos se asoció con una disminución de los niveles plasmáticos de trombomodulina, factor XII, fibrinógeno y factor tisular<sup>16</sup>. El efecto beneficioso sobre el balance fibrinolítico se evidencia claramente en estudios experimentales. En este sentido, en conejos alimentados con una dieta enriquecida con un 1% de colesterol hemos observado que la administración de un ARA-II fue capaz de prevenir el aumento de la actividad del inhibidor del activador de plasminógeno tisular (PAI-1) como la disminución de la actividad del activador de plasminógeno tisular (t-PA) producida por la hipercolesterolemia. Este efecto se asociaba con una mejora de la función endotelial y con una reducción de la lesión

aterosclerótica<sup>17</sup>, lo que sugiere que el efecto beneficioso de estos fármacos sobre la fibrinólisis parece estar relacionado con la mejora concomitante de la función endotelial y la reducción de la progresión aterosclerótica<sup>16</sup>. De manera similar, en pacientes hipertensos y con insuficiencia cardíaca, la administración de un ARA-II redujo los valores de PAI-1 e incrementó los de t-PA, mejorando de esta manera el alterado balance fibrinolítico<sup>18</sup>.

### **Antagonistas de los canales de calcio**

El calcio desempeña un papel fundamental en la contracción del miocardio y del músculo liso vascular y, por tanto, en el mantenimiento de la función cardíaca, el tono vasomotor y la presión arterial. Como consecuencia, el bloqueo de los canales de calcio tipo L representa una aproximación terapéutica de elección para reducir las cifras tensionales. La reconocida eficacia de este grupo de fármacos antihipertensivos es por sí misma una importante medida protectora contra el desarrollo aterosclerótico mediante una disminución del estrés hemodinámico sobre la pared vascular. Sin embargo, la actividad antiaterogénica de los antagonistas del calcio va más allá de la causada por la disminución de la PA, ya que se han observado efectos antiateroscleróticos incluso con dosis menores de las requeridas para producir cambios en los valores de PA<sup>19</sup>. El calcio participa de manera importante en el desarrollo de la placa ateromatosa y en su progresión hacia estadios calcificados, y no hay que olvidar que ejerce un papel principal en el aumento del tono vascular coronario característico de los síndromes coronarios agudos<sup>20</sup>. La actividad antiaterosclerótica de los antagonistas del calcio afecta a diversos procesos fisiopatológicos implicados en el desarrollo aterotrombótico, como la disfunción endotelial, la adhesión de monocitos, la proliferación y migración de células de músculo liso, la formación de matriz extracelular y la agregación plaquetaria<sup>21</sup>. Recientemente, se ha puesto de manifiesto el potencial terapéutico de la combinación de estatinas y antagonistas del calcio, ya que actuarían de manera sumatoria e incluso sinérgica sobre el proceso aterosclerótico mediante mecanismos complementarios.

### *Efectos sobre el metabolismo lipídico*

Los antagonistas del calcio tienen un efecto beneficioso sobre la absorción y el metabolismo lipídico que resulta en una discreta reducción de los índices de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en sujetos con antecedentes de aterosclerosis. Este efecto parece deberse a un cierto efecto inhibitor

de la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa y a una estimulación de la expresión de los receptores para LDL<sup>22</sup>. También se ha atribuido a los antagonistas del calcio la capacidad de actuar como reductores de la captación subendotelial de lípidos<sup>23</sup> y su peroxidación<sup>24</sup>, así como de incrementar la actividad hidrolasa de los ésteres de colesterol<sup>25</sup> y, en consecuencia, modificar de manera favorable su metabolismo<sup>26</sup>. Por ello, aunque de manera moderada, las acciones de los antagonistas del calcio sobre el metabolismo de los lípidos constituyen un primer mecanismo antiaterogénico de estos fármacos.

### *Efectos sobre la función endotelial*

Diversos estudios han demostrado que los antagonistas del calcio mejoran la relajación dependiente de endotelio en pacientes con hipertensión. Este efecto podría estar relacionado con la reducción de la PA y la consiguiente reducción de las fuerzas de cizallamiento hemodinámicas sobre las células endoteliales. También se ha descrito que algunos antagonistas del calcio mejoran, de manera aguda, la disfunción endotelial asociada a hiperlipemia posprandial, por lo que no parece un efecto dependiente de mecanismos exclusivamente relacionados con la disminución de la PA<sup>27</sup>. En estudios recientes, nuestro grupo ha demostrado que el tratamiento con amlodipino en conejos ateroscleróticos mejora la relajación dependiente de endotelio, lo que indicaría un incremento de la disponibilidad de NO en el endotelio. Sin embargo, este efecto no está relacionado con el bloqueo de la entrada de calcio a la célula endotelial, ya que el calcio es un cofactor necesario para actividad de la eNOS y, por tanto, este bloqueo tendería a reducir la producción de NO. Hay que destacar, además, que en varios de los estudios disponibles no se han encontrado canales tipo L en las células endoteliales, por lo que se puede descartar un bloqueo de la entrada de calcio en las células endoteliales. El efecto beneficioso sobre la relajación dependiente de endotelio de los antagonistas del calcio puede ser debido a una estimulación de la síntesis de NO, hecho que han demostrado principalmente diversas dihidropiridinas. Mason et al<sup>28</sup> han sugerido que dicho efecto está mediado en gran medida por un aumento de bradicinina, e incluso se ha propuesto que podría estar también relacionado con la activación del receptor AT<sub>2</sub> de la A-II<sup>29</sup>. Sin embargo, la mejora de la relajación dependiente del endotelio producida por los antagonistas del calcio parece deberse principalmente a sus efectos antioxidantes, ya que disminuyen la producción de especies reactivas de oxígeno y aumentan la actividad

de las enzimas antioxidantes, como la glutatión-peroxidasa<sup>30</sup>.

#### *Efectos sobre la proliferación y migración celular*

Las células musculares lisas de la pared vascular expresan un gran número de canales de calcio dependientes de voltaje que participan activamente no sólo en la regulación del tono vasomotor, sino también en la iniciación y progresión del ciclo celular<sup>31</sup>. Por ello, no es extraño que las diferentes clases de antagonistas del calcio puedan inhibir la proliferación de las células musculares lisas vasculares<sup>32</sup>. Se ha demostrado *in vitro* que diversas di-hidropiridinas inhiben la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares en respuesta a factores de crecimiento, como PDGF, FGF, IGF-1<sup>33</sup>. Los mecanismos implicados en el efecto antiproliferativo de los antagonistas del calcio podrían deberse a la inhibición de la vía de señalización de las MAPK y una disminución de la expresión de genes reguladores del crecimiento, como *c-myc*, *c-jun* y *c-fos*<sup>34</sup>.

Recientemente se ha observado que los antagonistas del calcio tienen capacidad para inhibir las metaloproteinasas de matriz que participan de manera activa en la proliferación de las células musculares lisas y en el remodelado de la pared vascular<sup>35</sup>. Este efecto podría estar mediado por la regulación de la transcripción del inhibidor tisular de las metaloproteinasas<sup>31</sup>.

#### *Efectos sobre la agregación plaquetaria*

Diversos estudios han demostrado que los antagonistas del calcio tienen cierta capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por TXA<sub>2</sub>, por la activación de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  y serotoninérgicos<sup>36</sup>. Además, otro mecanismo por el que estos fármacos pueden interferir con la agregación plaquetaria está relacionado con un incremento de la actividad de la NOS en las plaquetas, y el consiguiente aumento de NO y del GMPc<sup>36</sup>. Otros estudios sugieren que un aumento de la PGI<sub>2</sub> podría también contribuir a la acción antiagregante de los antagonistas de los canales del calcio.

### **Bloqueadores beta**

Desde su introducción en 1960, los bloqueadores han desempeñado un papel fundamental en el tratamiento de la hipertensión arterial, la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca<sup>37</sup>. Con la aparición de los bloqueadores beta de segunda y tercera generación, reconocidos por su menor asociación con eventos adversos y una mayor selectividad por los receptores tipo 1, se dio cabida a nuevas aplica-

ciones y un uso más amplio de estos medicamentos en el manejo terapéutico de la hipertensión arterial. Como en otros casos, fue cuestión de tiempo el que se observaran los potenciales efectos antiateroscleróticos de estos medicamentos, que no se podían explicar exclusivamente sobre la base de sus efectos antihipertensivos. La justificación del efecto antiaterosclerótico de estos fármacos se basa en la demostración del importante papel del sistema nervioso autónomo en el desarrollo y la progresión de la enfermedad aterotrombótica<sup>38</sup>.

#### *Efectos sobre el perfil lipídico y la glucemia*

Tradicionalmente se ha relacionado el uso de los bloqueadores beta con alteraciones del perfil lipídico, ya que numerosos estudios clínicos relacionaron el uso de estos fármacos con un incremento en las concentraciones de colesterol total y una disminución del colesterol unido a HDL (cHDL)<sup>39</sup> y, por tanto, se consideraban fármacos antihipertensivos con un cierto potencial aterogénico. Sin embargo, posteriores ensayos clínicos con bloqueadores beta de segunda y, sobre todo, de tercera generación, como el carvedilol y el nebivolol, han demostrado que el uso sistemático y continuo de estos fármacos no produce efectos indeseables sobre el perfil lipídico, e incluso se ha podido observar una mejoría de las concentraciones de cHDL<sup>40</sup>. Estos efectos parecen deberse a una disminución de la actividad de la HMG-CoA reductasa y a un aumento de la actividad del receptor de LDL<sup>41</sup>. Asimismo, la administración de bloqueadores beta de primera y segunda generación en sujetos diabéticos se asociaba con un incremento de las concentraciones basales de glucosa y de hemoglobina glucosilada, y a una reducción de la sensibilidad a la insulina<sup>42</sup>. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que la asociación de inhibidores del SRA y bloqueadores beta de tercera generación, como carvedilol, se relaciona con una mejoría de la resistencia a la insulina, la glucemia basal y la microalbuminuria en pacientes diabéticos e hipertensos<sup>43</sup>.

#### *Efectos sobre la progresión de la lesión*

La demostración de que el uso en rangos terapéuticos de bloqueadores beta tiene un excelente efecto antihipertensivo<sup>44</sup> sin que se incrementen la resistencia vascular periférica, el gasto cardíaco<sup>45</sup>, la perfusión mesentérica o la perfusión distal de miembros con algún grado de enfermedad arterial periférica<sup>46</sup>, produjo un especial interés por su utilización en pacientes con enfermedad aterosclerótica multiorgánica. Diversos estudios en animales demostraron que ciertos bloqueadores beta tienen efectos beneficiosos en la deposición lipídica en

grandes arterias y la progresión de la lesión aterosclerótica. Algunos bloqueadores beta de segunda generación (metoprolol) y los de tercera han demostrado su capacidad para disminuir la progresión de la placa aterosclerótica y, en consecuencia, la presentación de eventos cardiovasculares en sujetos con enfermedad aterosclerótica<sup>47</sup>. Actualmente, 2 estudios a largo plazo han demostrado este efecto mediante la utilización de ultrasonidos. El estudio BCAPS (Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study) demostró efectos favorables de los bloqueadores beta en etapas tempranas del desarrollo aterosclerótico en pacientes con enfermedad carotídea asintomática<sup>48</sup>. Recientemente se ha puesto de manifiesto que, en pacientes hipercolesterolémicos tratados con estatinas, el uso concomitante de bloqueadores beta podría tener efectos adicionales sobre la progresión de la lesión, al actuar sobre diferentes mecanismos implicados en su desarrollo<sup>49</sup>.

#### *Efectos sobre la función endotelial y el estrés oxidativo*

Aunque en diversos modelos experimentales se ha demostrado que el uso de bloqueadores beta incrementa la producción de prostaciclina<sup>50</sup>, el principal mecanismo por el que los bloqueadores beta de tercera generación mejoran la función endotelial es su efecto antioxidante<sup>51</sup>. El carvedilol presenta efectos no sólo de bloqueo beta selectivo, sino también como alfa-1-antagonista y antioxidante. El propio fármaco y algunos de sus metabolitos disminuyen las ERO y, por tanto, pueden aumentar de esta manera la disponibilidad de NO y mejorar la disfunción endotelial<sup>52</sup>. Diversos estudios han demostrado que el carvedilol previene la peroxidación lipídica y la depleción de antioxidantes endógenos, como la vitamina E y el glutatión<sup>53</sup>. Otro bloqueador beta de tercera generación, como el nebivolol, mejora la función endotelial mediante la estimulación de la producción de NO y, con ello, ejerce efectos beneficiosos en todos los mecanismos implicados en el desarrollo aterosclerótico<sup>54</sup>. Los bloqueadores beta de tercera generación también inhiben la liberación de endotelina-1, otro mecanismo que podría contribuir a la mejora de la función endotelial<sup>55</sup>.

#### *Efectos sobre la proliferación de las células musculares lisas vasculares*

Se ha demostrado que los bloqueadores beta de tercera generación, pero no los anteriores, son capaces de inhibir la proliferación de las células musculares lisas vasculares interfiriendo con proteínas

reguladoras del ciclo celular. El mecanismo parece ser dependiente de un aumento de la disponibilidad de NO, en el caso de nebivolol debido a la estimulación de éste y en el caso de carvedilol por un efecto antioxidante<sup>56</sup>.

#### *Efectos sobre el proceso inflamatorio vascular*

Los bloqueadores beta de tercera generación interfieren con el proceso inflamatorio vascular asociado al desarrollo aterosclerótico. Esto es principalmente debido a su acción antioxidante y al aumento de la disponibilidad de NO. Esta acción antioxidante de carvedilol inhibe tanto las acciones citotóxicas de los radicales de oxígeno como la activación de factores de transcripción y los genes asociados con el proceso inflamatorio. En este sentido, se ha observado que carvedilol reduce la adhesión de polimorfonucleares a las células endoteliales a través de la disminución de la expresión de moléculas de adhesión, como la VCAM-1 y la E-selectina<sup>57</sup>. También reduce la activación del NFκB, que es una vía fundamental en el proceso inflamatorio<sup>58</sup>. Además, afecta de manera selectiva a la producción de citocinas por los macrófagos, inhibe la producción de interferón-gamma, estimula la de interleucina 12 y no afecta de manera evidente al factor de necrosis tumoral y a la interleucina 10<sup>59</sup>.

#### *Efectos sobre la actividad plaquetaria*

Los bloqueadores beta han demostrado inhibir la producción de TXA<sub>2</sub> y la agregación plaquetaria<sup>60</sup>. Los efectos antiplaquetarios del carvedilol y el nebivolol han demostrado ser dependientes de su capacidad de aumentar la disponibilidad de NO así como de su interacción con los fosfolípidos, canales iónicos y enzimas, más que de su efecto bloqueador de receptores alfa y betaadrenérgicos<sup>60</sup>.

#### **Alfaantagonistas**

Desde hace años se conoce el potencial efecto antiaterosclerótico de los antagonistas de los receptores α-adrenérgicos<sup>61</sup>. La mayoría de los estudios en este sentido se ha llevado a cabo con doxazosina y son pocos los que se han realizado con otros antagonistas α-adrenérgicos. Uno de los primeros estudios experimentales demostró que el tratamiento con doxazosina en gerbos era capaz de reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol total, LDL y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), sin afectar a las de HDL y triglicéridos. Estos efectos se asociaron con una disminución de la infiltración aórtica de macrófagos y de las células espumosas. De hecho, parece ser que este fármaco tiene

efectos en la migración de monocitos, ya que en estudios *in vitro* se ha demostrado que doxazosina puede inhibir la migración de monocitos humanos inducida por MCP-1<sup>62</sup>. Todo ello hace pensar en un efecto de prevención del desarrollo aterosclerótico. Así, en conejos alimentados con una dieta rica en colesterol y aceite de cacahuete, el tratamiento con doxazosina disminuye la acumulación vascular de colesterol y la formación de colágeno<sup>63</sup>. En otro estudio experimental se observó que el tratamiento con doxazosina disminuía el engrosamiento intimal y, por tanto, el estrechamiento de la luz vascular, por lo que se propuso que este fármaco podría tener un efecto en la prevención de la progresión aterosclerótica.

Además de la mejora del perfil lipídico, diversos mecanismos podrían estar implicados en la prevención de la progresión antiaterosclerótica producida por doxazosina, entre los que cabe mencionar una disminución de los valores de PA y la consecuente reducción del estrés hemodinámico sobre la pared vascular. Sin embargo, éste no parece el principal mecanismo antiaterosclerótico, ya que en pacientes hipertensos con enfermedad vascular periférica se ha observado que el tratamiento con doxazosina redujo, después de un seguimiento de 3 años, el grosor íntima-media de la arteria carótida y de la femoral con una reducción mínima de la PA<sup>64</sup>. Una situación similar se ha observado en un estudio realizado en pacientes con hipertensión leve o controlados con otro tratamiento antihipertensivo, en los que la administración de una dosis baja de doxazosina, de 1 mg/día, que no modifica la PA no sólo mejoró la rigidez aórtica sino también la función endotelial valorada por pletismografía. Todos estos efectos beneficiosos se acompañaron de un aumento de los valores de nitratos, lo que sugiere un aumento de la disponibilidad de NO<sup>65</sup>. También se ha observado una mejora similar de la función endotelial en pacientes hipertensos con resistencia a la insulina tan sólo después de 12 semanas de tratamiento con doxazosina, aunque la dosis administrada del fármaco fue superior y se alcanzaron hasta 16 mg/día con objeto de conseguir un buen control tensional<sup>66</sup>.

Diversos estudios han sugerido un efecto antioxidante de la doxazosina, ya que el tratamiento con este fármaco redujo los niveles de LDL oxidadas en pacientes hipertensos después de 2 meses de tratamiento. Asimismo, se ha observado que en ratas con una deficiencia en antioxidantes inducida por una dieta pobre en selenio y vitamina E, la administración de doxazosina normaliza la relajación a un donador de NO. Este efecto antioxidante podría

estar mediado por algunos metabolitos de doxazosina; en concreto, el 6 y el 7 hidroxidoxazosina pueden inhibir, de manera similar a la vitamina C, la oxidación de las LDL *in vitro*. Por tanto, estos datos sugieren que el aumento en la disponibilidad de NO observada con la administración de este alfa-1-antagonista puede deberse a su menor degradación por los aniones superóxido, aunque no se puede descartar totalmente una posible acción de este tipo de fármacos en la síntesis de NO.

## Bibliografía

- Gold JA, Rahko PS. ACE inhibitors *versus* angiotensin II receptor blockers in acute myocardial infarction and heart failure. *WMJ*. 2004;103:71-2.
- Mahmud A, Feely J. Effect of angiotensin II receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *Am J Hypertens*. 2002;15:1092-5.
- Agrawal V, Manohar G, Kasliwal RR. Angiotensin II receptor blockers: current perspective. *J Assoc Physicians India*. 2003;51:706-13.
- Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation*. 1996;94:258-65.
- Oubiña MP, De las Heras N, Cediel E, Sanz-Rosa D, Aragoncillo P, Diaz C, et al. Synergistic effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibition on inflammatory markers in atherosclerotic rabbits. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:655-62.
- Prasad A, Halcox JP, Wacławski MA, Quyyumi AA. Angiotensin type 1 receptor antagonism reverses abnormal coronary vasomotion in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1089-95.
- Maeso R, Rodrigo E, Muñoz-García R, Navarro-Cid J, Ruilope LM, Cachofeiro V, et al. Factors involved in the effects of losartan on endothelial dysfunction induced by aging in SHR. *Kidney Int Suppl*. 1998;54:S30-5.
- Cediel E, Sanz-Rosa D, Oubiña MP, De las Heras N, González Pacheco FR, et al. Effect of AT1 receptor blockade on hepatic redox status in SHR: possible relevance for endothelial function? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285: R674-81.
- Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, Macharzina R, Brasen JH, Skatchkov M, et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation*. 1999;99:2027-33.
- Münzel T, Just H, Harrison DG. The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system. *Vascular endothelium: physiology, pathology and therapeutic options*. Stuttgart: Born GVR, Schwartz CJ, editors; 1997;205-20.
- Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egidio J. Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10:321-9.
- Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, et al. SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001;103:919-25.
- Hope S, Brecher P, Chobanian AV. Comparison of the effects of AT1 receptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition on atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 1999;12:28-34.
- De las Heras N, Aragoncillo P, Maeso R, Vázquez-Pérez S, Navarro-Cid J, De Gasparo M, et al. AT1 receptor antagonism reduces endothelial dysfunction and intimal thickening in atherosclerotic rabbits. *Hypertension*. 1999;34:969-75.

15. Arakawa K. Pressure, platelets, and plaque: the central role of angiotensin II in cardiovascular pathology. *Am J Cardiol.* 2001;87:C1-2.
16. Schieffer B, Bunte C, Witte J, Hoepfer K, Boger RH, Schwedhelm E, et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:362-8.
17. De Las Heras N, Cedié E, Oubina MP, Aragoncillo P, Sanz-Rosa D, Lahera V, et al. Comparison between the effects of mixed dyslipidaemia and hypercholesterolaemia on endothelial function, atherosclerotic lesions and fibrinolysis in rabbits. *Clin Sci (Lond).* 2003;104:357-65.
18. Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishikawa N, Nishio M, et al. AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides benefits at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *Hypertension.* 2004;43:686-91.
19. Waters D, Lesperance J. Calcium channel blockers and coronary atherosclerosis: from the rabbit to the real world. *Am Heart J.* 1994;128:1309-16.
20. Theroux P, Taeymans Y, Waters DD. Calcium antagonists. Clinical use in the treatment of angina. *Drugs.* 1983;25:178-95.
21. Pepine CJ. The role of calcium antagonists in ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 1995;16:H19-24.
22. Block LH, Matthys H, Emmons LR, Perruchoud A, Erne P, Roth M. Ca(2+)-channel blockers modulate expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and low density lipoprotein receptor genes stimulated by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:9041-5.
23. Stein O, Leitersdorf E, Stein Y. Verapamil enhances receptor-mediated endocytosis of low density lipoproteins by aortic cells in culture. *Arteriosclerosis.* 1985;5:35-44.
24. Mak IT, Boehme P, Weglicki WB. Antioxidant effects of calcium channel blockers against free radical injury in endothelial cells. Correlation of protection with preservation of glutathione levels. *Circ Res.* 1992;70:1099-103.
25. Etingin OR, Hajjar DP. Calcium channel blockers enhance cholesteryl ester hydrolysis and decrease total cholesterol accumulation in human aortic tissue. *Circ Res.* 1990;1:185-90.
26. Daugherty A, Rateri DL, Schonfeld G, Sobel BE. Inhibition of cholesteryl ester deposition in macrophages by calcium entry blockers: an effect dissociable from calcium entry blockade. *Br J Pharmacol.* 1987;91:113-8.
27. Becker RH, Linz W, Wiemer G, Nordlander M. Low-dose felodipine treatment attenuates endothelial dysfunction in rabbits fed an atherogenic diet. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18:S36-41.
28. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:2155-63.
29. Zhang X-P, Mital S, Hintze TH. Angiotensin AT<sub>2</sub> and AT<sub>4</sub> receptor blockade prevents amlodipine and its R<sup>+</sup> enantiomer stimulated endothelial nitric oxide production. *Circulation.* 2001;104:II33.
30. Berkels R, Egink G, Marsen TA, Bartels H, Roesen R, Klaus W. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. *Hypertension.* 2001;37:240-5.
31. Berridge MJ. Calcium signalling and cell proliferation. *Bioessays.* 1995;17:491.
32. Jackson CL, Schwartz SM. Pharmacology of smooth muscle cell replication. *Hypertension.* 1992;20:713-36.
33. McMurray HF, Chahwala SB. Amlodipine exerts a potent antimigrational effect on aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20:S54-6.
34. Ko Y, Totzke G, Graack GH, Heidgen FJ, Meyer zu Brickwedde MK, Dusing R, et al. Action of dihydropyridine calcium antagonists on early growth response gene expression and cell growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 1993;11:1171-8.
35. Alam R, Kataoka S, Alam S, Yatsu F. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation by the calcium antagonist clentiazem: role of protein kinase C. *Atherosclerosis.* 1996;126:207-19.
36. Chou TC, Li CY, Yen MH, Ding YA. Antiplatelet effect of amlodipine: a possible mechanism through a nitric oxide-mediated process. *Biochem Pharmacol.* 1999;58:1657-63.
37. Hugenholtz PG, Michels R, Serruys PW, Simoons ML. Treatment of unstable angina with emphasis on calcium antagonists. *G Ital Cardiol.* 1984;14:917-26.
38. Kaplan JR, Pettersson K, Manuck SB, Olsson G. Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation.* 1991;6 Suppl VI:23-32.
39. Khamar MB, Bhatt N PK. Serum lipid profile and timolol gel. *J Indian Med Assoc.* 2004;100:620-1.
40. Donetti E, Soma MR, Barberi L, Paoletti R, Fumagalli R, Roma P, et al. Dual effects of the antioxidant agents probucol and carvedilol on proliferative and fatty lesions in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis.* 1998;141:45-51.
41. Yoshida H, Suzukawa M, Ishikawa T, et al. Effects of beta-blockers on HMG CoA reductase and LDL receptor activity in cultured human skin fibroblasts. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1996;10:67-74.
42. Holzgreve H, Nakov R, Beck K, Janka HU. Antihypertensive therapy with verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glycemic control. *Am J Hypertens.* 2003;16:381-6.
43. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al, and GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2227-36.
44. Meyer-Sabellek W, Schulte K-L, Distler A, Gotzen R. Circadian antihypertensive profile of carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10:119-23.
45. Lund-Johansen P, Omvik P. The role of multiple action agents in hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38:89-95.
46. Novo S, Pinto A, Galati D, Giannola A, Forte G, Strano A. Effects of chronic administration of selective betablockers on peripheral circulation of the lower limbs in patients with essential hypertension. *Int Angiol.* 1985;4:229-34.
47. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin Slow Progression of Carotid Intima-Media Thickness Main Results From the b-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation.* 2001;103:1721-6.
48. Wikstrand J, Berglund G, Hedblad B, Hulthe J. Antiatherosclerotic effects of beta-blockers. *Am J Cardiol.* 2003;H25-9.
49. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, Schmidt C, Olofsson SO, Bondjers G. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke.* 2002;33:572-7.
50. Pettersson K, Hansson G, Björkman JA, Ablad B. Prostacyclin synthesis in relation to sympathoadrenal activation. Effects of beta-blockade. *Circulation.* 1991;84:VI38-43.
51. Kuroedov A, Cosentino F, Luscher TF. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective beta1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev.* 2004;22:155-68.
52. Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. *Eur Heart J.* 1995;16:38-42.
53. Oliveira PJ, Björk JA, Santos MS, Leino RL, Froberg MK, Moreno AJ, et al. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;200:159-68.
54. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl.* 2004;1:17-32.
55. Brehm BR, Bertsch D, Von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36:S401-3.
56. Ignarro LJ, Sisodia M, Trinh K, Sisodia M, Buga GM. Nebivolol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by mechanisms involving nitric oxide but not cyclic GMP. *Nitric Oxide.* 2002;7:83-90.
57. Chen JW, Lin FY, Chen YH, Wu TC, Chen YL, Lin SJ. Carvedilol reduced TNF-alpha-stimulated endothelial adhesiveness to human MNCs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:2075-81.



58. Yang SP, Ho LJ, Lin YL, Cheng SM, Tsao TP, Chang DM, et al. Carvedilol, a new antioxidative beta-blocker, blocks *in vitro* human peripheral blood T cell activation by downregulating NF-kappaB activity. *Cardiovasc Res.* 2003;59:776-87.
59. Yang SP, Ho LJ, Cheng SM, Hsu YL, Tsao TP, Chang DM, et al. Carvedilol differentially regulates cytokine production from activated human peripheral blood mononuclear cells. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004;18:183-8.
60. Gasser JA, Betteridge DJ. Comparison of the effects of carvedilol, propranolol, and verapamil on *in vitro* platelet function in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18:S29-34.
61. Kowala MC, Nunnari JJ, Durham SK, Nicolosi RJ. Doxazosin and cholestyramine similarly decrease fatty streak formation in the aortic arch of hyperlipidemic hamsters. *Atherosclerosis.* 1991;91:35-49.
62. Kintscher U, Kon D, Wakino S, Goetze S, Graf K, Fleck E, et al. Doxazosin inhibits monocyte chemotactic protein 1-directed migration of human monocytes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;37: 532-9.
63. Swindell AC, Krupp MN, Twomey TM, Reynolds JA, Chichester CO. Effects of doxazosin on atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis.* 1993;99:195-206.
64. Hoogerbrugge N, De Groot E, De Heide LH, De Ridder MA, Birkenhager JC, Stijnen T, et al. Doxazosin and hydrochlorothiazide equally affect arterial wall thickness in hypertensive males with hypercholesterolaemia (the DAPHNE study). *Doxazosin Atherosclerosis Progression Study in Hypertensives in the Netherlands. Neth J Med.* 2002;60:354-61.
65. Komai N, Ohishi M, Moriguchi A, Yanagitani Y, Jinno T, Matsumoto K, et al. Low-dose doxazosin improved aortic stiffness and endothelial dysfunction as measured by noninvasive evaluation. *Hypertens Res.* 2002;25:5-10.
66. Courtney CH, McCance DR, Atkinson AB, Bassett J, Ennis CN, Sheridan B, et al. Effect of the alpha-adrenergic blocker, doxazosin, on endothelial function and insulin action. *Metabolism.* 2003;52:1147-52.