

El losartán administrado desde el inicio del infarto modifica la evolución temprana y tardía de la remodelación ventricular en conejos

GERMÁN E. GONZÁLEZ¹, JIMENA PALLEIRO², MANUEL RODRÍGUEZ, SILVINA MONROY, SUSANA PÉREZ³, RICARDO J. GELPI*, CELINA MORALES

RESUMEN

Objetivo

Determinar si la administración temprana de losartán (L) en conejos con infarto de miocardio (IM) modifica la evolución temprana y tardía de la remodelación ventricular (RV).

Material y métodos

Se definieron seis grupos: a) dos (n = 4 cada grupo) para análisis histológico precoz (4 días), con IM inducido por ligadura de la arteria coronaria izquierda, control y tratados con losartán: G1 (IM) y G2 (IM + L) y b) cuatro grupos (n = 13 cada grupo) para análisis tardío (35 días): dos con IM con L o sin éste, G4 (IM) y G6 (IM + L) y dos con operación simulada (sham), sin ligadura de la arteria coronaria para ser utilizados como grupo control, con losartán o sin éste: G3 (sham) y G5 (sham + L). El losartán (12,5 mg/kg/d) se administró diariamente desde las 3 horas pos-IM. En el G1 y el G2 los corazones se extrajeron y se procesaron para estudio histológico. En los G3 a G6 los corazones se aislaron y se perfundieron mediante la técnica Langendorff para construir las curvas presión-volumen, luego se fijaron en formol, se cortaron de punta a base y se tiñeron con la técnica de tricómico de Masson. Mediante el análisis morfométrico de los corazones se midió el tamaño del infarto, el espesor del septum y el espesor de la cicatriz. Los valores se expresan como $X \pm EE$ (error estándar de la media).

Resultados

El tamaño del infarto fue del $25,4\% \pm 5,3\%$ en el G4 y del $21,9\% \pm 4,1\%$ en el G6 (NS). La proliferación aguda de fibroblastos encontrada en el G1 fue bloqueada en el G2. En el G4 hubo un aumento en el espesor septal que fue atenuado en el G6 ($p < 0,05$). El losartán desplazó la relación P-V a la derecha en el G5 y el G6 ($p < 0,05$ versus G3 y G4) y redujo el espesor de la cicatriz en el G6.

Conclusiones

En conejos con infarto experimental, el losartán redujo la proliferación fibroblástica aguda en el G2 y modificó desfavorablemente el proceso de remodelación ventricular, con aumento de la dilatación ventricular y reducción del espesor de la cicatriz. El aumento del tamaño de la cavidad en el grupo sham tratado con losartán sugiere que, en este modelo, el infarto no fue el único factor implicado en la dilatación.

REV ARGENT CARDIOL 2004;72:361-366

Recibido: 4/2003

Aceptado: 7/2004

Dirección para separatas:

Dra. Celina Morales

Instituto de Fisiopatología

Cardiovascular

Uriburu 950, Piso 2, Capital.

Tel./Fax: (54-11)-4962-4945

mmorales@fmed.uba.ar

Palabras clave

> Infarto de miocardio - Remodelación ventricular - Losartán - Angiotensina II

INTRODUCCIÓN

Es conocido que el sistema renina-angiotensina se activa tempranamente en el infarto de miocardio (IM) y participa en el proceso de remodelación ventricular. (1-4)

Evidencias clínicas sugieren que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (1-3) y los bloqueantes de los receptores AT1 (4) reducen la mortalidad y modifican la remodelación ventricular pos-IM. Sin embargo, los resultados observados en diferentes modelos experimentales de IM

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

†Para optar a Miembro Titular SAC

¹Becario Post-doctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

²Becaria de la Universidad de Buenos Aires

³Becaria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

*Miembro de la Carrera de Investigador Científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

que evaluaron el efecto de los bloqueantes del receptor AT1 son contradictorios y no existe acuerdo sobre el efecto de dichos fármacos sobre la remodelación ventricular. Por otro lado, es importante tener presente que la expresión y la función del sistema renina-angiotensina cardíaco varía según la especie; (5) por lo tanto, es importante considerar la especie utilizada para el estudio de la remodelación ventricular y el bloqueo del sistema renina-angiotensina.

En este sentido, el corazón de conejo presenta características similares al corazón humano (6) y se ha utilizado muy poco para el estudio de la remodelación ventricular pos-IM y el bloqueo del receptor AT1 de la angiotensina II. (7, 8)

Por lo tanto, el objetivo del estudio fue evaluar la remodelación ventricular en un modelo experimental de IM en conejos y determinar si la administración de un bloqueante del receptor AT1 de la angiotensina II modifica histológica, morfológica y funcionalmente esa remodelación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo experimental de infarto de miocardio

Se utilizaron conejos neocelandeses de 2,0-2,3 kg de peso, anestesiados con una solución de ketamina (75 mg/kg) y xylazina (Rompún®, 0,75 mg/kg). Una vez anestesiados, los animales fueron ventilados mecánicamente con un respirador Harvard (volumen corriente: 25 ml) a una frecuencia de 34-38 ciclos/min. Se realizó una toracotomía lateral izquierda y posterior pericardiectomía; seguidamente se procedió a la ligadura de una rama prominente de la arteria coronaria izquierda como fue descripto. (6) Además, en dos grupos se realizó operación simulada o "sham".

Los animales se dividieron en 6 grupos experimentales. Para evaluar los cambios histopatológicos en zonas alejadas al IM a los 4 días y su modificación por losartán se conformaron 2 grupos: el grupo 1, IM (n = 4), y el grupo 2, IM + losartán (n = 4).

Además, se conformaron otros 4 grupos para evaluar la remodelación a los 35 días: el grupo 3, sham (n = 13); el grupo 4, IM (n = 13); el grupo 5, sham + losartán (n = 13) y el grupo 6, IM + losartán (n = 13). El losartán se administró por vía oral en una dosis de 12,5 mg/kg/d, que se comenzó el día de la cirugía y se continuó hasta la finalización del protocolo.

Evaluación histológica

A los 4 días pos-IM, los animales de los grupos 1 y 2 se sacrificaron y los corazones se fijaron en formol, se cortaron de punta a base, se embebieron en parafina y se tiñeron con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y *picrosirius red*.

El análisis histológico de los animales de 4 días de evolución consistió en la observación y la descripción de los hallazgos histopatológicos en zonas remotas (septum y ventrículo derecho) por parte de un observador experimentado que desconocía los grupos.

Además, se utilizaron 4 animales de cada grupo de 35 días para la evaluación histológica. En éstos se extrajo el corazón y los cortes se tiñeron con *picrosirius red* (específico para fibras de colágeno). Esto permitió cuantificar la concentración de colágeno en zonas remotas. Para ello se utilizó un analizador de imágenes digital (ImagePro-Plus® 3.0) unido a un microscopio de luz Leitz, con un objetivo de 10 X y con

ABREVIATURAS

IM	Infarto de miocardio
L	Losartán
PDFVI	Presión diastólica final
RV	Remodelación ventricular

un total de 10 campos microscópicos por cada sector de cada corte. (9)

Estudios de la función ventricular y análisis de la relación presión-volumen

De los animales de 35 días pos-IM se obtuvieron registros de presión arterial con un catéter flexible colocado en la arteria femoral y conectado a un transductor de presión Deltram II (Utah Medical System). Seguidamente, estos animales se sacrificaron con una sobredosis de tiopental sódico (35 mg/kg). Rápidamente se abrió el tórax y se extrajo el corazón, que se colocó en un sistema de perfusión según la técnica de Langendorff.

Se obtuvieron registros de la presión ventricular izquierda (PVI; mm Hg) y su derivada +dP/dt (mm Hg/seg) en tiempo real en una computadora provista con plaqueta convertora analógica-digital.

El balón de látex se llenó con solución acuosa a volúmenes crecientes de 0,1 ml hasta que la presión diastólica final (PDFVI) alcanzó un valor aproximado de 40 mm Hg. El modelo de corazón aislado permitió realizar un análisis detallado de la relación presión-volumen. (9)

Evaluación morfométrica

Luego de realizadas las determinaciones funcionales, el corazón se detuvo en diástole con KCl (2 mM). El balón se llenó con solución acuosa hasta lograr una presión diastólica final fisiológica (PDFVI \pm 10 mm Hg). Seguidamente, el corazón se fijó en el mismo sistema de perfusión, con formol *buffer* al 10% durante 5 minutos, y posteriormente permaneció en formol durante 72 horas. Se realizaron cortes transversales de punta a base de 3-4 mm. Los cortes se tiñeron con tricrómico de Masson y luego se escanearon. Se realizaron determinaciones morfométricas con un analizador de imágenes (ImagePro-Plus® 3.0). Se evaluaron el tamaño del infarto, el espesor del septum y el espesor de la cicatriz. (10)

Análisis estadístico

Los valores se expresan como media \pm EEM. Se realizó el análisis de varianza para muestras no apareadas (ANOVA). Las diferencias entre grupos se calcularon mediante la aplicación de la prueba de Bonferroni. Se consideró diferencia estadísticamente significativa el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Modificaciones histológicas en la etapa temprana de evolución del infarto

A los 4 días de evolución, en zonas remotas al IM se observó una proliferación temprana de fibroblastos en forma de cúmulos perivasculares (Figura 1). En ningún animal tratado con losartán se observaron estos hallazgos histopatológicos. Por lo tanto, el losartán bloqueó la proliferación temprana de fibroblastos perivasculares en zonas alejadas al IM a los 4 días del infarto.

Evaluación de la remodelación ventricular a los 35 días del infarto

En esa etapa de la evolución, la zona de necrosis fue reemplazada por áreas de fibrosis y cicatriz. (17) La dosis administrada de losartán disminuyó la presión arterial media (PAM) tanto en los animales sham como en los animales con infarto (Tabla 1).

Relación presión-volumen

En la Figura 2 se muestran las curvas presión-volumen diastólicas corregidas por el peso del animal. En el grupo de animales con infarto hubo un desplazamiento de la relación presión-volumen diastólica hacia la derecha con respecto al grupo sham, que puso de manifiesto un incremento del tamaño de la cavidad ventricular. Ambos grupos tratados con losartán también mostraron un incremento de la dilatación ventricular, hecho que pudo evidenciarse por el desplazamiento hacia la derecha de la relación presión-volumen diastólica. El desplazamiento de la curva en el grupo sham + losartán alcanzó niveles similares al observado en el grupo con infarto sin tratamiento ($p < 0,05$ versus sham), mientras que en el grupo con infarto que recibió losartán el desplazamiento fue aún mayor y alcanzó diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto a los otros 3 grupos.

El comportamiento de la función sistólica se evaluó mediante la construcción de curvas presión volumen sistólicas (Figura 3). En ambos grupos con infarto hubo una disminución de la contractilidad miocárdica, que se evaluó mediante la velocidad máxima de ascenso de la presión desarrollada (+dP/dt, mm Hg/seg) considerada en el mismo rango de volúmenes mostrados en las curvas diastólicas ($p < 0,05$ versus grupos sham).

Morfometría y fibrosis

El tamaño del IM fue similar en ambos grupos de 35 días (NS entre grupos). Para evaluar el desarrollo de hipertrofia se midió el espesor del septum en el ventrículo izquierdo en cortes teñidos con tricrómico de Masson (Tabla 1). El bloqueo del receptor AT1 de angiotensina II produjo un adelgazamiento del espesor del septum y de la cicatriz ($p < 0,05$ versus IM).

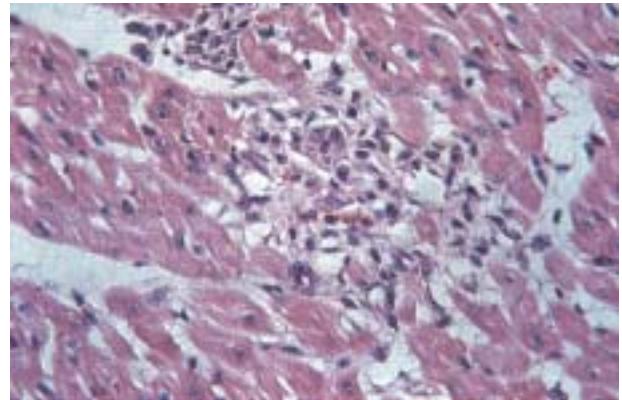


Fig. 1. Microfotografía correspondiente a un sector del septum ventricular derecho en un animal de 4 días de evolución post-IM; en la parte central de la foto, se observa un acúmulo de fibroblastos perivasculares. (Hematoxilina-Eosina 25X). La administración de losartán bloqueó la proliferación de fibroblastos perivasculares.

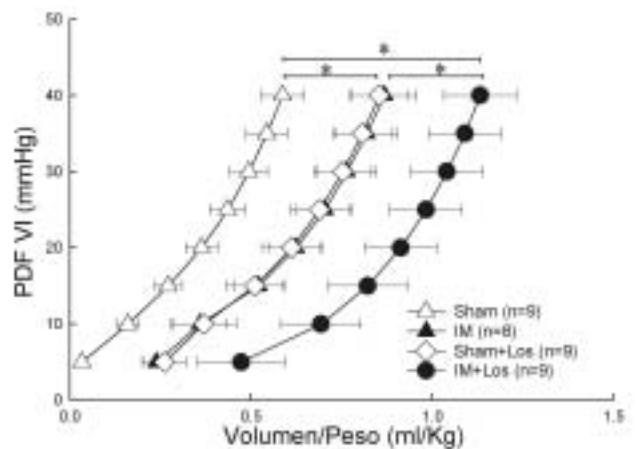


Fig. 2. Relación presión-volumen diastólica en los 4 grupos estudiados a los 35 días. Obsérvese, el desplazamiento de la relación presión-volumen a la derecha en ambos grupos que recibieron losartán. El grupo sham que recibió losartán alcanza los valores similares al grupo con IM sin tratamiento, mientras que en el grupo con IM que recibió losartán dicho desplazamiento es aún mayor (*: $P < 0.05$).

Tabla 1
Variables hemodinámicas, morfométricas y fibrosis

	PAM	TIM (%)	Espesor (cm)		Fibrosis (%)
			Septum	Cicatriz	Cicatriz
Sham	89,00 ± 4,75	-	0,23 ± 0,02 (8)	-	-
IM	85,30 ± 7,66	25,38 ± 5,31 (8)	0,31 ± 0,02 (8)*	0,23 ± 0,03 (8)	72,70 ± 3,78 (4)
Sham +L	75,49 ± 4,71*†	-	0,18 ± 0,03 (8) †	-	-
IM +L	74,78 ± 7,83**	21,85 ± 4,13 (9)	0,21 ± 0,02 (9) †	0,16 ± 0,02 (9) †	62,37 ± 3,92 (4) †

PAM: presión arterial media. TIM: tamaño del infarto. L: losartán. Los números entre paréntesis corresponden al número de animales considerados. *: $p < 0,05$ versus sham. †: $p < 0,05$ versus IM.

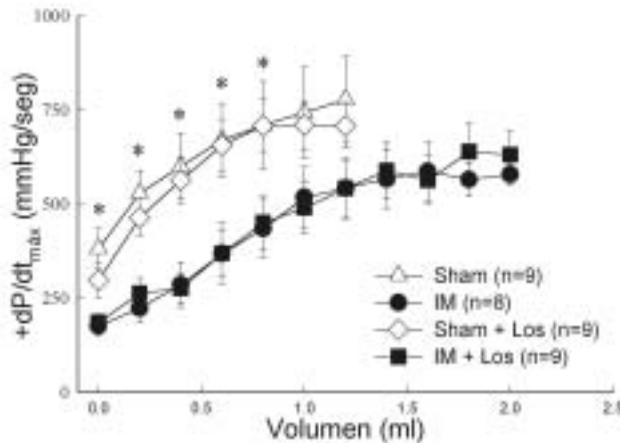


Fig. 3. Relación presión-volumen sistólica en los 4 grupos estudiados. Ambos grupos con IM presentan una reducción de la contractilidad miocárdica con respecto a los grupos sham. (*: $P < 0.05$).

La administración de losartán disminuyó la concentración de colágeno en la cicatriz (Tabla 1).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo evaluamos en conejos y en forma conjunta los cambios histológicos, funcionales y morfométricos producidos por la ligadura permanente de una arteria coronaria y el efecto del bloqueo temprano del receptor AT1 de la angiotensina II. Nuestros resultados demuestran experimentalmente que la administración temprana de losartán modifica los cambios histopatológicos de zonas remotas al infarto, lo cual pone de manifiesto la participación activa de la angiotensina II en la proliferación de las células de la matriz extracelular (fibroblastos). Estudios previos mostraron la participación de la angiotensina II en la hipertrofia y la hiperplasia de fibroblastos. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se realizaron *in vitro*. (11) A diferencia de otros estudios, en nuestro trabajo evaluamos el comportamiento celular directamente a nivel tisular.

Cuando estudiamos la remodelación ventricular a los 35 días de evolución del infarto, es decir durante la etapa de cicatrización, observamos que el losartán modificó desfavorablemente la remodelación pos-IM, con incremento de la dilatación ventricular, sin modificación de la función sistólica.

Evidencias experimentales y clínicas mostraron que el sistema renina-angiotensina, tanto el sistémico como el cardíaco, se activan tempranamente en el IM y participan en forma activa en la remodelación ventricular. (12, 13) Esto último favorecería la reparación de la zona IM, (20) la hipertrofia compensadora de los miocitos no isquémicos (4) y la remodelación de la matriz extracelular. (14)

Es así como estudios experimentales (15, 16) y clínicos (2) mostraron que la inhibición crónica del sistema renina-angiotensina desde el inicio del infarto

tendría un efecto favorable sobre la remodelación ventricular, la evolución a la insuficiencia cardíaca y la mortalidad posinfarto. Sin embargo, existen muchos puntos de discusión sobre los mecanismos fisiopatológicos que aún no se han aclarado debidamente. Por ejemplo, si la respuesta a la inhibición del sistema renina-angiotensina es similar en diferentes modelos de infarto o si el bloqueo de dicho sistema debería realizarse desde el inicio del infarto o durante su evolución crónica. Por otro lado, los mecanismos fisiopatológicos que fundamentarían la mejoría observada en algunos trabajos no son claros y no todos los estudios experimentales que utilizaron bloqueantes AT1 pudieron reproducir el mismo efecto sobre la remodelación ventricular.

Scheiffer y colaboradores (4) mostraron una reducción de la hipertrofia y de la fibrosis intersticial en zonas remotas en ratas con IM tratadas con enalapril y losartán a partir de la primera semana pos-IM. Recientemente, Jaim y colaboradores (9) observaron que la administración de losartán a partir de una semana posterior al infarto redujo la dilatación ventricular, con atenuación del desplazamiento de la relación presión-volumen a la derecha y del adelgazamiento de la cicatriz. Sin embargo, Tanimura y colaboradores, (17) en un modelo de insuficiencia cardíaca en perros, no pudieron mostrar los mismos efectos de estos fármacos sobre la remodelación ventricular.

Por otro lado, Xia y colaboradores (12) mostraron en ratas con insuficiencia cardíaca pos-IM que el efecto favorable sobre la remodelación sería más efectivo cuando el tratamiento farmacológico se inicia tempranamente luego del IM. Sin embargo, estos protocolos de tratamiento no mostraron una atenuación de la dilatación ventricular. Estos resultados coincidieron con los obtenidos por Hu y colaboradores, (11) quienes tampoco observaron una atenuación de la dilatación con la administración de quinapril y losartán en ratas con IM. En nuestro trabajo, a diferencia de los anteriores, utilizamos conejos como modelo experimental para el estudio de la remodelación ventricular y el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina con losartán.

El corazón de conejo, debido a la baja circulación colateral (18) y a la ausencia de xantino-oxidasa, (19) al igual que el corazón humano, se ha propuesto como uno de los modelos más adecuados para el estudio de procesos isquémicos agudos y crónicos. (17) Por otro lado, la evolución histopatológica del infarto en esta especie es similar a la del ser humano. Gallagher y colaboradores (5) han mostrado recientemente que la expresión, la función y la distribución de receptores de la angiotensina II en fibroblastos y miocitos de conejos con IM también son similares a las del ser humano.

Cuando evaluamos la remodelación posinfarto en conejos, observamos que presentó características similares a la vista en otras especies. (23, 24) A los 35 días posligadura hubo una reducción de la contractili-

dad y un incremento del tamaño de la cavidad ventricular confirmado por el desplazamiento de la relación presión-volumen diastólica hacia la derecha. Además, hubo un aumento en el espesor del septum.

La administración de losartán en este modelo no modificó la función sistólica y redujo la fibrosis en la zona de infarto. El bloqueo AT1 desde el inicio del infarto, y contrariamente a lo mostrado en ratas (3, 6, 12) y otras especies, (24) modificó desfavorablemente la remodelación ventricular pos-IM, dado que aumentó la dilatación en animales con infarto y redujo el espesor del septum y de la cicatriz.

Una posible explicación para los hallazgos observados en nuestro modelo es que podrían estar producidos por los cambios observados en la fibrosis, particularmente en las zonas remotas al infarto. Al respecto, diferentes autores (20, 21, 23) sugieren que cambios cualitativos y cuantitativos de la matriz extracelular pueden modificar la rigidez de la pared ventricular y determinar la dilatación ventricular en diferentes patologías cardíacas. Thai y colaboradores (20) mostraron en ratas con infarto experimental tratadas con losartán que la reducción del colágeno intersticial en zonas remotas reduce la rigidez ventricular. Matsubara y colaboradores (21) describieron recientemente, en ratas hipertensas tratadas con ramipril, que la reducción de la fibrosis aumenta la distensibilidad del músculo papilar, con desplazamiento de las curvas tensión-longitud hacia la derecha.

El hecho de que la administración de losartán en conejos con infarto haya generado un desplazamiento de las curvas P-V hacia la derecha en el grupo con infarto, habiéndose observado una reducción en la concentración de colágeno en zonas remotas, nos permite plantear la hipótesis de que dichos cambios pueden ser los determinantes de la dilatación en este grupo. Si bien esto no permite explicar la dilatación observada en los animales sham con losartán, pues la concentración de colágeno en este grupo fue similar al grupo sham sin tratamiento, no podemos descartar que la reducción en la masa ventricular observada en este grupo sea su causa.

No estudiamos los cambios estructurales en el colágeno. Sin embargo, varios estudios sugieren (22, 23) que, independientemente de la concentración y el tipo de colágeno, la pérdida de su integridad estructural (alteraciones en el *cross-linking* del colágeno) podría ser responsable de la dilatación ventricular durante la remodelación. Si esto hubiera ocurrido en nuestros animales, claramente podría explicar la dilatación y el adelgazamiento de la cicatriz observados en los animales con IM tratados y la dilatación en los animales sham.

Además, es importante considerar, en asociación con las observaciones de Ishihata y colaboradores (24) y de Scott y colaboradores, (25) que el corazón de conejo expresa receptores AT1 y AT2 en forma equivalente.

El papel de los receptores AT2 en la remodelación ventricular no es muy conocido; sin embargo, varios estudios (26, 27) sugieren que los receptores AT2 tendrían un papel fisiológico como contrarreguladores de los receptores AT1 y como activadores de genes de apoptosis. Si bien en este estudio no evaluamos la apoptosis, creemos que si ésta hubiera ocurrido, por medio de la activación AT2 dado que el receptor AT1 se encuentra bloqueado y esto incrementaría la angiotensina II en el intersticio, se hubiera encontrado una reducción de la función sistólica en ambos grupos tratados, hecho que no se observó en nuestro trabajo.

CONCLUSIÓN

Hemos demostrado en un modelo experimental de IM en conejos que la administración temprana de losartán modifica los cambios histopatológicos tempranos de zonas remotas y produce un efecto desfavorable sobre la remodelación crónica, con aumento del tamaño de la cavidad ventricular, reducción del espesor del septum y de la cicatriz y de la concentración de colágeno en la zona de IM. El hecho de que la dilatación ventricular también se haya observado en los animales sham tratados pone en evidencia que el infarto no fue el único factor implicado en la remodelación. Deberían realizarse nuevos estudios para documentar el verdadero papel de la matriz extracelular y del bloqueo AT1 en los cambios morfológicos observados.

SUMMARY

Losartan administered from the beginning of the infarct modifies the early and late evolution of ventricular remodelling in rabbits

The aim of this study was to determine if the early administration of losartan (L) to rabbits with myocardial infarct (MI) would modify the early (4 days) and chronic (35 days) evolution of ventricular remodelling. Forty nine rabbits were subjected either to ligation of the left coronary artery or sham operation (animals without coronary ligation). Six groups (G) were formed: G1 (MI, n = 4) and G2 (MI+L, n = 4) in which animals were sacrificed 4 days post-MI and G3 (sham), G4 (MI), G5 (sham+L) and G6 (MI+L), sacrificed at 35 days post-MI. Losartan (12.5 mg/kg/d) treatment was started 3 hours post-MI. G1 and G2 hearts were histologically evaluated and the G3 to G6 hearts were isolated and perfused using Langendorff's technique to build pressure-volume curves; then fixated in formalin, cut from apex to base and stained with Masson's trichrome. Infarct size, septum and scar thickness were measured by means of morphometric analysis. Values were expressed as $X \pm SEM$. In G1 was found an acute fibroblast proliferation (FBP) and fibrosis, that were blocked in G2 ($p < 0.05$ vs. G1). At 35 days post surgery, infarct size was $25.4 \pm 5.3\%$ in G4 and $21.9 \pm 4.1\%$ in G6 (NS), and the septum and scar thickness were reduced in G6 ($p < 0.05$ vs. G4). The early administration of L shifted the pressure volume curves to the right in G5 and G6.

Conclusion

Losartan reduced the acute FBP in G2 and unfavorably modified the chronic evolution of post MI ventricular re-

modeling increasing ventricular dilation and reducing scar thickness.

Key words: Myocardial infarction - Ventricular remodelling - Losartan - Angiotensin II

BIBLIOGRAFÍA

- Milavetz JJ, Raya TE, Johnson CS, Morkin E, Goldman S. Survival after myocardial infarction in rats: captopril versus losartan. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:714-9.
- Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997;95:2643-51.
- Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998; 97:2202-12.
- Schieffer B, Wirger A, Meybrunn M, Seitz S, Holtz J, Riede UN, et al. Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. *Circulation* 1994; 89:2273-82.
- Gallagher AM, Bahnson TD, Yu H, Kim NN, Printz MP. Species variability in angiotensin receptor expression by cultured cardiac fibroblasts and the infarcted heart. *Am J Physiol* 1998;274:H801-9.
- Morales C, González GE, Rodríguez M, Bertolasi CA, Gelpi RJ. Histopathologic time course of myocardial infarct in rabbit hearts. *Cardiovasc Pathol* 2002;11:339-45.
- Pérez S, González G, Masucci A, Gelpi R, Morales C. Distribución regional de la hipertrofia compensadora de los miocitos durante la evolución del infarto experimental en conejos. *Rev Argent Cardiol* 2003;71(Supl 3):127(Abstract).
- Monroy S, González GE, Palleiro J, Depetris Chauvín A, Pérez S, Gelpi R, y col. Comparación de diferentes tiempos de administración de losartán sobre remodelamiento ventricular post-infarto en conejos. *Rev Argent Cardiol* 2003;71(Supl 3):109(Abstract).
- Jain M, Liao R, Ngoy S, Whittaker P, Apstein CS, Eberli FR. Angiotensin II receptor blockade attenuates the deleterious effects of exercise training on post-MI ventricular remodeling in rats. *Cardiovasc Res* 2000;46:66-72.
- Gaudron P, Hu K, Schamberger R, Budin M, Walter B, Ertl G. Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:402-12.
- Hu K, Gaudron P, Anders H, Weidemann F, Turschner O, Nahrendorf M, et al. Chronic effects of early started angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin AT1 receptor subtype blockade in rats with myocardial infarction: rol of bradykinin. *Cardiovasc Res* 1998;39:401-12.
- Xia Q, Chung O, Spitznagel H, Illner S, Janichen G, Rossius B, et al. Significance of timing of angiotensin AT1 receptor blockade in rats with myocardial infarction-induced heart failure. *Cardiovasc Res* 2001;49:110-7.
- Oosterga M, Voors AA, de Kam PJ, Schunkert H, Pinto YM, Kingma JH, et al. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and left ventricular dilation after myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:2607-9.
- Weber KT, Sun Y, Cleutjens JPM, Ratasjka A, Tyagi C. Structural remodeling of the myocardium in ischemic and hypertensive heart disease. En: Dhalla NS, Beamish RE, Taneka N, Magano M (editors). *The heart failure*. Chapter 13. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1995. p. 163-85.
- Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985;72:406-12.
- van Kats JP, Duncker DJ, Haitsma DB, Schuijt MP, Niebuur R, Stubenitsky R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade prevent cardiac remodeling in pigs after myocardial infarction: role of tissue angiotensin II. *Circulation* 2000;102:1556-63.
- Tanimura M, Sharov VG, Shimoyama H, Mishima T, Levine TB, Goldstein S, et al. Effects of AT1-receptor blockade on progression of left ventricular dysfunction in dogs with heart failure. *Am J Physiol* 1999;276:H1385-92.
- Miura T, Downey JM, Ooiwa H, Ogawa S, Adachi T, Noto T, et al. Progression of myocardial infarction in a collateral flow deficient species. *Jpn Heart J* 1989;30:695-708.
- Downey JM, Miura T, Eddy LJ, Chambers DE, Mellert T, Hearse DJ, et al. Xanthine oxidase is not a source of free radicals in the ischemic rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:1053-60.
- Thai HM, Van HT, Gaballa MA, Goldman S, Raya TE. Effects of AT1 receptor blockade after myocardial infarct on myocardial fibrosis, stiffness, and contractility. *Am J Physiol* 1999;276:H873-80.
- Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. *Am J Physiol* 2000;4:H1534-39.
- Spinale FG, Zellner JL, Johnson WS, Eble DM, Munyer PD. Cellular and extracellular remodeling with the development and recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy: changes in fibrillar collagen, myocyte adhesion capacity and proteoglycans. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1591-608.
- Woodiwiss AJ, Tsotetsi OJ, Sprott S, Lancaster EJ, Mela T, Chung ES, et al. Reduction in myocardial collagen cross-linking parallels left ventricular dilatation in rat models of systolic chamber dysfunction. *Circulation* 2001;103:155-60.
- Ishihata A, Endoh M. Species-related differences in inotropic effects of angiotensin II in mammalian ventricular muscle: receptors, subtypes and phosphoinositide hydrolysis. *Br J Pharmacol* 1995; 114:447-53.
- Scott AL, Chang RS, Lotti VJ, Siegl PK. Cardiac angiotensin receptors: effects of selective angiotensin II receptor antagonists, DUP 753 and PD 121981, in rabbit heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261:931-5.
- Haywood GA, Gullestad L, Katsuya T, Hutchinson HG, Pratt RE, Horiuchi M, et al. AT1 and AT2 angiotensin receptor gene expression in human heart failure. *Circulation* 1997;95:1201-6.
- Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999;33:613-21.