

El sistema cardiovascular en la hipertensión arterial, de la genética a la clínica

CARLOS A. FELDSTEIN¹, CYNTHIA LICOPANTI², ANTONIO O. OLIVIERI³

RESUMEN

La estructura y la función del sistema cardiovascular se alteran profundamente en la HTA. Una de sus principales consecuencias, la HVI, constituye un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita. Los diferentes cambios que ocurren en la geometría del VI no sólo estratifican los riesgos sino que también guardan relación con los cambios hemodinámicos. Aunque la PA es el determinante más poderoso del incremento de la masa VI, la hiperactividad simpática y la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y otros son factores muy importantes que promueven la hipertrofia del miocardio y los cambios vasculares. Es de gran interés la demostración de caminos enzimáticos alternativos para la generación de angiotensina (Ang) II *in situ*, lo cual sugiere que el corazón puede mantener su producción de Ang II a pesar de la disminución de la Ang II circulante. El estrés parietal y los efectos del simpático y del SRAA inducen la expresión de protooncogenes que conduce a la hipertrofia y al depósito de colágeno en el intersticio del miocardio. El árbol arterial muestra alteraciones provocadas por factores similares a los que tienen lugar en la génesis de la HVI. En tal sentido, parece que existe una relación estrecha entre la disminución en la relajación vascular mediada por el endotelio y el aumento de la actividad del SRAA, acompañado de un incremento en el estrés oxidativo y de la producción de endotelina 1. La regresión de la HVI lograda con dieta hiposódica, reducción del peso corporal y tratamiento farmacológico aparentemente se asocia con disminución de la morbilidad cardiovascular. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 556-563.

Palabras clave Hipertensión arterial - Hipertrofia ventricular izquierda - Regresión - Alteraciones vasculares

En la actualidad la hipertensión arterial (HTA) ocupa el tercer lugar entre los factores de riesgo más importantes que contribuyen a la mortalidad de la población mundial. (1) La elección de su tratamiento debe basarse en la evaluación del riesgo cardiovascular total y no simplemente en el nivel de presión arterial (PA) del paciente. (2, 3) En la presente revisión nos ocuparemos principalmente del corazón como órgano blanco de la HTA y de la protección que brinda el tratamiento antihipertensivo. Incidentalmente, nos referiremos a las alteraciones

que se producen en la pared arterial. La HVI es el incremento del volumen de miocitos, en respuesta a la elevación de la poscarga (sobrecarga de presión), de la precarga (sobrecarga de volumen) o de ambas. En el ser humano, el número de miocitos se incrementa durante el desarrollo fetal hasta los 3 meses de vida; posteriormente aumenta el tamaño más que el número de células. La HVI es un proceso adaptativo, que constituye un mecanismo compensador para mantener el volumen minuto adecuado frente al aumento de la resistencia periférica. Cuando se

Programa Hipertensión Arterial, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires

¹ Jefe del Programa Hipertensión Arterial - Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires - Profesor Adjunto de Medicina Interna (UBA) - Decano de la Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (Fundación H. A. Barceló), Buenos Aires

² Médica de Planta Honoraria - Programa Hipertensión Arterial - Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires

³ Médico de Planta - Programa Hipertensión Arterial - Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 29/6/01. Aceptado: 30/7/01

Dirección para separatas: Prof. Dr. Carlos A. Feldstein - e-mail: carlfel@yahoo.com - Programa Hipertensión Arterial - Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 7° Piso, (1120) Buenos Aires, Argentina

sobrepasa una determinada masa crítica VI, se transforma en un proceso patológico.

Riesgos que conlleva la HVI en la HTA

La HVI es un factor de riesgo independiente de la cardiopatía coronaria, como también de la insuficiencia cardíaca. (4, 5) Los hipertensos con HVI tienen un riesgo de cardiopatía coronaria tres veces mayor y de muerte súbita cinco veces más elevado que los hipertensos de grado similar pero sin HVI. Los normotensos jóvenes con historia familiar de hipertensión tienen un índice de masa VI mayor que los normotensos del mismo grupo etario pero sin historia familiar de hipertensión. (6) El desequilibrio entre el crecimiento del miocardio y de los capilares coronarios puede ser uno de los mecanismos más importantes de los riesgos que conlleva la HVI. Las modificaciones en la geometría VI estratifican los riesgos en la hipertensión y son fuertes predictores de los accidentes coronarios. (7) La morfología del VI cambia de la forma elipsoide normal al remodelado concéntrico (aumento del grosor de la pared ventricular con índice de masa ventricular izquierda [IMVI] que no alcanza el criterio diagnóstico de HVI: 131 g/m² en el hombre y 100 g/m² en la mujer), a la hipertrofia concéntrica (se cumplen los criterios ecocardiográficos de HVI) y a la hipertrofia excéntrica (aumenta la masa VI sin incremento concomitante en el grosor relativo de la pared —relación entre el grosor parietal y el radio de la cavidad ventricular—), (7, 8) acompañándose de alteraciones funcionales. El mayor estrés de la pared, la masa VI aumentada, la elevación de la frecuencia cardíaca

ca y su triple producto, guardan relación con las demandas de O₂ del miocardio.

Cambios hemodinámicos y su repercusión

Los cambios en la geometría ventricular izquierda se deben a la persistencia de la sobrecarga de presión (que afecta primariamente al compartimiento vascular), a la aparición de isquemia miocárdica (alteración del compartimiento vascular) y a la intervención de factores neurohumorales. En relación con los cambios hemodinámicos que acompañan a las modificaciones de la geometría VI, se comprobó que el volumen sistólico (VS) es más alto en los pacientes con hipertrofia excéntrica y más bajo en los que tienen remodelado concéntrico, en comparación con el de los normotensos. Aun con niveles de presión arterial media y de resistencia periférica aumentadas similarmente, el cociente presión de pulso/VVS es más elevado en aquellos hipertensos con remodelado concéntrico del VI y más bajo en aquellos con hipertrofia excéntrica. (9) Estudios recientes, en los que se emplearon los criterios electrocardiográficos de Cornell [SV3 + RaVL [+ 6 mm en mujeres] x QRS > 2.440 mm x msec] o el de Sokolow-Lyon modificado (SV1 + RV5/RV6 > 38 mm), mostraron correlación entre la HVI con los niveles de VS y del cociente presión de pulso/VVS obtenidos por ecocardiografía Doppler. (9, 10) Se postuló que esos cambios hemodinámicos pueden constituir estímulos de las distintas alteraciones de la geometría VI observadas en la hipertensión arterial. En la Figura 1 se observa la relación de los cambios en la geometría ventricular que ocurren en la HTA con las alteraciones hemodinámicas.






	Espesor relativo de la pared	Masa VI	Cavidad VI	Morfología VI	VS (en comparación con el de normotensos)	Presión de Pulso/VVS
VI Normal	N	N	N			
Remodelado concéntrico del VI	↑	N	↓		↓	↑
HVI concéntrica	↑	↑	↓			
HVI excéntrica	N	↑	↑		↑	↓
Dilatación del VI con disfunción sistólica	N ó ↑	↑	↑		↓	

Fig. 1. Cambios progresivos en la geometría ventricular y en el volumen sistólico (VS) que ocurren en la hipertensión arterial. (8, 9)

Otros factores que producen HVI

Aunque la PA es el determinante más poderoso del incremento de la masa VI, otros factores tienen un papel importante. La masa VI aumenta progresivamente con la edad; la HVI es más común en hipertensos ancianos que en jóvenes, pero también en los normotensos hay un incremento progresivo de la masa VI con la edad. (11) Después de los 20 años se produce una pérdida anual aproximada del 1% de los miocitos con hipertrofia de los remanentes. (12) Asimismo, con la edad aumenta la prevalencia de obesidad, que requiere un volumen minuto (VM) mayor para satisfacer la demanda metabólica incrementada, con elevación de la precarga, que a su vez conduce a la HVI excéntrica, (13) mientras que la distensibilidad de las grandes arterias disminuye por la extensión y el incremento de la aterosclerosis. Esto explica en buena parte el aumento de la incidencia de HTA sistólica en los ancianos. La HVI en los obesos es 9 a 10 veces más frecuente que en los normoponderales. (14) Las personas de raza negra tienen una masa VI mayor que los de raza blanca para cualquier nivel considerado de PA. (15) Las mujeres tienen una prevalencia menor de HVI que los hombres ante cualquier nivel de PA (aun corrigiendo la masa VI a la superficie corporal); esa diferencia tiende a desaparecer al instalarse la menopausia. Sin embargo, en las mujeres la HVI ejerce un impacto en la sobrevida dos veces más alto que en los hombres. (16) La ingesta exagerada de sal es un determinante de la HVI en la HTA; (2, 3, 17) es probable que expanda el volumen intravascular, lo cual incrementa la precarga del VI (sobrecarga de volumen) y conduce a una HVI excéntrica. La correlación existente entre la ingesta de sal y la HVI parece que es independiente de la PA. Entre los alcoholistas crónicos la HVI es más frecuente que en los abstemios. (14) El alcohol estimula el sistema nervioso simpático y tendría un efecto directo sobre el músculo liso vascular, aumentando la PA.

El papel de los factores neuroendocrinos

En la patogenia de la HTA esencial intervienen cambios neuroendocrinos como la hiperactividad del simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La actividad regional del sistema nervioso simpático está aumentada con incremento de la descarga de noradrenalina en el corazón, los riñones y la vasculatura del músculo esquelético, aun en hipertensos menores de 45 años. Es un mecanismo que participa en la instalación de la HTA y mantiene elevada la PA. (18, 19) Además, la hiperactividad simpática ejerce un efecto deletéreo sobre el corazón, promoviendo el desarrollo de la HVI y contribuyendo a la génesis de arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. (18, 19) La

sobreactividad simpática es un factor trófico independiente que estimula la hipertrofia vascular. (18, 19) Por otra parte, la actividad inapropiada para los niveles de PA o la sobreactividad del SRAA son factores de gran importancia para el desarrollo de HVI, debido a sus efectos sobre el crecimiento de los miocitos. (20) La angiotensina (Ang) II produce vasoconstricción, facilita la transmisión simpática y estimula la retención renal de sodio y agua. (21) La formación de Ang II no sólo depende de las acciones de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) sino que puede ser producida en el miocardio y las arterias por conversión de la Ang I sintetizada *in situ*. (22) En el corazón de los seres humanos, la quimasa es responsable del 97% de la producción de Ang II, mientras que la ECA sólo es responsable del 3% restante. (23) Esto sugiere que el corazón puede mantener la producción local de Ang II a pesar de la disminución de la Ang II circulante. La Ang II actúa por medio de dos subtipos de receptores, AT₁ y AT₂, que tienen una distribución heterogénea en los tejidos periféricos y en el cerebro. (24) En el músculo liso existe predominancia, si no exclusividad, del subtipo AT₁. La Ang II ejerce un efecto estimulante del crecimiento a través del receptor AT₁, produciendo HVI.

¿Cómo comienza la HVI en la hipertensión arterial?

Existe controversia acerca de cuál es el estímulo primario para el desarrollo de la HVI, ya sea el aumento aislado del estrés parietal (estímulo mecánico por la HTA establecida) o los factores neuroendocrinos. El estrés parietal induce la expresión de genes específicos que lleva a la hipertrofia miocárdica. La inducción del c-fos causada por la activación de la proteinquinasa C es la más importante, ya que aumenta el mRNA 20 veces después del estiramiento de los miocitos. Experiencias recientes en músculo papilar aislado de gato demostraron que el estiramiento produce alcalinización intracelular que favorece la HVI. (25) El estrés mecánico induce la producción de colágeno III y probablemente estimula la secreción de Ang II. Se comprobó que los fibroblastos y las células endoteliales pueden segregar Ang II. Por otra parte, la Ang II producida localmente en el corazón tiene efectos mitogénicos directos, incrementando la hipertrofia de los miocitos y el depósito de colágena en la pared ventricular. Esta hormona también puede aumentar la expresión de protooncogenes como c-fos, c-myc y c-jun en los miocitos y en los fibroblastos, con incremento de la síntesis de proteínas en los primeros, y de colágena y fibronectina en los últimos. Produce hiperplasia de los fibroblastos, con aumento de la síntesis de DNA. (26) Sin embargo, el estrés parietal parece que es el inductor primario de la HVI, dado que en experi-

mentos en ratones transgénicos con *knockout* del receptor AT_1 el aumento de la PA indujo HVI. (27) La aldosterona estimula el depósito de colágena en el intersticio del miocardio, con influencia negativa en la geometría ventricular. (28) En animales de laboratorio se comprobó la prevención de la fibrosis por espironolactona y captopril. (29) El nivel sérico del péptido del tipo III de procolágeno, que refleja la velocidad de síntesis de la colágena, disminuye por efecto de los inhibidores de la aldosterona, lo que resultaría de importancia para evitar el remodelado ventricular y la progresión a la insuficiencia cardíaca. (30) La fibrosis intersticial no sólo compromete el VI hipertrofiado (pared posterior del VI y septum interventricular) sino también la pared libre del ventrículo derecho no hipertrofiado, (31) que no está sometida a la sobrecarga de presión, lo cual sugiere un papel de los factores circulantes. Sin embargo, también aquí el estrés mecánico puede desempeñar un papel, pues en un estudio anterior observamos que en hipertensos esenciales con HVI hay elevación de la presión de llenado ventricular derecha y de la presión arterial pulmonar, cuyo grado es aun mayor en la HTA severa. (32)

¿Cómo se originan las alteraciones vasculares en la hipertensión y cuáles son sus repercusiones cardíacas?

Los mismos factores que intervienen en el desarrollo de la HVI promueven la aparición de alteraciones en el árbol arterial. Por activación del receptor AT_1 también se pone en marcha una cascada de eventos intracelulares y extracelulares que producen estrés oxidativo al incrementarse el anión superóxido por vía de la NAD(P)H oxidasa, (33) las especies reactivas de O_2 y del peróxido de hidrógeno. Estas inactivan el óxido nítrico y producen peroxinitrito. (34) La disfunción resultante del endotelio, con una síntesis menor de óxido nítrico (NO), causa un deterioro en la capacidad de vasodilatación coronaria dependiente del endotelio, tanto en las arterias epicárdicas como en las intramiocárdicas. También hay activación de moléculas de adhesión, de macrófagos, citoquinas y metaloproteínas. Esto inicia una respuesta inflamatoria intracelular, incrementa la agregación plaquetaria y la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales, estimula la hiperplasia y la migración del músculo liso vascular y la modulación de la matriz. La transcripción del factor nuclear kappa-B y del AP-1, que estimulan los genes proinflamatorios y las proteínas que ejercen una acción trófica sobre los monocitos, parece que tiene gran importancia para estos procesos. (34, 35) Esto induciría la migración de las células mononucleares hacia la región subintimal de las arterias, donde comienza el proceso de aterosclerosis. En las enfermedades arteriales la concentración de Ang II

local es mayor que la que podría explicarse por la Ang II circulante, lo cual se ha atribuido a que la catepsina C (liberada por los neutrófilos) y la quimasa (producida por los mastocitos) contribuyen a su producción local. Los macrófagos segregan ECA, lo que también ocurre con los monocitos después de captar LDL oxidada, lo cual contribuye a la formación local de Ang II. Esta también favorece la agregación plaquetaria y estimula el inhibidor del tPA1. Sus efectos aumentan además la vulnerabilidad de la placa. (36) En tal sentido, parece que existe una relación estrecha entre la relajación vascular mediada por el endotelio y el SRAA. Se comprobó que la inhibición de la ECA mejora la función del endotelio, reduciendo la formación de anión superóxido. (35) Recientemente se señaló que la Ang II también puede estimular la producción del péptido vasoconstrictor endotelina (ET) 1. (37) En tal sentido se comprobó que la Ang II puede inducir la expresión del gen de endotelina. El bosentán, un bloqueante no específico del receptor de la endotelina, redujo significativamente la lesión de órganos diana, independientemente de los cambios en la PA. Cuando se bloquean en forma selectiva los receptores AT_1 , se ponen de manifiesto las acciones antiproliferativas y vasodilatadoras mediadas por los receptores AT_2 . (38) La resistencia a la insulina que se comprueba en una proporción significativa de hipertensiones primarias favorece la hipertrofia de las paredes arteriales, ya sea por efecto de la insulina *per se* o por el factor de crecimiento-1 similar a la insulina. (39, 40) Se comprobó que los pacientes hipertensos tienen una distensibilidad arterial proximal y distal significativamente menor que los normotensos. La rigidez del árbol arterial distal que ya se observa en el período de instalación de la HTA limítrofe (18) es el resultado de la proliferación y la hipertrofia del músculo liso vascular, así como del depósito de colágena y de otros elementos del tejido conectivo en la capa media arterial. (41, 42) Una vez que se desarrolla y se establece la hipertensión sólo hay cambios mínimos en la distensibilidad de los vasos proximales y no se producen modificaciones en la correspondiente a los vasos distales.

¿Cómo concurren la HVI y las alteraciones arteriales en la incidencia de cardiopatía coronaria?

La enfermedad coronaria es la secuela más frecuente y letal de la HTA e iguala en incidencia a la suma de las demás complicaciones de enfermedad cardiovascular. (43) La HTA afecta la circulación coronaria por distintos mecanismos: a mayor edad, la enfermedad coronaria compromete más vasos en los hipertensos que en los normotensos. (44) La enfermedad de tres vasos fue significativamente más frecuente entre los hipertensos que en los normo-

tensos en la sexta y la séptima décadas de la vida. El engrosamiento de la pared de las arteriolas coronarias, proceso que se conoce como remodelado vascular, y la "rarefacción" de los capilares (reducción del número de vasos intramiocárdicos) son las alteraciones estructurales coronarias más importantes en la HTA. Como consecuencia del remodelado vascular existe una disminución de la reserva de flujo coronario. (45) Esto responde a múltiples factores, como alteraciones estructurales de las arterias coronarias, trastornos funcionales de la microcirculación coronaria, cambios hemorreológicos y a la propia HVI. El VI hipertrófico tiene un consumo de O₂ aumentado, lo cual genera vasodilatación coronaria aun en condiciones basales. A la menor densidad capilar se le agrega el aumento de la distancia que dificulta el proceso de difusión, especialmente en el subendocardio, lo que causa una hipoperfusión subendocárdica relativa. (46, 47) Desde hace más de dos décadas se conoce que cierta proporción de hipertensos que sufren un cuadro sugestivo de angor pectoris con pruebas de esfuerzo positivas tienen coronariografías completamente normales. Se utilizó la terminología "angina microvascular" para designar este cuadro. (48) La HTA predispone al infarto de miocardio silente; su prevalencia es del 38% en los hombres y del 49% en las mujeres. (49) Esta incidencia elevada subraya la importancia de los controles electrocardiográficos periódicos en los pacientes hipertensos. Stewart (50) señaló que la reducción de la PAD más allá de un nivel crítico podría asociarse con una incidencia mayor de IAM, fenómeno que denominó "curva J". Ese riesgo es mayor en los pacientes hipertensos con enfermedad coronaria asociada. Por el contrario, Yusuf y colaboradores (51) observaron una disminución de eventos coronarios en los pacientes con disfunción ventricular izquierda cuyos niveles inicialmente bajos de PAD se redujeron aun más (por debajo de 85 mm Hg). Por su parte, en el estudio Framingham hubo mayor mortalidad con PAD bajas en sobrevivientes de IAM pero no en sujetos de bajo riesgo. (43) Por eso, Fletcher y Bulpitt (52) sostuvieron que la curva J es probablemente una consecuencia y no la causa de enfermedad coronaria. El estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) no pudo dar una respuesta definitiva a esa controversia. (53) En este estudio, la incidencia más baja de eventos cardiovasculares ocurrió con una PAD promedio de 82,6 mm Hg y el menor riesgo de mortalidad cardiovascular con una PAD promedio de 86,5 mm Hg. Las reducciones de la PAD por debajo de estas cifras no produjeron un beneficio adicional. (54)

Las alteraciones de la función VI en la HTA

Corresponden inicialmente a la disfunción dias-

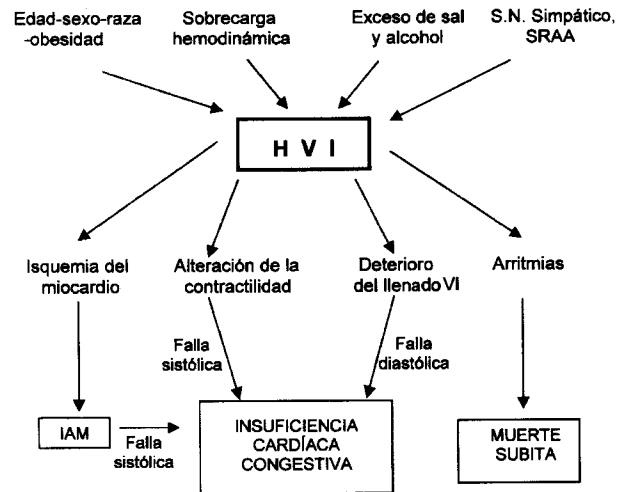


Fig. 2. Principales factores que participan en la producción y las consecuencias de la HVI. Abreviaturas: SN Simpático: Sistema nervioso simpático. SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

tólica, con llenado disminuido, como consecuencia del incremento en la rigidez del miocardio. Aunque la disfunción diastólica se comprueba en presencia de HVI, (55) también puede ocurrir antes de que se produzca el crecimiento del músculo cardíaco. (56) Algunas alteraciones de la función diastólica se pueden presentar en descendientes normotensos de padres hipertensos. (57) Cuando la evolución de la enfermedad es gradual progresa a la dilatación del VI y a la disminución de la función contráctil (disfunción sistólica). White y colaboradores (58) comprobaron una fracción de eyección menor durante el ejercicio en pacientes con HTA establecida respecto de aquellos con HTA de "guardapolvo blanco" y controles normotensos. Los factores que participan en la producción de la HVI y las consecuencias pueden apreciarse en la Figura 2.

Regresión de la HVI

La disminución de la masa VI en hipertensos se observó con la modificación en el estilo de vida y con tratamiento farmacológico y se asoció con la reducción de eventos cardiovasculares. (59) Este efecto fue independiente de cambios en otros factores de riesgo cardiovascular. (60) Se comprobó la reducción de la masa VI en pacientes con HTA leve a moderada luego de una dieta hiposódica. (61) Asimismo, la reducción del peso corporal demostró que está directamente asociada con la disminución de la masa VI en pacientes hipertensos obesos, con independencia de los cambios de PA. (62, 63) Aunque la práctica regular de ejercicio contribuye a mejorar el control de la PA en pacientes sedentarios con HTA leve, no se observó una reducción concomitante de la masa VI. (64) El análisis de más de 500 estudios en seres

humanos mostró que la masa VI disminuye si la PA se reduce en forma significativa por medio de la administración de las distintas clases de fármacos antihipertensivos, con excepción de los vasodilatadores periféricos (hidralazina y minoxidil) que pueden aumentarla. (65, 66) Si bien los cambios iniciales se notan a las cuatro semanas de la institución del tratamiento farmacológico, en la mayoría de los estudios una reducción significativa de la masa VI recién fue evidente 3 a 6 meses después. (67)

Un metaanálisis que comprendió todos los estudios realizados entre 1977 y 1990, e incluyó 2.357 pacientes, demostró que los inhibidores de la ECA (IECA) tienen más efecto que los bloqueantes betaadrenérgicos, los calcioantagonistas y los diuréticos para lograr la regresión de la HVI, a pesar de que todos ellos fueron efectivos en el logro de dicho objetivo. (68) Otro metaanálisis más reciente (69) mostró que los IECA fueron la clase de fármacos que produjeron una regresión más significativa. Estudios ulteriores comprobaron que los antagonistas de los receptores de la Ang II (ARB) tienen una eficacia similar a la de los IECA para revertir la HVI. (70, 71) Los IECA, los calcioantagonistas y los ARB producen una reducción significativa en la masa VI que puede preceder a sus efectos hemodinámicos. (72, 73)

Luego de la regresión de más de la mitad de la masa VI la reserva vasodilatadora retornó a valores normales. Esto indica una regresión concomitante del remodelado vascular. Sin embargo, si entonces se somete al corazón a electroestimulación de alta frecuencia, no se obtiene un aumento normal del flujo coronario. Ello indica que si bien hay una normalización de la reserva vasodilatadora en reposo, ésta no responde ante la taquicardia como en los pacientes sin HVI. (74) Estas observaciones sugieren que aun en casos de regresión total de la HVI pueden persistir algunos trastornos de la función cardíaca. No hay evidencias en estudios aleatorizados y controlados de que la regresión de la HVI se acompañe de una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares, incluida la muerte súbita. Sin embargo, un estudio (59) mostró que en aquellos en los que hubo una reducción de la masa VI en un período de 3,2 años, la incidencia de morbilidad cardiovascular fue significativamente menor. A pesar de que este resultado fue muy estimulante, es importante señalar que los pacientes que en ese estudio tuvieron regresión de la masa VI también mostraron un control más adecuado de su HTA.

Implicaciones diagnósticas y terapéuticas

La compleja afectación del miocardio y de la circulación coronaria en la HTA, que contribuye a disminuir la expectativa de vida de los pacientes, debe prevenirse con medios no farmacológicos y farma-

cológicos adecuados y con el empleo de conductas terapéuticas suficientemente agresivas para lograr la preservación de la estructura y la función normal o la regresión de la HVI cuando ésta se haya diagnosticado. Deben indicarse controles electrocardiográficos frecuentes en los hipertensos, debido a que no sólo padecen con mayor frecuencia eventos coronarios sino también por su incidencia significativa de infartos de miocardio silentes. Aunque la ecocardiografía es más sensible y específica para identificar la HVI que la electrocardiografía, la reproducibilidad de las mediciones ecocardiográficas de la masa VI en la clínica no es suficientemente confiable para el seguimiento de la regresión lograda con la terapéutica en un paciente determinado, por lo que se justifica sólo en casos seleccionados. (75, 76) En los hipertensos con disfunción sistólica se recomiendan los IECA (o los ARB) como terapéutica inicial y los diuréticos como terapia adicional. Si a pesar de dosis óptimas de IECA (o de ARB) o de su asociación con un diurético el paciente permanece hipertenso, la terapéutica adicional podría incluir bloqueantes betaadrenérgicos o dihidropiridinas de larga duración. En la actualidad existe consenso en que la elección de un agente determinado como terapia inicial de la HTA no debe basarse sólo sobre su capacidad para prevenir o revertir la HVI. Sin embargo, es importante tener en consideración que los beneficios máximos del tratamiento antihipertensivo pueden derivarse del tratamiento con agentes que reducen la presión arterial y afectan beneficiosamente la estructura y la función cardiovasculares.

SUMMARY

THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN HYPERTENSION, FROM GENETICS TO CLINICAL PRACTICE

Changes in LV geometry not only stratify target organ damage risks but are also related to hemodynamic parameter disturbances. While increased total peripheral resistance is the main promoter of left ventricular hypertrophy, the sympathetic and rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) hyperactivity and some others have important roles in the development of ventricular hypertrophy and vascular changes. It is of great interest the demonstration of alternative mechanisms of angiotensin II generation besides the angiotensin-converting enzyme (ACE) in myocardium and vascular wall, suggesting that cardiac angiotensin II could be produced at the tissue level by conversion of *in situ* synthesized rather than blood-derived angiotensin I. The increased wall stress imposed by the elevated blood pressure and neuroendocrine influences in-

duce mytogenic proto-oncogene expression that drives to hypertrophy and collagen interstitial deposition. There is endothelial dysfunction associated with reduce nitric oxide synthesis and increased production of a variety of mediators and growth factors. Reactive oxygen species influence both normal and abnormal cellular processes, including growth, hypertrophy, remodeling, lipid oxidation, modulation of vascular tone, and inflammation. Left ventricular hypertrophy regression obtained by means of sodium restriction, weight reduction and pharmacological therapy may at least partly restore coronary flow and might reduce cardiovascular morbidity.

Key words Hypertension - Left ventricular hypertrophy - Regression - Vascular changes

BIBLIOGRAFIA

1. Steele B. Hypertension - A case for lifestyle modification. *Can J Cardiol* 1999; 15: 657-660.
2. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
3. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee 1999. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
4. Levy D, Garrison RJ, Savage DD y col. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
5. Bikkina M, Levy D, Evans JC y col. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 272: 33-36.
6. Celentano A, Galderisi M, Garofalo M y col. Blood pressure and cardiac morphology in young children of hypertensive subjects. *J Hypertens* 1988; 6 (Suppl 4): S107-S109.
7. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV y col. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1008.
8. Devereux RB, Roman MJ, Ganau A y col. Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 802-809.
9. Bella JN, Wachtel K, Palmieri V y col. Relation of left ventricular geometry and function to systemic hemodynamics in hypertension: The LIFE Study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *J Hypertens* 2001; 19: 127-134.
10. Devereux RB, Roman MJ, Palmieri V y col. Left ventricular wall stresses and wall stress-heart rate products in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 1129-1138.
11. Olivetti G, Giordano G, Corradi D y col. Gender differences and aging effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1068-1079.
12. Messerli FH (ed). Left ventricular hypertrophy and its regression (2nd ed). London, UK, Science Press 1996; pp 2-9.
13. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1982; 1: 1165-1168.
14. Levy D, Anderson KM, Savage D y col. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
15. Dunn FG, Oigman W, Sundgaard-Riise K y col. Racial differences in cardiac adaptations to essential hypertension determined by echocardiographic indexes. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1348-1351.
16. Liao Y, Cooper RS, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a two-fold greater impact on survival in women than men. *Circulation* 1995; 92 (Suppl 1): 1130.
17. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE y col. Dietary salt intake. A determinant in cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 951-956.
18. Egan B, Julius S. Vascular hypertrophy in borderline hypertension: Relationship to blood pressure and sympathetic drive. *Clin Exp Hypertens A* 1985; 7: 243-255.
19. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 99S-105S.
20. Hirsch AT, Talsness CE, Schunkert H y col. Tissue specific activation of cardiac angiotensin converting enzyme in experimental heart failure. *Circ Res* 1991; 69: 475-482.
21. Case DB, Wallace JM, Keim HJ y col. Possible role of renin in hypertension as suggested by renin-sodium profiling and inhibition of converting enzyme. *N Engl J Med* 1977; 296: 641-646.
22. Van Kats JP, Danser AH, van Meegen JR y col. Angiotensin production in the heart. A quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation* 1998; 98: 73-81.
23. Balcells E, Meng QC, Johnson WH Jr y col. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: Methods and species considerations. *Am J Physiol* 1997; 273: H1769-H1774.
24. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT y col. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205-251.
25. Cingolani HE, Alvarez BV, Ennis IL y col. Stretch-induced alkalization of feline papillary muscle: An autocrine-paracrine system. *Circ Res* 1998; 83: 775-780.
26. Schorb W, Booz GW, Dostal DE y col. Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblasts. *Circ Res* 1993; 72: 1245-1254.
27. Harada K, Komuro I, Shiojima I y col. Pressure overload induces cardiac hypertrophy in angiotensin II type 1A receptor knockout mice. *Circulation* 1998; 97: 1952-1959.
28. Campbell SE, Janicki JS, Weber KT. Temporal differences in fibroblast proliferation and phenotype expression in response to chronic administration of angiotensin II or aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1545-1560.
29. Jalil JE, Janicki JS, Pick R y col. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension: Response to captopril. *Am J Hypertens* 1991; 4: 51-55.
30. Pearlman ES, Weber KT, Janicki JS y col. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart. *Lab Invest* 1982; 46: 158-164.
31. Brilla CG, Pick R, Tan LB y col. Remodeling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1355-1364.
32. Feldstein CA, Sabaris RP, Cohen A y col. Dynamics of the pulmonary circulation in systemic hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1: 113S-116S.
33. Warnholtz A, Nickenig C, Schultz E y col. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis. Evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999; 99: 2027-2033.
34. Dzau VJ. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl 4): S3-S10.
35. Luft FC. Workshop: Mechanisms and cardiovascular damage in hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 584-598.
36. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D y col. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101: 1372-1378.

37. Müller DN, Mervaala EM, Schmidt F y col. Effect of bosentan on NF-kappa B, inflammation, and tissue factor in angiotensin II-induced end-organ damage. *Hypertension* 2000; 36: 282-290.
38. Van Kesteren CA, van Heugten HA, Lamers JM y col. Angiotensin II-mediated growth and antigrowth effects in cultured neonatal rat cardiac myocytes and fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2147-2157.
39. Stout RW. Insulin as a mitogenic factor: Role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1991; 90: 62S-65S.
40. Pfeifle B, Ditschuneit H. Receptors for insulin and insulin-like growth factor in cultured arterial smooth muscle cells depends on their growth state. *J Endocrinol* 1983; 96: 251-257.
41. Clozel JP, Kuhn H, Hefti F. Decreases of vascular hypertrophy in four different types of arteries in spontaneously hypertensive rats. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 6B): 92S-95S.
42. Weber MA, Smith DH, Neutel JM y col. Arterial properties of early hypertension. *J Human Hypertens* 1991; 5: 417-423.
43. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB y col. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction, the Framingham Study. *Br Med J* 1991; 303: 385-389.
44. De Cesare N, Polese A, Cozzi S y col. Coronary angiographic patterns in hypertensive compared to normotensive patients. *Am Heart J* 1991; 121: 1101-1106.
45. Polese A, De Cesare N, Montorsi P y col. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients, with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83: 845-853.
46. Tomanek RJ, Palmer PJ, Peiffer GL y col. Morphometry of canine coronary arteries, arterioles and capillaries during hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1986; 58: 38-46.
47. Breisch EA, Houser SR, Carey RA y col. Myocardial blood flow and capillary density in chronic pressure overload of the feline left ventricle. *Cardiovasc Res* 1980; 14: 469-475.
48. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1979; 44: 999-1006.
49. Kannel WB, Dannenberg AL, Abbot RD. Unrecognized myocardial infarction and hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 109: 581-585.
50. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979; 1: 861-865.
51. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C y col. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173-1178.
52. Fletcher AE, Bulpitt CJ. How far should blood pressure be lowered? *N Engl J Med* 1992; 326: 251-254.
53. Kaplan N. J-curve not burned off by Hypertension Optimal Treatment. HOT study. *Lancet* 1998; 351: 1748-1749.
54. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SS y col. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
55. Fouad FM, Slominiski JM, Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension: Relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1500-1506.
56. Graettinger WF, Neutel JM, Smith DH. Left ventricular diastolic filling alterations in normotensive young adults with a family history of hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 51-56.
57. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction: The V-HeFT Study. *Circulation* 1990; 81 (Suppl III): III48-III53.
58. White WB, Schulman P, McCabe EJ y col. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA* 1989; 261: 873-877.
59. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D y col. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long term anti-hypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091-1095.
60. Koren MJ, Savage DD, Casale PN y col. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. *Circulation* 1990; 82 (Suppl III): III29 (abstract).
61. Jennings G, Dart A, Meredith I y col. Effects of exercise and other non-pharmacological measures on blood pressure and cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 2): S70-S74.
62. MacMahon SW, MacDonald GJ, Bernstein L y col. Comparison of weight reduction with metoprolol and treatment of hypertension in young overweight patients. *Lancet* 1985; 1: 1233-1236.
63. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S y col. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional hygienic therapy in the Treatment Of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698-706.
64. Kelemen MH, Efron MB, Valenti SA y col. Exercise training combined with antihypertensive drug therapy. Effects on lipids, blood pressure and left ventricular mass. *JAMA* 1990; 263: 2766-2771.
65. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A y col. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: A meta-analysis. *Am J Cardiol* 1996; 77: 17B-19B.
66. Messerli FH. Left ventricular hypertrophy and its regression. London, UK, Science Press Ltd; 1996.
67. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
68. Dahlof B. Effect of angiotensin II blockade on cardiac hypertrophy and remodeling: A review. *J Hum Hypertens* 1995; 9 (Suppl 5): 537-544.
69. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-1513.
70. Nunez E, Hosoya K, Susic D y col. Enalapril and losartan reduced cardiac mass and improved coronary hemodynamics in SHR. *Hypertension* 1997; 29: 519-524.
71. Gavras H. Update on the clinical pharmacology of candesartan cilexetil. *Am J Hypertens* 2000; 13: 25S-30S.
72. Aristizabal D, Messerli FH, Frohlich ED. Disparate structural effects of left right ventricles by angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73: 483-487.
73. Frohlich ED. AT₁ receptors: Coronary flow and flow reserve. *Am J Hypertens* 2000; 13: 39S-44S.
74. Antony I, Nitenberg A, Foulst JM y col. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 514-520.
75. Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS y col. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 424-430.
76. Feldman RD, Campbell N, Larochelle P y col. 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. *CMAJ* 1999; 161 (Suppl 12): S1-S17.