

## El corazón en la hipertensión

### The heart in hypertension

EDWARD D. FROHLICH

Alton Ochsner Medical Foundation,  
New Orleans, Louisiana.

Recibido para su publicación: 6/1984

Before discussing the hemodynamic factors associated with development of hypertensive heart disease, it is important to recognize that the most common form of clinical hypertension, essential hypertension, is a disease that involves a disarray of the variety of pressor mechanisms that serve to control arterial pressure at normal levels in normotensive individuals.

Thus, in the expression of essential hypertension there might be greater participation of one or more of these mechanisms, each having its effects not only on vascular resistance and in elevating arterial pressure, but also upon the heart itself. Other considerations that are important in an understanding of hypertensive heart disease is that in some individuals the rise in arterial pressure is slow and almost imperceptibly progressive, whereas in other individuals this pressure rise may be more steep. Consequently, the adaptation of the heart in hypertension is necessarily variable, depending upon: a) the duration of hypertension; b) the rate of progression of the disease; c) the severity of the disease; d) the mechanisms that participate in elevating the pressure, and e) several other factors that we shall discuss later.

Antes de comenzar a considerar los factores hemodinámicos asociados al desarrollo de la enfermedad cardíaca hipertensiva es importante tener en cuenta que la forma más común de hipertensión clínica, la hipertensión esencial, es una enfermedad caracterizada por la desorganización de una variedad de mecanismos presores que regulan la presión arterial dentro de niveles normales en los individuos normotensos.

De acuerdo con lo anterior, en la expresión hipertensión esencial puede existir una mayor participación de uno o más de estos mecanismos, poseyendo cada uno sus efectos no sólo en la resistencia vascular y en la elevación de la presión arterial sino también sobre el corazón mismo. Otras consideraciones importantes para la comprensión de la enfermedad cardíaca hipertensiva son que en algunos individuos la elevación de la presión arterial es lenta y casi imperceptiblemente progresiva, mientras que en otros individuos la presión se eleva en forma más precipitada. Consecuentemente, la adaptación del corazón en la hipertensión es necesariamente variable y dependerá de: a) la duración de la hipertensión, b) la velocidad de progresión de la enfermedad, c) la severidad de la enfermedad, d) los mecanismos que intervienen en la elevación de la presión y e) algunos otros factores que se discutirán después.

Nuestro concepto de las alteraciones hemodinámicas en la enfermedad cardíaca hipertensiva ha sido muy bien resumido por Félix Meerson graduando la función cardíaca según las enfermedades que se asocian con sobrecarga de presión. Hay un primer estadio de hiperfunción

---

Address for reprints:

Dirección postal:  
Alton Ochsner Medical Foundation  
1516 Jefferson Highway  
New Orleans, Louisiana 70121  
USA

Our concept of the hemodynamic alterations in hypertensive heart disease has been best summarized by Felix Meerson's staging of cardiac function in diseases associated with pressure overload. There is first a stage of hyperfunction, followed by a stage of cardiac structural adaptation manifested by ventricular hypertrophy; and when the heart no longer can adapt to maintain this stability of function, ventricular failure supervenes.

The stage of ventricular hyperfunction in hypertensive heart disease may be best exemplified by our earlier studies in borderline hypertensive man in which we demonstrated a slight but significant rise in arterial pressure (although at other times pressure may be within the normal range).

This increased arterial pressure was associated with an increased heart rate, cardiac output, and left ventricular ejection rate, and, in later echocardiographic studies, by an increased left ventricular ejection fraction and fiber shortening rate.

Tarazi and his colleagues have shown that this increased myocardial contractility may be analogous to an infusion of isoproterenol in normal individuals, showing that the increased contractility provided an augmented cardiac output that was over and above what would be appropriate for venous return. Indeed, during this developmental stage of hypertension, venous return may also be increased, thereby contributing to the elevated cardiac output as a manifestation of peripheral vasoconstriction redistributing the circulating volume to the cardiopulmonary area. Thus, the augmented cardiac output may be explained on two bases: a) an increase in venous return increasing the cardiopulmonary volume, and b) an increased myocardial contractility that may be explained by intrinsic myocardial hyperfunction because of the increased afterload and possibly also by increased extrinsic adrenergic factors. Both explanations are compatible with Meerson's hyperfunction.

It should be remembered that even though the total peripheral resistance is normal in patients with borderline hypertension, it is inappropriately so since normotensive indivi-

seguido por otro de adaptación estructural cardíaca manifestada por hipertrofia ventricular, y cuando el corazón no se puede adaptar más para mantener esta estabilidad funcional se produce entonces la insuficiencia ventricular.

El estadio de hiperfunción ventricular en la enfermedad cardíaca hipertensiva puede ser mejor ejemplificado según nuestros estudios iniciales en el paciente hipertenso límite, en el cual hemos demostrado un leve aunque significativo aumento de la presión arterial a pesar de que en otras ocasiones la presión arterial puede encontrarse dentro del rango normal.

La presión arterial elevada se asoció con una frecuencia cardíaca aumentada, lo mismo el volumen minuto y la velocidad de acortamiento de la fibra cardíaca.

Tarazi y colaboradores han demostrado que esta contractilidad miocárdica aumentada puede ser análoga a una infusión de isoproterenol en individuos normales, evidenciándose que la contractilidad aumentada proporcionaba un volumen minuto cardíaco que era mayor y que estaba más allá de lo que podría explicarse solamente por un retorno venoso incrementado. Tan es así que durante el desarrollo de este estadio de la hipertensión el retorno venoso puede también incrementarse contribuyendo de esta manera al elevado volumen minuto cardíaco como una manifestación de vasoconstricción periférica que redistribuye el volumen circulatorio en el área cardiopulmonar. De acuerdo con lo anterior el volumen minuto cardíaco aumentado puede ser explicado sobre dos bases: a) un incremento en el retorno venoso que aumenta el volumen cardiopulmonar y b) una contractilidad miocárdica aumentada que puede ser explicada por una hiperfunción miocárdica intrínseca debido a una sobrecarga incrementada y también posiblemente por factores adrenérgicos aumentados. Ambas explicaciones son compatibles con la hiperfunción descripta por Meerson.

Debe recordarse que aun cuando la resistencia periférica total sea normal en pacientes con hipertensión límite, es inapropiada dado que los individuos normotensos con este grado de volumen minuto aumentado tienen una resistencia periférica total disminuida.

En otros informes hemos clasificado la parti-

duals with this degree of cardiac output increase would have a reduced total peripheral resistance.

In other reports we classified cardiac involvement in essential hypertension into four stages: an initial stage of no apparent cardiac involvement; a second stage identified by left atrial enlargement; a third stage characterized by obvious left ventricular hypertrophy; and a fourth stage of congestive heart failure.

Our studies in the late 1960's permitted this classification, showing that from one group to the next there was a progressive increase in arterial pressure that paralleled a rising total peripheral resistance.

The faster heart rate observed in all stages may be analogous to the physiologists' demonstration of reset baroreceptors in hypertension since one would normally expect that a progressively rising arterial pressure would be associated with a proportionate slowing of heart rate.

We also demonstrated that the resting cardiac output was not normal in patients with obvious ventricular hypertrophy. And in the patients with left atrial abnormality there was evidence of impaired ventricular contractility as evidenced by a reduced left ventricular ejection rate. These studies were subsequently supported by our later echocardiographic findings with Dr. Francis Dunn in patients with essential hypertension who were similarly classified.

This was the first echocardiographic report concerned with hypertensive heart disease and our findings confirmed the earlier studies demonstrating that in patients with left atrial abnormality as well as with obvious ventricular hypertrophy there was a significant reduction in left ventricular ejection fraction and in fiber shortening rate. Thus, our earlier contention was supported: the earlier stage of atrial abnormality did not reflect atrial disease, *per se*, but early left ventricular hypertrophy that was manifested by the reduced compliance of the early enlarging left ventricle.

In addition, our echocardiographic findings confirmed that the patients with atrial abnormality and, later, with left ventricular hypertrophy demonstrated an increasing left ventricular mass as well as septal and posterior wall thicknesses. Moreover, the electrocardio-

cipación cardíaca en la hipertensión esencial en cuatro grados: un estadio inicial de participación cardíaca inaparente; un segundo, que se identifica por un agrandamiento auricular izquierdo; un tercero, caracterizado por una hipertrofia ventricular izquierda evidente, y un cuarto, por la presencia de insuficiencia cardíaca manifiesta.

Nuestros estudios correspondientes a las pos-trimerías de los años 60 constituyeron la base que nos permitió la clasificación mencionada arriba, evidenciando que de un grupo al siguiente existía un progresivo aumento de la presión arterial en forma paralela a una elevación de la resistencia periférica total.

La frecuencia cardíaca en todos los estadios puede homologarse a la demostración de los fisiólogos acerca del reacomodamiento de los barorreceptores en la hipertensión, dado que uno podría normalmente esperar que una presión arterial progresivamente en ascenso debería asociarse con una disminución progresiva de la frecuencia cardíaca.

Hemos considerado también que el volumen minuto cardíaco en reposo no era normal en pacientes con hipertrofia ventricular evidente. Los pacientes que poseen una anormalidad auricular izquierda tenían su contractilidad ventricular alterada, según lo evidenciaba una velocidad de eyección ventricular izquierda reducida. Estos estudios han sido subsiguientemente confirmados por nuestros últimos hallazgos ecocardiográficos con el Dr. Francis Dunn. Fueron efectuados en pacientes con hipertensión esencial comprendidos en la clasificación similar mencionada.

Fue aquél el primer informe ecocardiográfico vinculado con la enfermedad cardíaca hipertensiva y nuestros hallazgos confirmaron los estudios iniciales que demostraban que los pacientes con anormalidad auricular izquierda, como aquellos con una evidente hipertrofia ventricular, tenían una significativa reducción en la fracción de eyección ventricular izquierda y en la velocidad de acortamiento de la fibra. De esta manera fue confirmado nuestro punto de vista inicial: el estadio más temprano de afectación cardíaca en la hipertensión, caracterizado por anormalidad auricular, no reflejaba enfermedad auricular *per se*, a la inversa de la hipertrofia ventricular izquierda precoz, manifestada por una compla-

graphic diagnosis of left atrial abnormality was confirmed structurally by a measurably increased left atrial size.

These echocardiographic findings that supported the progressively developing hypertrophy are critical to our present knowledge about hypertensive heart disease.

We used rather stringent indices of obvious left ventricular hypertrophy: chest x-ray Ungerleider index of 10% or more associated with at least two electrocardiographic indices of left ventricular hypertrophy including the McPhee index requiring that the tallest R and deepest S waves in the precordium must be 4.5 mv or more, a criterion with only a 1.5% false positivity.

More recently, we demonstrated that even before electrocardiographic evidence of abnormalities of left atrial enlargement or ventricular hypertrophy, it is possible by echocardiographic techniques to demonstrate impaired left ventricular diastolic filling.

Studies by Smith and Fouad and their respective colleagues demonstrated early impairment of left ventricular diastolic function in patients without cardiac enlargement and with mild to moderately severe hypertension as well as in patients with more severe cardiac involvement.

And Dr. Ratts and his colleagues demonstrated markedly impaired diastolic filling in patients with ventricular hypertrophy associated with a variety of pressure-overload diseases. Thus, it is appropriate to conclude that even before ventricular hypertrophy is obvious, the earliest functional ventricular changes can be demonstrated echocardiographically and by gated blood pool scintigraphy by altered diastolic ventricular filling reflecting the abnormal compliance of a stiffer hypertrhophying left ventricle.

At the time that we pursued these early clinical studies, we began a parallel series of studies in an experimental model of naturally developing genetic hypertension, the spontaneously hypertensive rat. In these studies we compared the cardiac function of these SHR rats with two normotensive strains and at three different ages. Cardiac function in these rats was assessed by rapidly infusing Tyrode's solution for one minute and measuring the

cencia reducida del ventrículo que se hipertrofia tempranamente.

Por otra parte, nuestros hallazgos ecocardiográficos confirmaron que los pacientes con anormalidad auricular y posteriormente con hipertrofia ventricular izquierda, demostraban una masa ventricular aumentada, lo mismo con respecto al septum y al espesor de la pared posterior. Además, el diagnóstico de anormalidad auricular izquierda mediante electrocardiografía fue confirmado estructuralmente con la medición del tamaño aumentado de la aurícula izquierda.

Estos hallazgos ecocardiográficos, que pusieron en evidencia la hipertrofia en desarrollo progresivo, han sido cruciales para el conocimiento actual acerca de la enfermedad cardíaca hipertensiva.

Hemos utilizado índices bastante rigurosos para valorar la hipertrofia ventricular izquierda evidente: el índice de 10% o más de Ungerleider en la radiografía de tórax asociado con al menos dos índices electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, incluyendo el índice de Mc Phee, que requiere que las ondas R más altas y las S más profundas en las precordiales tengan 4,5 mV o más, criterio que arroja sólo un 1,5% de falsos positivos.

Más recientemente hemos demostrado que incluso antes de la evidencia de anormalidades, ya sea agrandamiento auricular izquierdo o hipertrofia ventricular, es posible con la ecocardiografía demostrar un lleno diastólico ventricular izquierdo alterado.

Estudios efectuados por Smith, Fouad y sus respectivos colegas demostraron una alteración precoz de la función diastólica ventricular izquierda en pacientes sin agrandamiento cardíaco y con hipertensión más moderadamente severa, similar a los pacientes que poseen una afectación cardíaca más severa.

Ratts y colaboradores demostraron, por otra parte, un lleno diastólico muy alterado en pacientes con hipertrofia ventricular que se asocia con una variedad de enfermedades caracterizadas por la sobrecarga de presión. De este modo es oportuno concluir que, aún antes que la hipertrofia ventricular se haga evidente, los cambios más precoces funcionales del ventrículo pueden

peak cardiac output.

Our findings confirmed Meerson's stage of stable hyperfunction in the presence of established left ventricular hypertrophy; and only in the oldest (83 weeks) spontaneously hypertensive rats was an impaired pumping ability demonstrated. Question has been raised, however, as to whether the SHR may have a uniquely impaired left ventricle muscle independent of the hypertrophy that we associated with the progressively rising arterial pressure.

Recent studies by the Pfeffers confirm our earlier findings, although they compared the Dahl sodium-sensitive rat with its sodium-resistant normotensive controls.

Thus, we have demonstrated in patients with borderline and established essential hypertension with ventricular hypertrophy further confirmation of Meerson's postulates of ventricular hyperfunction and stable hyperfunction associated with progressive developing left ventricular hypertrophy. Yet to be studied in any depth is the problem of cardiac failure associated with hypertension. This problem will be most difficult to evaluate because of a variety of clinical factors involved including the: paucity of patients with pure hypertensive heart failure; widespread availability of antihypertensive therapy; and coexistence of hypertension at this stage with atherosclerotic and other cardiac diseases.

In assessing the physiological and biochemical alterations associated with cardiac failure in hypertension, it is important to remember the factors of: duration and rapidity of the development of hypertension; the age, sex, and race of the patients; coexistent diseases; the various coexistent participation of pathophysiological mechanisms; and the spectrum of associated therapeutic interventions. These factors all render conclusions as to the natural development of cardiac failure difficult to formulate. Many of the factors that are associated with the congestive heart failure state, including the nervous system and catecholamines, the renopressor system, sodium and volume, and humoral changes, may also be the same factors that were responsible for the initiation, development, and maintenance of the hypertension

ser demostrados ecocardiográficamente y por centellografía radioisotópica, que señalarán un lleno ventricular diastólico que refleja la complacencia anormal de un ventrículo izquierdo hipertrófico y más rígido.

En la época en que emprendimos estos estudios clínicos iniciales comenzamos una serie de investigaciones paralelas con un modelo experimental sobre hipertensión genética que se desarrolla naturalmente en la rata espontáneamente hipertensa. En esos estudios comparamos la función cardíaca de esas ratas espontáneamente hipertensas con dos cepas normotensas y en tres diferentes edades. La función cardíaca en estas ratas fue valorada utilizando una solución Tyrode en infusión rápida durante un minuto, calculando el volumen minuto máximo.

Nuestros hallazgos confirmaron el estudio de Meerson sobre hiperfunción estable en presencia de hipertrofia ventricular izquierda establecida. Sólo en las ratas espontáneamente hipertensas más viejas (83 semanas) pudo demostrarse una alteración en la función de bomba. Se ha cuestionado, no obstante, si estas ratas podrían haber tenido una alteración autónoma del músculo del ventrículo izquierdo independientemente de la hipertrofia que asociamos con la presión arterial en aumento progresivo.

Estudios recientes de los Pfeffers confirman nuestros hallazgos iniciales, aunque comparan la rata de Dahl sensible al sodio con sus controles normotensos resistentes al sodio.

De este modo hemos podido demostrar, en pacientes con hipertensión límite establecida con hipertrofia ventricular, una más amplia confirmación de los postulados de Meerson acerca de hiperfunción ventricular e hiperfunción estable asociada con hipertrofia ventricular izquierda en desarrollo progresivo. De cualquier manera, debe aún estudiarse en profundidad la cuestión de la insuficiencia cardíaca a hipertensión arterial, lo que significará grandes dificultades de evaluación debido a la variabilidad de factores involucrados; entre ellos merecen destacarse: a) el escaso número de pacientes que poseen insuficiencia cardíaca de origen hipertensivo puro, b) la difundida disponibilidad de aplicar una terapéutica antihipertensiva y c) la coexistencia de hipertensión con enfermedad ateroesclerótica y

even before cardiac failure supervened. Question then may legitimately be asked: if these factors have participated earlier in the development and maintenance of the disease, will the degree or their participation later in cardiac failure be as meaningful functionally as in the other diseases in which they have been shown to be associated with cardiac failure.

Associated with the development of cardiac failure is an alteration of sodium and water homeostasis, either through reduced renal blood flow or secondary induction of hormonal changes. But there may also be an inborn defect in sodium metabolism that is present in patients with hypertension. In this regard, a number of studies recently have underscored the demonstration of an abnormality in sodium transport in red cells of patients with hypertension. Moreover, a number of investigators, including de Wardener, Dahl, Buckalew, Blaustein and their respective associates, have postulated that a third factor may be responsible for altered natriuresis in patients with hypertension. Further, 20 years ago Braunwald and Harrison published a provocative editorial that considered the heart as an endocrine organ—primarily related to catecholamines. In the past year or two, a number of studies have been concerned with a new factor—perhaps a hormone—that is only produced in the heart and has been termed the atrial natriuretic factor. This substance is produced in granules found in the atrium but not in the ventricle and is responsible for a very profound natriuresis that is out of proportion to the degree of potassium that is excreted in the urine.

Studies from our laboratory demonstrated for the first time the existence of this factor in the human left atrium; and it demonstrates a similar degree of natriuresis as found in rabbit, dog, and baboon in the rat bioassay system.

Thus, teliologically, one would be tempted to accept the existence of natriuretic hormone produced in the atrium, a site that may be an ideal location for the body to perceive first an overload of the circulation. Clearly, this work is in its infancy, and we are eagerly anticipating

otras en este estadio de la enfermedad.

Cuando se registran las alteraciones fisiológicas y bioquímicas asociadas con la insuficiencia cardíaca en la hipertensión, es importante recordar los factores de: duración y rapidez en el desarrollo de la hipertensión, la edad, sexo y raza de los pacientes, enfermedades coexistentes, la participación de varios mecanismos fisiopatológicos asociados y el espectro de intervenciones terapéuticas vinculadas. Todos estos factores conducen a conclusiones que hacen difícil formular el desarrollo natural de la insuficiencia cardíaca. Muchos de estos factores que se asocian a un estado de insuficiencia cardíaca congestiva, incluidos el sistema nervioso y las catecolaminas, el sistema renopresor, el sodio, la volemia y los cambios humorales, pueden ser también los mismos factores responsables de la iniciación, desarrollo y mantenimiento de la hipertensión, incluso antes de que se instale la insuficiencia cardíaca. Es entonces que puede cuestionarse legítimamente si estos factores han participado precozmente en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad; su grado de participación posterior en la insuficiencia cardíaca tendrá tanto significado funcional como en otras enfermedades en las que se ha comparado su asociación con insuficiencia cardíaca.

El desarrollo de insuficiencia cardíaca se encuentra asociado a una alteración en la homeostasis del sodio y del agua, ya sea a través de un flujo sanguíneo renal reducido o a una inducción secundaria de cambios hormonales. Puede no obstante existir también un defecto congénito del metabolismo del sodio presente en pacientes con hipertensión. En este sentido numerosos estudios han subrayado la demostración de una anormalidad del transporte de sodio en los glóbulos rojos de los pacientes con hipertensión. Además, una serie de investigadores que incluye a Wardener, Dahl, Buckalew, Blaustein y colaboradores postularon que un tercer factor puede ser responsable de una natriuresis alterada en pacientes con hipertensión. Por otra parte, veinte años atrás, Braunwald y Harrison publicaron un provocativo editorial en el que consideraban al corazón como un órgano endocrino, vinculando este concepto con las catecolaminas. Uno o dos años atrás se publicó una serie de estudios

the new data to be developed in this important area.

I should like to return to the consideration of a variety of factors associated with left ventricular hypertrophy. We have already demonstrated that associated with the progressively increasing left ventricular afterload and other hemodynamic alterations, there is a proportionate increase in left ventricular mass. But other factors may participate in the development of hypertrophy. For example, the pressor factors themselves that account for the rising arterial pressure and total peripheral resistance may directly increase cardiac mass. For example, in myocardial cell suspensions, norepinephrine and angiotensin II have been shown to stimulate myocardial protein synthesis. Other factors include other humoral substances; factors related to sex, age, race; coexistent diseases such as obesity and atherosclerosis; and even the antihypertensive therapy that is prescribed.

To support the contention that these other factors must be considered are data from spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto normotensive rats. In the SHR arterial pressure stabilizes by 26 weeks of age, but left ventricular hypertrophy continues to progress well after the ventricular afterload has stabilized.

To determine whether there was a reserve potential of the left and right ventricles to increase mass further when the rat was challenged with an additional hemodynamic load, we exercised the SHR and two normotensive control rat strains by having them swim two hours a day, five days a week, for several months. The left ventricular-to-body weight ratio increased by a similar increment in the hypertensive and both normotensive strains. Similar findings were observed with the right ventricle. Renal mass increased in all three strains and we also observed an increased adrenal mass which we postulated could be related to increased catecholamine production. These findings lend support to the notion that there could be some humoral, circulating factor associated with the development of ventricular hypertrophy as well as with the increased mass of other organs.

Another factor that may be related to the

concernientes a un nuevo factor, quizás una hormona, que sólo se produciría en el corazón y ha sido denominada *factor auricular natriurético*. Esta sustancia se produce en forma de gránulos que se hallan en la aurícula pero no en el ventrículo y es responsable de una muy profunda natriuresis que está fuera de proporción con la cantidad de potasio que se excreta en la orina.

Estudios efectuados en nuestro laboratorio demostraron por primera vez la existencia de este factor en la aurícula izquierda humana y permitieron evidenciar un grado similar de natriuresis en el conejo, en el perro, en el mono mandril y en la rata, según lo determinó un bioensayo.

De acuerdo con lo anterior, uno podría sentirse tentado de aceptar la existencia de una hormona natriurética producida en la aurícula, lugar que puede constituir la localización ideal en el organismo para percibir primero una sobrecarga circulatoria. Debe quedar en claro que estos trabajos recién comienzan y sólo estamos anticipando ansiosamente las nuevas ideas que se van desarrollando en esta esfera.

Me gustaría volver a considerar una variedad de factores que se asocian con la hipertrofia ventricular izquierda. Hemos demostrado ya que junto con la sobrecarga ventricular progresivamente creciente existen otras alteraciones hemodinámicas, y hay un aumento de la masa ventricular izquierda, aunque otros factores pueden participar en el desarrollo de la hipertrofia. Por ejemplo, los factores presores que por sí mismos conducen a la elevación de la presión arterial y de la resistencia periférica total pueden aumentar directamente la masa cardíaca. Como ejemplo, en suspensiones de células miocárdicas se ha observado que la norepinefrina y la angiotensina II estimulan la síntesis miocárdica de proteínas. Otros factores incluyen diversas sustancias humorales, factores vinculados con el sexo, edad, raza y enfermedades coexistentes, tales como obesidad y ateroesclerosis; es necesario incluir también la terapéutica antihipertensiva que se prescriba.

A fin de proporcionar sustento al punto de vista de que estos factores deben ser considerados están los datos obtenidos de las ratas Wistar Kyoto hipertensas espontáneas y normotensas.

development of ventricular hypertrophy may be the gender of the subject.

In earlier work we were most interested in learning whether reducing cardiac output, using beta blocking drugs, would modify development of hypertension in rats so treated from conception. We had previously demonstrated that beta blocking drugs failed to reduce pressure in the SHR. In these studies we demonstrated a very slight reduction in pressure in male SHR's that was unassociated with any change in cardiac mass. In contrast, the female rats demonstrated no change in pressure but a significant decrease in left ventricular-to-body weight ratios.

Other studies in our laboratory have shown that gonadectomy of male and female rats will reduce the development of arterial pressure with time in proportion to the presence of the male sex hormone. These findings demonstrated parallel changes in body mass as well as cardiac mass. Another factor that must be considered is the role of age on left ventricular mass; and Lakotta has demonstrated a direct relationship between the age of normotensive human subjects and left ventricular diastolic thickness as well as left ventricular mass.

And so we come to the role of therapy on left ventricular mass. Early studies from Cleveland Clinic and from our laboratories at Ochsner demonstrated regression of cardiac size in hypertensive rats treated with a variety of adrenergic inhibiting drugs. In contrast, drugs that failed to inhibit the adrenergic nervous system or the renopressor system, but reflexively stimulated these systems by vasodilation, failed to regress cardiac mass.

A dissociation exists between the hemodynamic effects and cardiac regression potential of methyldopa. This may be demonstrated in normotensive and spontaneously hypertensive rats even though arterial pressure was reduced only in the SHR. There were no cardiac hemodynamic effects with the dextroisomer of this compound. In other studies using a pharmacological agent of similar action, clonidine, the lower dose of clonidine had the same hemodynamic effects as methyldopa, but it failed to regress cardiac hypertrophy. When the dose was increased threefold, the hemodynamic effects

En la rata hipertensa espontánea la presión arterial se estabiliza alrededor de la semana 26 de vida, pero la hipertrofia ventricular izquierda continúa progresando tiempo después que la sobrecarga ventricular se ha estabilizado.

Para determinar si existía susceptibilidad potencial del ventrículo izquierdo y derecho para aumentar su masa en estas ratas, especialmente cuando reciben una carga hemodinámica adicional, hemos experimentado tanto en las ratas hipertensas espontáneas como sobre dos cepas de ratas normotensas utilizadas como control. Para estos efectos las hacíamos nadar dos horas por día, cinco días a la semana, durante varios meses. La relación entre el peso ventricular y la masa corporal creció en incrementos proporcionales tanto en las provenientes de cepas hipertensivas como normales. Con el ventrículo derecho se registraron hallazgos similares. La masa renal aumentó en las tres cepas y observamos también un aumento en la masa adrenal, por lo que hemos deducido que esto podría estar vinculado con una producción aumentada de catecolaminas. Estos hallazgos abonan la noción de que podría existir algún factor humorral circulante asociado con el desarrollo de hipertrofia ventricular tanto como del incremento de la masa de otros órganos.

Otro de los factores que puede estar vinculado a la hipertrofia ventricular es el sexo del sujeto.

En trabajos iniciales teníamos un gran interés en determinar si al reducir el volumen minuto cardíaco utilizando bloqueantes beta podría modificarse el desarrollo de hipertensión en ratas tratadas de esta manera desde la concepción. Hemos demostrado previamente que los betabloqueantes fallan en reducir la presión en las ratas hipertensas espontáneas. En esos estudios comprobamos una muy pequeña reducción en la presión arterial de las ratas macho espontáneamente hipertensas, lo que no se asociaba con cambios en la masa cardíaca. En contraste, las ratas hembra no evidenciaron cambios en la presión sino una significativa reducción en la relación del peso ventricular izquierdo con la masa corporal.

Otros estudios efectuados en nuestro laboratorio permitieron demostrar que la gonadectomía de las ratas macho y hembra atenuaría el

were not obtained. However, clonidine, acting as a peripheral alpha-receptor agonist to increase total peripheral resistance, produced regression of ventricular mass. In contrast to these findings, the vasodilating compound hydralazine had more salutary hemodynamic effects, although ventricular mass was not changed. In fact, ventricular mass even increased in the normotensive rats despite a fall in ventricular afterload and in increased outflow tract compliance. These findings were also shown by Tarazi and his associates who also demonstrated an increased ventricular mass with minoxidil.

Recently, we and others reported a similar disparity in the hemodynamic and cardiac regression effects of the slow-entry channel calcium blocking drugs. There was a regression of cardiac mass in normotensive and hypertensive rats; but this was associated with reduced ventricular afterload only in the hypertensive rats.

The foregoing presents a natural history in the development of left ventricular hypertrophy.

Over many years in man there is a progressive rise in arterial pressure and total peripheral resistance that is associated with a parallel increase in cardiac mass.

We have indicated that factors other than hemodynamic changes may also participate in the development of hypertrophy. But a clinical dilemma —a therapeutic dilemma— has now presented itself. Antihypertensive therapy may not only be associated with a reduction and control of arterial pressure to normal levels; it is also associated with a regression in cardiac mass. What can we as physicians anticipate when this therapy may be abruptly discontinued by a patient? Arterial pressure will not rise in the slow and progressive way in which the natural development of hypertension occurred. It will increase precipitously in a square-wave fashion; and at that time the adaptative myocardial changes may not be available to protect the circulation. Some of our antihypertensive drugs may regress hypertrophy, but others may retain hypertrophy.

We must therefore ask further questions about performance of the heart with left ventricular hypertrophy and with its regression.

desarrollo de la presión arterial en el transcurso del tiempo en proporción a la presencia de hormona sexual masculina. Otro factor que debe ser considerado es el concerniente a la edad con respecto a la masa ventricular izquierda; Lakotta ha demostrado una relación directa entre la edad de sujetos humanos normotensos, el espesor diastólico ventricular izquierdo y la masa ventricular izquierda.

Así arribamos a la función de la terapéutica sobre la masa ventricular izquierda. Estudios iniciales de la Cleveland Clinic y de nuestros laboratorios de Ochsner demostraron una regresión del tamaño cardíaco en ratas hipertensas tratadas con una variedad de drogas antiadrenérgicas. Como contraste, las drogas que fracasaron para inhibir el sistema adrenérgico o el sistema renopresor pero que en forma refleja estimularon estos sistemas mediante vasodilatación, fracasaron en producir regresión de la masa cardíaca.

Existe una disociación entre los efectos hemodinámicos y la regresión potencial de la hipertrofia cardíaca que produce la metildopa. Esto puede ser demostrado en pacientes normotensos y en ratas espontáneamente hipertensas, aun cuando la presión arterial se haya reducido sólo en las últimas. No se produjeron efectos hemodinámicos cardíacos con el dextroisómero de este compuesto. En otros estudios en los que se utilizó un agente farmacológico de acción similar, la clonidina, la dosis más baja de éste evidenció los mismos efectos hemodinámicos que la metildopa pero fracasó en inducir la regresión de la hipertrofia cardíaca. Cuando la dosis fue incrementada tres veces no se produjeron los efectos hemodinámicos; no obstante la clonidina, actuando como un agonista receptor periférico alfa para aumentar la resistencia periférica total, produjo regresión de la masa ventricular. En contraste con estos hallazgos, el compuesto vasodilatador hidralazina mostró efectos hemodinámicos más saludables, aunque no hubo cambios en la masa ventricular. De hecho, la masa ventricular aun aumentó en ratas normotensas, a pesar del descenso en la sobrecarga ventricular y un aumento en la complacencia en el tracto de salida. Estos hallazgos han sido también demostrados por Tarazi y colaboradores, quienes asimismo registraron un aumento de la masa ven-

We must know the precise mechanisms that translate the physical stimulus of increased pressure and ventricular afterload into the biochemical processes that initiate development of left ventricular hypertrophy. We must learn whether hypertensive heart failure is itself analogous to other forms of pressure overload cardiac failure. We must ascertain whether the regression of left ventricular hypertrophy is a "good" or "bad" feature of therapy.

Clearly, the patient with left ventricular hypertrophy who remains untreated is at a greater cardiovascular risk. He has increased numbers of premature contractions and an increased risk of sudden death.

But is the untreated patient with therapeutically mediated regression of left ventricular hypertrophy also at increased risk?

Still to be understood more clearly is the role of coexistent diseases. The patient with obesity and hypertension, for example, has an increased volume load imposed upon the ventricle responding to an increased pressure load. This provides a twofold stimulus for a dimorphic cardiac adaptation: pressure and volume overloads. We also must anticipate research into the role of atherosclerosis complicating hypertension.

In this spirit we look forward to a variety of exciting new areas opening up for clarification in the next few years.

#### SELECTED REFERENCES (BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA)

- Frohlich ED: Hemodynamics and other determinants in development of left ventricular hypertrophy: Conflicting factors in its regression. *Fed Proceed* 42: 2709-2715, 1983.
- Frohlich ED: Physiological considerations in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 75 (3A): 12-18, 1983.
- Frohlich ED: The heart in hypertension. In Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M (eds): *Hypertension: physiopathology and treatment* (2nd ed), pp 791-810. McGraw-Hill Book Company, New York, 1983.
- Frohlich ED (ed): *Pathophysiology: altered regulatory mechanisms in disease* (3rd ed). JB Lippincott Company, Philadelphia, 1984.
- Frohlich ED: Newer antihypertensive drugs. In Yu P, Goodwin JF (eds): *Progress in Cardiology*, Vol 12, pp 265-290. Lea & Febiger, Philadelphia, 1984.

tricular al utilizar minoxidil.

Recientemente, nuestro grupo y otros notaron una disparidad similar en los efectos hemodinámicos y los de la regresión de la hipertrofia cardíaca con el uso de drogas bloqueadoras de los canales lentos del calcio. Se produjo una regresión de la masa cardíaca en ratas normotensas e hipertensas, aunque estuvo asociada con una sobrecarga ventricular reducida sólo en las ratas hipertensas.

En los párrafos siguientes se analizará la historia natural del desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda.

Durante muchos años se produce en el hombre un aumento progresivo de la presión arterial y de la resistencia periférica total, lo que se asocia con un aumento paralelo de la masa cardíaca.

Hemos indicado que otros factores, además de los cambios hemodinámicos, pueden también participar en el desarrollo de la hipertrofia, aunque surge por sí mismo un dilema clínico en su faz terapéutica. La terapéutica antihipertensiva puede asociarse no sólo con una reducción y control de la presión arterial hasta sus límites normales; se asocia también con una regresión de la masa cardíaca. ¿Qué podemos anticipar nosotros como médicos cuando esta terapéutica puede ser interrumpida bruscamente por un paciente? La presión arterial no aumentará en la forma progresivamente lenta bajo la cual se produce el desarrollo natural de la hipertensión. Aumentará en forma precipitada, en forma de onda cuadrada y con una velocidad tal que los cambios miocárdicos adaptativos no habrán tenido tiempo de desarrollarse para proteger la circulación. Algunas de nuestras drogas antihipertensivas pueden inducir la regresión de la hipertrofia pero otras pueden mantenerla.

Por lo analizado anteriormente debemos formularnos varias preguntas acerca del trabajo del corazón con hipertrofia ventricular izquierda y cuando se produce la regresión de ésta. Deben conocerse los mecanismos precisos que traducen el estímulo físico de la presión aumentada y de la sobrecarga ventricular a los procesos bioquímicos que inician el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda. Es necesario determinar si la insuficiencia cardíaca en la hipertensión es en sí misma análoga a otras formas de insuficiencia

cardíaca por sobrecarga de presión y es también necesario asegurar si la regresión de la hipertrofia ventricular es un hecho "bueno" o "malo" de la terapéutica.

Es un hecho perfectamente claro que el paciente con hipertrofia ventricular izquierda que no se trata tiene un alto riesgo cardiovascular; ha incrementado el número de extrasístoles y consecuentemente el riesgo de muerte súbita.

Debemos preguntarnos también si el paciente no tratado, con una hipertrofia ventricular izquierda en regresión mediante la terapéutica, posee asimismo un riesgo aumentado.

Por otra parte, es necesario que se comprenda más claramente el papel de las enfermedades coexistentes, por ejemplo el caso del paciente con obesidad e hipertensión, que tiene una sobrecarga de volumen impuesta al ventrículo como consecuencia de una sobrecarga de presión. Esto último proporciona un estímulo doble para una adaptación cardíaca dimórfica: sobrecargas de presión y de volumen. Debemos anticipar la investigación sobre el papel de la ateroesclerosis complicando la hipertensión.

Con este espíritu debemos esperar la apertura de nuevas áreas que surgirán a la investigación y que permitirán clarificar este problema en los próximos años.