

Hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y muerte súbita

FRANZ H. MESSERLI, MARIO McLOUGHLIN

Departamento de Hipertensión, Clínica Ochsner y Fundación Médica Alton Ochsner, New Orleans, USA

Trabajo recibido para su publicación: 7/91. Aceptado: 10/91

Dirección para separatas: Dr. Messerli, Clínica Ochsner, 1514 Jefferson Highway, New Orleans, Louisiana 70121, USA

La existencia de hipertrofia ventricular izquierda ha sido identificada como un poderoso factor de riesgo para la aparición de muerte súbita y otras patologías cardiovasculares. La hipertrofia ventricular izquierda da origen a extrasistolia ventricular incluso en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias. Los mecanismos de generación de las extrasístoles son multifactoriales e involucran el agrandamiento de la fibra miocárdica y la hipertrofia medial de las arterias coronarias, así como también la presencia de áreas focales de fibrosis y de isquemia subendocárdica que puedan impedir la propagación normal del impulso a través del miocardio. La hipertrofia ventricular izquierda puede ser reducida por terapéutica antihipertensiva específica, pero no todas las drogas son igualmente potentes en este aspecto. Se ha demostrado una reducción de la masa ventricular durante el tratamiento con drogas antiadrenérgicas de acción central, inhibidores de la convertasa, antagonistas del calcio, betabloqueantes y algunos bloqueantes alfa, pero no con hidralazina, minoxidil y sólo en menor grado usando diuréticos. El tratamiento con bloqueantes del calcio y con betabloqueantes permite esperar no sólo una disminución de la masa ventricular sino también de las arritmias ventriculares. Queda por definir si esta reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y la consiguiente supresión de la ectopía ventricular mejoran el pronóstico desfavorable que tienen estos pacientes.

Anualmente más de medio millón de personas mueren súbitamente en los Estados Unidos. Esta muerte súbita es a menudo de origen cardíaco y la enfermedad coronaria es la principal causa. Desafortunadamente, en alrededor de un cuarto de los casos la muerte súbita representa la primera y única manifestación de coronariopatía.¹ En más del 90% de estos pacientes la muerte súbita es el resultado de taquiarritmias del tipo de la taquicardia o fibrilación auricular.² Recientemente la hipertensión arterial y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) han sido identificadas como poderosos factores de riesgo para el desarrollo de diversas patologías cardiovasculares, incluyendo muerte súbita. Sorprendentemente, por muchos años la HVI no fue considerada como causa de muerte súbita pues se la consideraba sólo la adaptación del miocardio a un aumento del trabajo hemodinámico producido por la hipertensión. En los últimos años, la llamada HVI fisiológica fue diferenciada de la HVI patológica. La HVI fisiológica sería la resultante de un condicionamiento aeróbico, mientras que la HVI patológica se debería a un incremento sostenido de la postcarga, como en el caso de la hipertensión arterial. Esta HVI patológica puede identificarse en hasta un 50% de los pacientes con hipertensión leve.³⁻⁹

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA: Factor de riesgo de muerte súbita

Hace más de dos décadas el estudio Framingham^{10,11} documentó que la HVI es un factor de riesgo para el desarrollo de angina pectoris, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular y, lo que es aún más importante, muerte súbita. Estos hallazgos no fueron confirmados por algún tiempo, tal vez porque en esos años el diagnóstico de HVI se hacía con criterios electrocardiográficos. Se argumentaba que la morbimortalidad cardiovascular se hallaba elevada sólo en pacientes que, además de los criterios de voltaje para HVI, tenían cambios del segmento ST-T reflejando enfermedad coronaria subyacente.¹¹ Publicaciones más recientes por parte del estudio Framingham^{12,13} anulan totalmente esas objeciones: la documentación de la presencia de HVI usando criterios ecocardiográficos se correlaciona con un incremento del riesgo de sufrir enfermedad coronaria. Este incremento es independiente de la edad, de la presión arterial, de los niveles de colesterol sérico, del hábito de fumar y del tratamiento antihipertensivo. Estos hallazgos fueron corroborados y aun extendidos por el estudio prospectivo de Cornell: la HVI verificada por criterios ecocardiográficos se halla relacionada con

un significativo incremento de la morbimortalidad cardiovascular. Este riesgo parece ser mayor en los pacientes con HVI concéntrica, que es la típica adaptación a la sobrecarga de presión.^{14,15} Incluso en los ancianos la HVI demostró ser un poderoso factor de riesgo de fibrilación ventricular y muerte súbita.¹⁶

El Cook County Hospital¹⁷ efectuó un análisis de regresión múltiple por etapas e identificó a la HVI como el factor de riesgo de muerte más poderoso que la edad, el sexo, la fracción de eyección o el número de arterias coronarias afectadas en la coronariografía. Estos hallazgos demuestran claramente que la HVI incrementa drásticamente el riesgo de muerte súbita de origen cardiológico y que este riesgo es independiente de la presión arterial. Queda, pues, dar respuesta a este interrogante: ¿cuáles son las conexiones entre HVI y muerte súbita?

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y ARRITMIAS VENTRICULARES

Las arritmias ventriculares son la causa más común de muerte súbita. Hasta hace poco no existían datos sobre la relación HVI y arritmias ventriculares; por esta razón decidimos estudiar, usando electrocardiograma de 24 horas, pacientes hipertensos con y sin HVI y sujetos normotensos. Los pacientes con HVI tenían mayor cantidad y complejidad de arritmias que los pacientes sin HVI o normotensos.¹⁸ La presencia de HVI se relacionaba también con una posición más alta en la clasificación de Lown y Wolf.

Como ninguno de nuestros pacientes tenía síntomas o signos de coronariopatía, concluimos que la HVI era, *per se*, la fuente de las arritmias.¹⁸ Estos hallazgos sobre esta arritmicidad de la HVI fueron corroborados y extendidos pocos años después por McLenachan y colaboradores,¹⁹ quienes demostraron que la taquicardia ventricular y otras arritmias eran mucho más comunes en pacientes con HVI que en aquellos sin HVI o en sujetos normales. En ese estudio la influencia potencial de la isquemia miocárdica en la arritmogénicidad de la HVI fue descartada usando angiografía. Una variedad de informaciones recientes en todo el mundo han confirmado la conexión entre HVI y extrasistolia ventricular.²⁰⁻²⁶ También documentamos²⁷ que las arritmias ventriculares ocurren no sólo en la HVI concéntrica (engrosamiento parietal a expensas del volumen del ventrículo) sino también en la excéntrica (dilatación ventricular con engrosamiento parietal) y en pacientes con hipertrofia septal aislada.²² Los pacientes obesos hipertensos con HVI excéntrica

tienen más extrasístoles y ocupan posiciones superiores, en la clasificación de Lown y Wolf, que los sujetos delgados con similar elevación de la presión arterial pero sin HVI.²⁷ Nuestros hallazgos proveen una contraparte electrofisiológica de los datos de Framingham, identificando la obesidad *per se* como factor de riesgo de muerte súbita de origen cardíaco.²⁸

PATOGENESIS DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES EN LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

Una variedad de mecanismos pueden llevar a la generación de impulsos ectópicos en la hipertrofia miocárdica:

1. La propagación homogénea del impulso a través del miocardio está perturbada en los pacientes con HVI debido a la hipertrofia de los miocitos y a la existencia de pequeñas áreas de fibrosis y cicatrices. Esto puede llevar a mecanismos de reentrada que, a su vez, pueden desencadenar la automaticidad ventricular.²⁹ Se ha demostrado que la prevalencia de fibrosis intersticial en las biopsias de miocardio es mucho mayor en los pacientes con HVI y colgajos de taquicardia que en aquellos que no tienen tales arritmias.³⁰
2. Se ha comprobado que los pacientes con HVI tienen una reserva coronaria disminuida, incluso en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias.³¹⁻³³ Esta reserva coronaria disminuida parece corresponderse, tal como ha sido verificado por biopsia endomiocárdica,^{31,34,35} con la hipertrofia de la media en las arterias coronarias. Resulta claro entonces que pequeñas áreas isquémicas en el miocardio proveen el sustrato ideal para la generación de impulsos ectópicos.
3. El estiramiento de la fibra miocárdica ha sido considerado como un factor de disminución del potencial de reposo, lo que hace que la célula sea vulnerable a la despolarización espontánea. En consecuencia, un incremento en la tensión parietal puede llevar también a arritmias ventriculares. Sideris y colaboradores³⁶ han demostrado que un incremento agudo de la tensión arterial puede provocar arritmias y, a su vez, en los pacientes con arritmias ventriculares, que la disminución de la presión arterial lleva a una disminución de las arritmias.
4. Un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático podría ser el común

denominador para la hipertensión, la HVI y las arritmias ventriculares. Lown y colaboradores^{37,38} han sugerido que el incremento en la actividad simpática es un importante factor de riesgo para la producción de fibrilación ventricular en ausencia de enfermedad coronaria. Nosotros hemos documentado recientemente que las arritmias ventriculares son comunes en pacientes con circulación hiperdinámica, indicando un incremento en la estimulación simpática cardíaca.³⁹ En forma similar, Agabiti-Rosei y colaboradores⁴⁰ han probado que las arritmias ventriculares dependen, al menos en cierto grado, de la estimulación simpática en pacientes con HVI.

Estos puntos indican que el miocardio hipertrofico provee un terreno fértil para la inducción de arritmias. En consecuencia, cambios funcionales o hemodinámicos agudos pueden agregar una agresión más y producir arritmias más severas, las que pueden ser un anticipo de fibrilación ventricular o muerte súbita.

ARRITMIAS VENTRICULARES Y MUERTE SUBITA

Queda por dilucidar si existe o no una conexión entre las arritmias ventriculares y la muerte súbita. Por un lado, está claro que la extrasistolia ventricular simple en un paciente sin enfermedad cardíaca tiene poca o ninguna significación. Por otra parte, las arritmias ventriculares complejas, y particularmente los colgajos de taquicardia ventricular en pacientes con cardiomiopatía y enfermedad coronaria, han sido identificados como importantes factores de riesgo.^{41,42} Los hallazgos preliminares en pacientes con HVI e hipertensión indican que la muerte súbita es precedida por arritmias ventriculares.^{43,44} Se ha demostrado que la HVI es el factor de riesgo más importante para la muerte súbita en hombres de 60 a 69 años de edad.⁴⁴ La presencia de extrasistolia ventricular implica que el factor de riesgo de muerte súbita aumenta en 2,2. El riesgo cardiovascular se incrementa más dramáticamente en los pacientes que tienen arritmias ventriculares e isquemia miocárdica en el electrocardiograma de 24 horas.⁴⁵ Estos estudios, si bien preliminares y no concluyentes, parecen indicar que la inestabilidad eléctrica en pacientes con HVI (e isquemia miocárdica) es un indicador de pronóstico grave.

ARRITMIAS VENTRICULARES LUEGO DE LA REDUCCION DE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR

La HVI puede ser reducida usando una variedad de drogas antihipertensivas. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que no todos los agentes antihipertensivos tienen la misma potencia para reducir la HVI.⁴⁶⁻⁵⁰ Por ejemplo, los vasodilatadores arteriolares como la hidralazina o el minoxidil no reducen la HVI aunque poseen una documentada eficiencia antihipertensiva.⁵¹

En forma similar, los diuréticos tiazídicos son mucho menos capaces de reducir la HVI que lo que se podría suponer por su efecto antihipertensivo.^{47,51} Contrariamente, los agentes antiadrenérgicos de acción central como la metildopa parecen producir una regresión de la HVI mayor que la que correspondería a su efecto antihipertensivo.⁵² Debido a que la hipertensión arterial e HVI se asocian a las arritmias ventriculares, uno podría preguntarse si una reducción en la HVI podría llevar a una disminución de las arritmias ventriculares. Hemos comprobado recientemente que los pacientes con HVI leve y arritmias ventriculares que fueron tratados con antagonistas del calcio (verapamil, diltiazem e isradipina) experimentaron una significativa reducción de las arritmias ventriculares en forma paralela con la disminución de la HVI.⁵³ En contraste, los pacientes que fueron tratados con diuréticos tiazídicos no tuvieron reducción de la HVI o de las arritmias ventriculares, aun cuando existió una disminución similar de la presión arterial (Fig. 1). Hallazgos preliminares

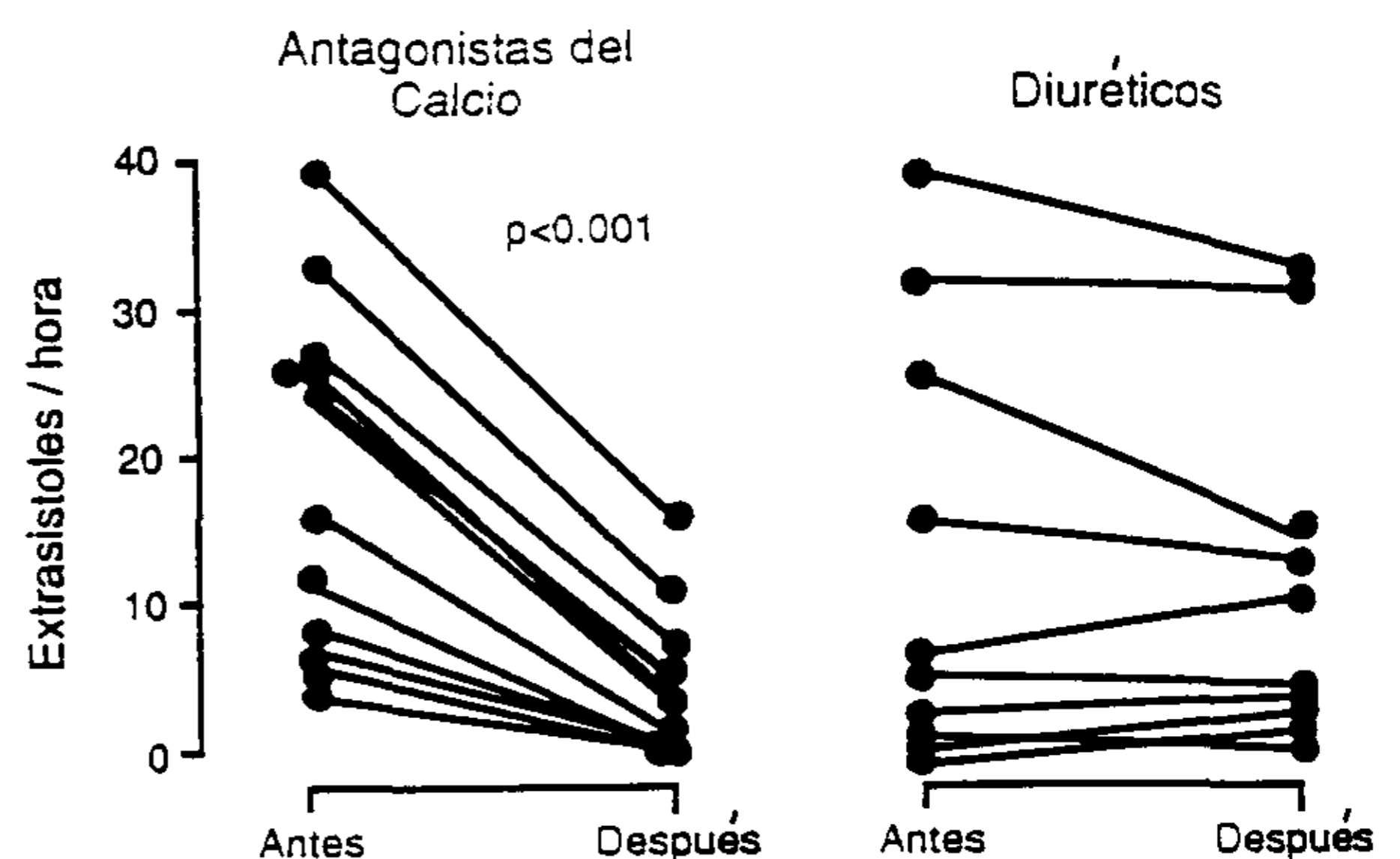


Fig. 1. Prevalencia de extrasistolia ventricular antes y después del tratamiento antihipertensivo con antagonistas del calcio y diuréticos (tomado de Messerli FH, Núñez BD, Núñez MM, Garavaglia GE, Schmieder RE, Ventura HO: Hypertension and sudden death: Disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. Arch Intern Med 1989; 149: 1263-1267. (Copyright 1989, American Medical

de Clementy y colaboradores⁵⁴ indican que el tratamiento antihipertensivo con sotalol disminuye también la frecuencia y severidad de las arritmias ventriculares. Surge entonces la inquietud de saber si estos hallazgos favorables pueden ser extrapolados a otras drogas que han demostrado reducir la HVI, tales como los inhibidores de la enzima convertasa. Estas drogas disminuyen las arritmias ventriculares en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, pero no se ha comprobado el mismo efecto en pacientes con HVI.

¿Cuáles son, entonces, los mecanismos electrofisiológicos que llevan a la supresión de las arritmias ventriculares durante el tratamiento antihipertensivo?

1. Si uno acepta que la extrasistolia ventricular es el resultado de una masa ventricular aumentada, entonces, una disminución de la HVI debería producir una disminución de las arritmias ventriculares.
2. La disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca disminuye la postcarga del ventrículo izquierdo y por ello disminuye el estrés parietal. Estas condiciones hemodinámicas favorables pueden mejorar una isquemia subendocárdica latente y disminuir la extrasistolia por este mecanismo. (Debe tenerse presente, no obstante, que una disminución aguda de la presión arterial en pacientes con HVI, particularmente en asociación con taquicardia, puede reducir drásticamente la reserva coronaria y dar origen a isquemia.)
3. La terapia antihipertensiva prolongada no sólo disminuye la HVI sino que también disminuye la hiperplasia medial de las arterias coronarias. Como la hiperplasia de la media ha sido identificada como un mecanismo patogenético contributivo a la extrasistolia ventricular, su disminución debería mejorar la perfusión coronaria y por ello disminuir la extrasistolia ventricular.⁵⁵
4. Un efecto electrofisiológico directo de los antagonistas del calcio o de los betabloqueantes podría suprimir la extrasistolia en el miocardio hipertrófico.⁵⁶ En forma opuesta, los diuréticos, mediante la producción de hipopotasemia e hipomagnesemia, podrían aumentar la inestabilidad eléctrica.⁵⁷ De hecho, se ha observado un aumento de la extrasistolia ventricular en pacientes tratados con diuréticos tia-

zídicos.⁵⁸⁻⁶⁰ La excesiva mortalidad observada en el Multiple Risk Factor Trial⁶¹ ha sido atribuida por algunos autores a la hipopotasemia producida por los diuréticos tiazídicos.

En resumen, estos hallazgos preliminares indican que una reducción de la HVI puede llevar a una disminución de las arritmias ventriculares. Queda por determinar si esta disminución de las arritmias puede atribuirse a la disminución de la HVI o está relacionada con propiedades electrofisiológicas o hemodinámicas específicas de una droga o clase de drogas.

¿DISMINUYE EL RIESGO DE MUERTE SUBITA CUANDO DISMINUYE LA HVI?

La siguiente secuencia de eventos ha sido relativamente documentada:

1. La HVI predispone a arritmias ventriculares.
2. La HVI ha sido identificada como un poderoso factor de riesgo para la aparición de patología cardiovascular, incluyendo muerte súbita.
3. La HVI puede ser reducida por terapia antihipertensiva.
4. La regresión de la HVI usando ciertas drogas se asocia con reducción de las arritmias ventriculares.

No obstante, no está claro aún si la reducción de la HVI reduce el riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Los hallazgos preliminares del Framingham Heart Study⁶² indican que la mortalidad cardiovascular cae alrededor del 25% con la reducción de la HVI. Sin embargo, el diagnóstico de HVI en este estudio fue hecho con criterios electrocardiográficos y radiológicos. Debido a que el electrocardiograma es menos sensible que el ecocardiograma en la identificación de HVI, estos hallazgos preliminares de Framingham no permiten obtener conclusiones firmes. Sólo un cuidadoso estudio prospectivo puede finalmente contestar la pregunta acerca de si la reducción de la HVI reduce el riesgo cardiovascular en forma independiente de la disminución de la tensión arterial. Hasta que estos conceptos no estén debidamente aclarados, nosotros sólo podemos expresar que la terapia antihipertensiva específica que reduce la HVI reducirá también la inestabilidad electrofisiológica en el miocardio hipertrófico.

SUMMARY

Left ventricular hypertrophy (LVH) has been identified as a powerful risk factor for sudden death and other cardiovascular morbidity and mortality. LVH has been

documented to give rise to ventricular ectopy even in the absence of myocardial ischemia. Mechanisms of ectopic impulse generation in LVH are multifactorial and involve enlarged myocytes, focal areas of fibrosis, and subendocardial ischemia as well as medial hypertrophy of the coronary arteries impeding homogeneous impulse propagation throughout the myocardium. LVH can be reduced by specific antihypertensive therapy although not all antihypertensive agents are equipotent in this regard. A reduction of LVH with calcium antagonists and possibly with beta-blockers has been shown to diminish ventricular arrhythmias. Whether or not such a reduction of LVH and suppression of ventricular ectopy will improve its unfavorable prognosis remains to be determined.

BIBLIOGRAFIA

- Paul O, Schatz M: On sudden death. *Circulation* 1971; 43: 7-10.
- Seipel L, Briethardt G: Plotzlicher Herztod. In: Roskamm H (ed): *Koronarerkrankungen. Handbuch der Inneren Medizin*. Springer-Verlag, 1984, p 835.
- Granger BD, Karimeddini MK, Smith VE, Shapiro HR, Katz AM, Riba AL: Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy. I: Physiologic hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 862-868.
- Hartford M, Wikstrand J, Wallentin I, Ljungman S, Wilhelmssen L, Berglund G: Diastolic function of the heart in untreated primary hypertension. *Hypertension* 1984; 6: 329-338.
- Nishimura T, Yamada Y, Kawai C: Echocardiographic evaluation of long-term effects of exercise on left ventricular hypertrophy and function in professional bicyclists. *Circulation* 1980; 61: 832-840.
- Roeske WR, O'Rourke RA, Klein A, Leopold G, Karliner JS: Noninvasive evaluation of ventricular hypertrophy in professional athletes. *Circulation* 1976; 53: 286-291.
- Schmieder RE, Messerli FH: Reversal of left ventricular hypertrophy: A desirable therapeutic goal? *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 6): S16-S22.
- Schmieder RE, Ruddel H, Grube E, Schulte W: Depressed myocardial contractility in early left ventricular hypertrophy (LVH). *Circulation* 1988; 78 (Suppl II): II-75.
- Tubau JF, Szlachcic J, Braun S, Massie BM: Impaired left ventricular functional reserve in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1989; 14: 1-8.
- Kannel WB: Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75 (Suppl 3A): 4-11.
- Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR: Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1970; 72: 813-822.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1989; 110: 101-107.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
- Casale PN, Devereux RB, Milner M et al: Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in men and women with uncomplicated essential hypertension (submitted).
- Aronow WS, Koenigsberg M, Schwartz KS: Usefulness of echocardiographic left ventricular hypertrophy in predicting new coronary events and atherothrombotic brain infarction in patients over 62 years of age. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1130-1132.
- Cooper R, Simmons BE, Castaner A, Santhanam V, Mar M: Left ventricular hypertrophy is associated with increased mortality independent of ventricular function and the number of coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol* 1990; 65: 441-445.
- Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED: Hypertension and sudden death: Increased ventricular ectopy activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77: 18-22.
- McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ: Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787-792.
- Gleichman U, Brauns N, Mannebach N, Bogunovic N, Seggewiss H: Hypertensive Herzkrankheit bei milder Hypertonie. *Munch Med Wschr* 1986; 128: 844.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP: Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560-565.
- Núñez BD, Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE: Exaggerated atrial and ventricular excitability in hypertensive patients with isolated septal hypertrophy (ISH) (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 225A.
- Papademetriou V, Notagariacomo A, Heine D, Fletcher R, Freis E: Ventricular arrhythmias in patients with essential hypertension (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 105A.
- Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, Seeley D, Hearst N, Hulley SB: Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 742-747.
- Widimsky J, Cifkova R: Hypertension and arrhythmias. A review. *Cor Vasa* 1989; 31: 157-163.
- Yurenev A, Nikulin I, Kosenko A, Dubov P: Arrhythmias in hypertensives with left ventricular hypertrophy (abstract). *Am J Hypertens* 1990; 3 (Part 2): 5A.
- Messerli FH, Núñez BD, Ventura HO, Snyder DW: Overweight and sudden death: Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med* 1988; 147: 1725-1728.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
- Toyoshima H, Park Y-D, Ishikawa Y et al: Effects of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1938-1945.
- McLenachan JM, Dargie HJ: Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy: relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens* 1990; 3: 735-740.
- Opherk D, Mall G, Zebe H et al: Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; 69: 1-7.
- Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM et al: Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation* 1987; 75 (Suppl I): I19-I-25.
- Strauer BE: Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1979; 44: 999-1006.
- Folkow B: The Fourth Volhard Lecture. Cardiovascular structural adaptation: its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci Mol Med* 1975; 48 (Suppl): 205.
- Schwartzkopff B, Frenzel H, Vogt M, Motz W, Strauer BE: Myocardial structure in patients with reduced coronary

- reserve in hypertensive heart disease. *Circulation* 1989; 80 (Suppl II): II-539.
36. Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis L, Adrastas A, Mouloupoulos SD: Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1987; 8: 45-52.
 37. Lown B, Temite JV, Reich P, Gaughan C, Regestein Q, Hai H: Basis for recurring ventricular fibrillation in the absence of coronary heart disease and its management. *N Engl J Med* 1976; 294: 623-629.
 38. Lown B, Verrier RL, Rabinowitz SH: Neural and psychological mechanisms and the problem of sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1977; 39: 890-902.
 39. Schmierer RE, Messerli FH: Correlates of ventricular ectopy in hypertensive heart disease. *Arch Intern Med* (submitted).
 40. Agabiti-Rosei G, Malerba M, Rizzoni D et al: Ventricular arrhythmias as related to adrenergic activity in untreated patients with cardiac hypertrophy (abstract). *Am J Hypertens* 1990; 3 (Part 2): 2A.
 41. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S: Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977; 297: 750-757.
 42. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE: Prognostic significance of 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-257.
 43. Aronow WS, Epstein S, Koenigsberg M, Schwartz KS: Usefulness of echocardiographic left ventricular hypertrophy, ventricular tachycardia and complex ventricular arrhythmias in predicting ventricular fibrillation or sudden cardiac death in elderly patients. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1124-1125.
 44. Le Heuzey J-Y, Guize L: Cardiac prognosis in hypertensive patients: Incidence of sudden death and ventricular arrhythmias. *Am J Med* 1988; 84 (Suppl IB): 65-68.
 45. Juul-Moller S, Hedblad BO, Svensson K et al: Prognostic information carried by ST segment depressions and arrhythmias in a cohort from a general population (abstract). *Circulation* 1989; 80 (Suppl II): II-615.
 46. Taquini CM: Cardiac function in experimental hypertension. *Am Heart J* 1988; 116: 607-610.
 47. Devereux RB, Pickering TG, Cody RJ, Laragh JH: Relation of renin-angiotensin system activity to left ventricular hypertrophy and function in experimental and human hypertension. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 87-103.
 48. Mace PJE, Littler WA, Glover DR, Rowlands DB, Stallard TJ: Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. Comparative effects of three different drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 7 (Suppl 2): S52-S55.
 49. Messerli FH, Schmierer R: Left ventricular hypertrophy: a cardiovascular risk factor in essential hypertension. *Drugs* 1986; 31 (Suppl 4): 192-201.
 50. Messerli FH: Antihypertensive therapy - going to the heart of the matter. *Circulation* 1990; 81: 1128-1135.
 51. Drayer JI, Gardin JM, Weber MA, Aronow WS: Cardiac muscle mass during vasodilation therapy of hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 727-732.
 52. Fouad FM, Nakashima Y, Tarazi RC, Salcedo EE: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with methyldopa: Lack of association with blood pressure control. *Am J Cardiol* 1982; 49: 795-801.
 53. Messerli FH, Núñez BD, Núñez MM, Garavaglia GE, Schmierer RE, Ventura HO: Hypertension and sudden death: Disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1263-1267.
 54. Clementy J, Safar M, Vrancea F: Cardiac arrhythmias in hypertension. Prospective study including 251 patients. Efficacy of sotalol (abstract). *Eur Heart J* 1989; 10 (Suppl): 201.
 55. Heagerty AM, Bund SJ, Aalkjaer C: Effects of drug treatment on human resistance arteriole morphology in essential hypertension: direct evidence for structural remodelling of resistance vessels. *Lancet* 1988; 2: 1209-1212.
 56. β -blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714.
 57. Levy D, Anderson KM, Christiansen JC, Campanile G, Stokes J III: Antihypertensive drug therapy and arrhythmia risk. *Am J Cardiol* 1988; 62: 147-149.
 58. Hollifield J, Slaton PE: Thiazide diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias. *Acta Med Scand* 1981; 647 (Suppl): 67-73.
 59. Caralis PV, Materson BJ, Pérez-Stable E: Potassium and diuretic-induced ventricular arrhythmias in ambulatory hypertensive patients. *Miner Electrol Metab* 1984; 10: 148-154.
 60. Holland OB, Nixon JV, Kuhnert L: Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am J Med* 1981; 70: 762-768.
 61. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
 62. Kannel WB, D'Agostino BB, Levy D, Belanger AJ: Prognostic significance of regression of left ventricular hypertrophy (abstract). *Circulation* 1988; 78 (Suppl II): II-89.

Comentario editorial

Hipertrofia ventricular izquierda y muerte súbita

RAFAEL SALVADOR ACUNZO

Servicio de Cardiología, Hospital General de Agudos "J. M. Ramos Mejía", Buenos Aires

Recientemente se ha reconocido que la hipertensión arterial y su consecuencia la hipertrofia ventricular izquierda es un factor predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular.^{1, 2}

En el trabajo "Hipertensión arterial, hipertrofia ventricular y muerte súbita" los Dres. Messer-

li y Mc Loughlin realizan una detallada revisión acerca de los factores etiopatológicos que pueden llevar a la muerte súbita a pacientes con hipertrofia ventricular izquierda debida a hipertensión arterial.

La muerte súbita que ocurre en adultos mayo-

res de 35 años, es debida en su inmensa mayoría a cardiopatía isquémica,³ pero en algunas ocasiones la hipertrofia ventricular izquierda es la única alteración hallada en la necropsia de pacientes que fallecen súbitamente.⁴ La hipertrofia ventricular izquierda puede proporcionar el sustrato anatómico indispensable para la aparición de arritmias ventriculares malignas en ausencia de enfermedad coronaria.

En animales de experimentación, mediante la técnica de "banding aórtico", al cabo de uno a ocho meses se observan en el ventrículo izquierdo hipertrofiado parches de fibrosis miocárdica, rodeados de áreas normales.⁵ Esto provoca dispersión de la refractariedad y de la repolarización ventricular, haciendo que el miocardio sea más vulnerable a la fibrilación ventricular.⁶ Estas alteraciones serían capaces de generar reentradas, siendo éste el mecanismo electrofisiológico responsable de las arritmias ventriculares malignas premonitorias de muerte súbita.

Existen profundas divergencias sobre este punto. Según refieren los autores Messerli y Mc Loughlin, drogas que bloquean los canales de calcio, como el verapamil, que tiene un escaso efecto sobre las arritmias ventriculares por reentrada, provocan una significativa reducción de las arritmias ventriculares en pacientes hipertensos.⁷ Cabría esperar, por lo tanto, una disminución en la tasa de mortalidad de estos pacientes.

Sin embargo, existen situaciones clínicas, como la miocardiopatía hipertrófica, en donde la hipertrofia ventricular izquierda tiene un rol protagónico y las drogas betabloqueantes y bloqueantes cálcicos no se han mostrado eficaces para prevenir o disminuir la incidencia de muerte súbita arrítmica.^{8,9}

Estudios recientes confirman que la hipertrofia ventricular izquierda provoca alteraciones de los períodos refractarios y de la repolarización ventricular⁶⁻¹⁰ y demuestran que las drogas bloqueantes de los canales de calcio (verapamil) no modifican estos parámetros, mientras que el risotilide (un inhibidor de los canales de potasio) homogeiniza los períodos refractarios y acorta los potenciales de acción prolongada, provocando una marcada reducción en la incidencia de fibrilación ventricular.¹⁰

En pacientes hipertensos con severa hipertrofia ventricular izquierda en los cuales el grado de alteración miofibrilar es similar al encontrado

en la miocardiopatía hipertrófica,¹¹ la regresión de estas alteraciones por drogas hipotensoras es poco probable. Con lo cual el sustrato anatómico generador de las arritmias ventriculares malignas permanecería de este modo inalterable.

Existe además una relación directa y lineal entre el grosor de la pared ventricular izquierda y la aparición de arritmias ventriculares, siendo mayor la posibilidad de muerte súbita cuanto más severa es la hipertrofia ventricular izquierda.¹²

Si trabajos futuros confirman estos resultados, el tratamiento de estos pacientes debería ser más agresivo. Así sería lícito proponer un tratamiento antiarrítmico adicional a pacientes hipertensos con severa hipertrofia ventricular izquierda; el patrón anatómico de estos pacientes no se diferencia del de aquellos con miocardiopatía hipertrófica,¹¹ en los que se descartó enfermedad coronaria como origen de las arritmias ventriculares malignas.

BIBLIOGRAFIA

1. Oparil S: Pathogenesis of ventricular hypertrophy. JACC 1985; 58: 57-68.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. N Engl J Med 1980; 322: 1561-1566.
3. Bayes de Luna A, Guindo Saldevilla J: Muerte súbita cardíaca. Monografías clínicas en cardiología. Ediciones Doyma 1990, pp 19-20.
4. Maron BJ, Robert WC, Mc Alister HA et al: Sudden cardiac death in young athletes. Circulation 1980; 62: 218-229.
5. Cameron J, Myerburg R, Wong S et al: Electrophysiologic consequences of chronic experimentally induced left ventricular pressure overload. JACC 1983; 2: 481-487.
6. Toyoshima H, Park YD, Ishikawa Y et al: Effect of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. Am J Cardiol 1982; 49: 1938-1945.
7. Messerli FH, Núñez BD, Núñez MM et al: Hypertension and sudden death. Arch Intern Med 1989; 149: 1263-1267.
8. Mc Kenna WJ, Harris L, Rowland E et al: Amiodarone for long term management of patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. Am J Cardiol 1984; 54: 802-810.
9. Mc Kenna WJ, Harris L, Pérez G et al: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. II. Comparison of amiodarone and verapamil in treatment. Br Heart J 1981; 46: 173-178.
10. Ko Wey PR, Friebling TD, Sewter J et al: Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy effect of calcium and potassium channel blockade. Circulation 1991; 83: 2067-2075.
11. Pérez JE: Ultrasound characterization of myocardial hypertrophy. JACC 1991; 5: 1091-1093.
12. Ghali JK, Kodakia S, Cooper RS et al: Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. JACC 1991; 6: 1277-1282.