

Mecanismos de la hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión: más que solo la presión arterial

Mechanisms of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension: More than Just Blood Pressure

FABIO ANGELI, GIUSEPPE AMBROSIO

La hipertensión se asocia con múltiples cambios estructurales y funcionales, que incluyen aumento de la masa del ventrículo izquierdo (VI) y su disfunción sistólica y diastólica. (1) De los diversos cambios perjudiciales en la morfología y la función cardiovascular relacionados con la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor pronóstico independiente de eventos cardiovasculares mayores, que incluyen muerte súbita, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva. (2-6) Asimismo, numerosas publicaciones demuestran que la disminución de la masa del VI en pacientes hipertensos da por resultado mejores tasas de supervivencia. (7)

Los cambios patológicos del VI durante la exposición prolongada a la sobrecarga de presión crónica comprenden un aumento del tamaño del cardiomiocito, alteraciones de la matriz extracelular con acumulación de fibrosis y anomalías de la vasculatura coronaria intramiocárdica, incluyendo hipertrofia de la media y fibrosis perivascular (8) (Figura 1). Sin embargo, dados el efecto negativo de la HVI sobre la supervivencia y los eventos cardiovasculares, una gran parte de la atención también se ha centrado en otros mecanismos que puedan explicar el riesgo asociado con la HVI, y en los efectos beneficiosos del tratamiento farmacológico antihipertensivo. (1, 9-11)

Los mecanismos responsables de la progresión a la hipertrofia incluyen no solo la respuesta al estrés mecánico producido por la presión arterial (PA) elevada, sino también la influencia de neurohormonas, factores de crecimiento y citosinas. (1, 12) Específicamente, entre los factores que promueven la progresión a la remodelación patológica del VI, la secreción y la producción de péptidos vasoactivos (como angiotensina II, endotelina 1 y norepinefrina) aumentan durante este proceso y tienen un papel crítico en la respuesta hipertrófica a la hipertensión sistémica. (1) El estrés oxidativo, las proteínas de choque térmico, la calcineurina y algunas cinasas también están involucradas en el proceso hipertrófico. (13)

Por lo tanto, la HVI puede considerarse un biomarcador que integra la exposición prolongada tanto a la sobrecarga de presión como a diversos factores no hemodinámicos, los que pueden promover la progresión

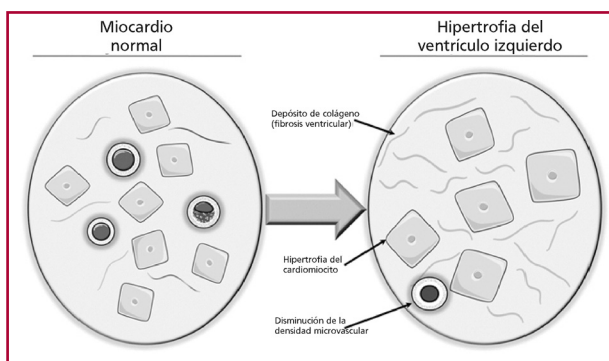


Fig. 1. Cambios patológicos del ventrículo izquierdo durante la exposición prolongada a sobrecarga de presión crónica.

y desestabilización de lesiones arterioscleróticas que finalmente conducen a eventos clínicos adversos. (5)

En este contexto, el análisis de Gómez Llambí y colaboradores (14) que se publica en este número de la *Revista* agrega datos que necesitan incorporarse a la extensa bibliografía previa sobre los mecanismos y el tratamiento de la HVI en la hipertensión esencial. A través de un riguroso abordaje experimental, evaluaron la capacidad de diferentes tratamientos antihipertensivos (losartán, hidralazina y carvedilol) en la prevención e inhibición de la HVI en ratas espontáneamente hipertensas. Analizaron además los cambios en el metabolismo oxidativo y la actividad antioxidante de drogas reductoras de la PA. (14) Brevemente, documentaron que todas las estrategias de tratamiento antihipertensivo previnieron el desarrollo de HVI reduciendo la PA. No obstante, solo el losartán normalizó la respuesta a la estimulación betaadrenérgica del isoproterenol.

Otro aspecto interesante es que en su intento de reconocer otros factores además de la reducción de la PA sobre el desarrollo de HVI, Gómez Llambí y colaboradores evaluaron específicamente el efecto del sistema de la tiorredoxina. (14) El sistema de la tiorredoxina es un mecanismo reductor de tiol que se expresa en casi todas las células vivientes y que funciona a través de la oxidación reversible de cisteínas vecinas de la tiorredoxina y reducción por tiorredoxina reductasa. (15)

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:6-7. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i1.5771>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2015;83:14-20. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i1.5350>

Dirección para separatas: Prof. Giuseppe Ambrosio - Director of Cardiology - University of Perugia School of Medicine - Ospedale S. Maria della Misericordia - Via S. Andrea delle Fratte - 06156 Perugia, Italy - Tel. +390755271509 - Fax +390755271244

Los resultados del análisis de Gómez Llambí y colaboradores apoyan la teoría que indica que la disminución de la actividad antioxidante participa en el desarrollo de la HVI. (14, 15) Específicamente, confirmaron que la expresión aumentada de proteínas reguladoras de la actividad redox (tioredoxinas) durante el tratamiento antihipertensivo aumenta la respuesta antioxidante contra el estrés oxidativo en la hipertensión, y que la tioredoxina citosólica puede proteger al corazón contra el estrés oxidativo e inhibir la hipertrofia cardíaca a través de su actividad antioxidante. Estos resultados destacan la hipótesis de que períodos prolongados de hipertensión producen remodelación del VI, hipertrofia y estrés oxidativo. (15)

Experimentos previos indican que las concentraciones plasmáticas de tioredoxina están asociadas con la gravedad de la sobrecarga de estrés oxidativo en estados hemodinámicamente comprometidos, (16) y que el cambio dinámico de los niveles de tioredoxina parece estar íntimamente correlacionado con la progresión de la HVI en un modelo de constricción aórtica en rata. (15)

Aunque el balance redox celular puede tener un rol importante en la hipertrofia cardíaca y su regresión y las especies reactivas del oxígeno parecen participar activamente en la transducción de señales durante el crecimiento celular y la diferenciación bajo estrés hipertensivo, los efectos esenciales netos de los cambios del estado redox en condiciones fisiopatológicas son complejos y no se encuentran claramente definidos. (13, 17, 18). En este sentido, falta aclarar cómo el sistema de la tioredoxina afecta el paradigma clásico de la enfermedad cardíaca hipertensiva (aumento de la masa del VI en respuesta a la PA elevada como mecanismo compensatorio para minimizar el estrés parietal y la consiguiente dilatación del VI y disminución de la fracción de eyección). (12) Asimismo, cabe destacar que es necesario evaluar extensamente los mecanismos a través de los cuales los cambios en la masa del VI se corresponden con el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en sujetos hipertensos.

Los profesionales de la salud necesitan considerar que a pesar de que los tratamientos antihipertensivos son capaces de reducir los niveles elevados de PA, no siempre son efectivos para retrasar o prevenir la HVI. (11) En este contexto, los estudios experimentales realizados en modelos en animales demuestran que algunos factores humorales, al suprimir las repuestas bioquímicas hipertróficas, podrían prevenir las complicaciones cardíacas independientemente de sus posibles efectos antihipertensivos. (13) Por ejemplo, la ciclosporina A, la escutelarina y la espirolactona se incluyen entre estas sustancias antihipertróficas. (2) Nuevas drogas derivadas de estas moléculas o factores humorales que afecten los mecanismos independientes de la PA promoviendo el cambio de masa del VI podrían ser las nuevas herramientas para combatir la HVI en un futuro cercano.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Verdecchia P, Angeli F, Achilli P, Castellani C, Broccatelli A, Gattobigio R, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:329-34. <http://doi.org/cpsjbn>
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Pede S, Reboldi GP. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006;19:493-9. <http://doi.org/ftzxxm>
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Porcellati C. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value. *Hypertension* 2005;45:412-8. <http://doi.org/c8cpr9>
- Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1829-35. <http://doi.org/b4k6wx>
- Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001;104:2039-44. <http://doi.org/dk7cnf>
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54. <http://doi.org/x74>
- Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895-9. <http://doi.org/ct37f4>
- Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Microcirculation and left-ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2012;30:477-81. <http://doi.org/x7s>
- Verdecchia P, Angeli F. Reversal of left ventricular hypertrophy: what have recent trials taught us? *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:369-78. <http://doi.org/fw44m8>
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Guerrieri M, Benemio G, Porcellati C. Does the reduction in systolic blood pressure alone explain the regression of left ventricular hypertrophy? *J Hum Hypertens* 2004;18 Suppl 2:S23-8. <http://doi.org/bjqhs6>
- Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011;123:327-34. <http://doi.org/bg57db>
- Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. *J Am Soc Hypertens* 2011;5:449-55. <http://doi.org/fhj2b2>
- Gómez Llambí H, Buchholz B, Cao G, Ottaviano G, Muller A, Gelpi R y cols. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:14-20.
- Yoshioka J, Imahashi K, Gabel SA, Chutkow WA, Burds AA, Gannon J, et al. Targeted deletion of thioredoxin-interacting protein regulates cardiac dysfunction in response to pressure overload. *Circ Res* 2007;101:1328-38. <http://doi.org/c54bj2>
- Nimata M, Kishimoto C, Shioji K, Ishizaki K, Kitaguchi S, Hashimoto T, et al. Upregulation of redox-regulating protein, thioredoxin, in endomyocardial biopsy samples of patients with myocarditis and cardiomyopathies. *Mol Cell Biochem* 2003;248:193-6. <http://doi.org/cwqj2>
- Tritto I, Ambrosio G. Role of oxidants in the signaling pathway of preconditioning. *Antioxid Redox Sign* 2001;3:3-10. <http://doi.org/ddw5t5>
- Tritto I, Ambrosio G. The multi-faceted behavior of nitric oxide in vascular "inflammation": catchy terminology or true phenomenon? *Cardiovasc Res* 2004;63:1-4. <http://doi.org/cdn7qr>