

¿Qué hace crecer al ventrículo izquierdo en la hipertensión?

V. Barrios Alonso^a y A. Calderón Montero^b

^a Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^b Centro de Salud Rosa de Luxemburgo. San Sebastián de los Reyes. Madrid.

Si bien la hipertensión arterial (HTA) es la causa más frecuente de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y ésta, a su vez, la lesión de órgano diana más frecuente en HTA, la relación entre ambas dista aún mucho de ser completamente comprendida y explicada en su totalidad. ¿Por qué un fenómeno adaptativo inicialmente beneficioso comienza a ser perjudicial en un momento determinado? En las primeras fases de la evolución natural de la HTA el aumento de la masa del ventrículo izquierdo surge como un mecanismo de compensación al aumento de la carga del sistema arterial. No conocemos bien las razones que determinan cuándo y por qué el aumento de la masa ventricular izquierda se convierte en una entidad clínica y en el principal factor de riesgo modificable de complicaciones cardiovasculares en la HTA¹. Se ha postulado la existencia de una masa ventricular inapropiada o masa crítica, a partir de la cual la HVI se convierte en lesión orgánica y empeora notablemente el pronóstico de la HTA². Una interesante hipótesis sugiere que este giro copernicano se relaciona con el desarrollo de los fenómenos de fibrosis que afectan la estructura y funcionalidad del miocardio³. Igualmente, la activación y cronicación del sistema neurohormonal, en particular del sistema renina-angiotensina-aldosterona, podrían influir en el devenir de la HVI como factor de riesgo cardiovascular⁴. En cualquier caso, el hecho inquestionable es que, una vez desarrollada la HVI, ésta se comporta como un potente factor predictor de eventos. Se asocia con un aumento en la incidencia de cardiopatía isquémica, de arritmias, tanto auriculares como ventriculares, de insuficiencia cardíaca, de muerte súbita, incluso de accidente cerebrovascular⁵, de modo

que el riesgo relativo de morbilidad y mortalidad cardiovascular asociado a la presencia de HVI oscila entre 1,5 y 3,5, con un valor medio de 2,3⁶ y un riesgo medio ajustado para la mortalidad total de 2,5⁷. Por tanto, la prevención y detección de la HVI debe constituir un objetivo prioritario para la protección cardiovascular en el tratamiento antihipertensivo⁸.

Si la HVI surge inicialmente como un mecanismo adaptativo a la postcarga, ¿es la presión arterial sistólica (PAS) el determinante indiscutible en el desarrollo de HVI? No caben dudas de que la PAS es un factor estimulante para el crecimiento del ventrículo izquierdo, como lo avalan todos los datos existentes en la bibliografía. Pero no es menos cierto que no existen argumentos concluyentes y definitivos que puedan aclarar en qué proporción la PAS es causa o consecuencia de la HVI. Existen datos que sugieren que el propio aumento de la masa ventricular izquierda genera un incremento del inotropismo cardíaco y, en consecuencia, una elevación de la PAS⁹. La existencia de HVI en pacientes normotensos sin lesiones valvulares significativas, así como el desarrollo de HVI en algunos individuos con cifras de presión arterial menores que otros en los que no se desarrolla HVI, sugiere la existencia de otros factores etiológicos alternativos. De hecho, se ha descrito que la HVI se encuentra determinada genéticamente hasta en un 30% de los casos¹⁰. Otros factores como la edad, en probable relación con fenómenos de fibrosis intersticial y apoptosis de miocardiocitos, la etnia, más frecuente en la raza negra, y la obesidad, que conlleva un componente de sobrecarga de volumen no necesariamente asociado a elevación de presión arterial, parecen estar también implicados¹¹. Más recientemente han adquirido especial relevancia los factores neurohormonales, siendo el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina y la aldosterona los principales implicados en el desarrollo de HVI¹². La insulina se muestra también como un importante factor trófico para el miocardio¹³, lo que de alguna manera se puede reflejar en la elevada prevalencia de HVI en la diabetes mellitus y en el sín-

Correspondencia:

V. Barrios.
Servicio de Cardiología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid. España.
Correo electrónico: vbarriosa@meditex.es
vbarrios.hrc@salud.madrid.org

drome metabólico. En qué medida unos u otros factores condicionan el desarrollo de HVI en un individuo concreto, está aún lejos de ser explicado de forma concluyente.

Si aceptamos que la presión arterial, y más concretamente la PAS, es un factor etiológico relevante de HVI, ¿es la medición en consulta suficientemente fiable y precisa? Aun siendo muy estrictos en la metodología se sabe que la presión arterial medida en consulta tiene una mala correlación con la presencia de lesión de órgano diana en general y de HVI en particular¹⁴. Además, la medida en consulta tampoco predice adecuadamente la regresión de la HVI producida por el tratamiento. La técnica que parece mostrar una mejor correlación, tanto para la presencia de HVI como en la predicción de su regresión, es la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)¹⁵; pero la MAPA conlleva una cierta complejidad tecnológica y logística que dificulta su aplicación universal, más aún en el campo de la Atención Primaria. En este ámbito adquiere su mayor relevancia la auto-medida de la presión arterial (AMPA) por medio de equipos semiautomáticos. La AMPA ha mostrado también una mejor correlación que la medición en consulta para la detección de HVI y para la predicción de su regresión¹⁶ y, aunque en la mayoría de los estudios se ha mostrado peor que la MAPA, presenta la ventaja incuestionable de una menor complejidad y una aceptable aproximación a los valores de presión arterial obtenidos por MAPA. También es cierto que sus valores de normalidad están aún por definir claramente, lo que, en cierto modo, puede dificultar su interpretación y la valoración pronóstica y terapéutica. Existen, por tanto, algunos aspectos aún pendientes de aclarar para poder definir con exactitud cuál sería el método de medición más adecuado para la valoración de la HTA en la práctica clínica de la Atención Primaria.

Partiendo del ecocardiograma como método diagnóstico de HVI y de sus patrones geométricos, Lozano et al plantean en el estudio publicado en este número una sugerente pregunta. Analizan si la utilización de una técnica como la AMPA, accesible en Atención Primaria, puede ser superior a la medición en consulta para la detección de aquellos patrones de HVI de peor pronóstico, como es el caso de la hipertrofia concéntrica, y cuáles serían los factores determinantes. Estudian una población de hipertensos de reciente diagnóstico y de hipertensos mal controlados procedentes de las consultas de Atención Primaria a los cuales se les realiza un protocolo con medición de presión arterial en consulta, AMPA, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma. Menos de un 45% de la muestra presenta un ecocardiograma normal, a pesar

de que un porcentaje importante de pacientes son hipertensos recién diagnosticados. Entre los resultados más relevantes encuentran que la presión en consulta se asocia a un aumento de la masa ventricular izquierda, mientras que la presión de pulso por AMPA se asocia a un aumento del grosor relativo de pared. A partir de estos datos, y teniendo en cuenta que el aumento del grosor relativo de pared define el patrón de hipertrofia concéntrica, sugieren que la AMPA podría tener utilidad en la detección de los pacientes de mayor riesgo. De este modo una técnica sencilla y accesible como la AMPA complementaría la medición de presión en consulta, permitiendo estratificar mejor el riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos en Atención Primaria.

Las consecuencias clínicas condicionan que la detección de HVI sea una de las piedras angulares principales en la prevención primaria del paciente hipertenso en Atención Primaria, que es en la población donde se ha realizado el estudio de Lozano et al. Pero dada la importancia de la detección de HVI, ¿estaría indicado realizar la prueba más específica y sensible disponible para detectar HVI a todos los pacientes hipertensos o sería más rentable optimizar al máximo los recursos diagnósticos más accesibles? La técnica más sencilla y asequible para el diagnóstico de HVI es el ECG, pero presenta el inconveniente de que los criterios utilizados tradicionalmente para el diagnóstico de HVI han mostrado ser poco sensibles¹⁷. Recientemente se han descrito nuevos criterios ECG que aportan una mayor sensibilidad y mantienen una alta especificidad, pero éstos no siempre son fáciles de utilizar¹⁸. Sin embargo, el producto duración por voltaje de Cornell (PDV-C) se ha mostrado como un método relativamente sencillo y con una alta rentabilidad diagnóstica¹⁹. De hecho, en el trabajo original se describe una especificidad superior al 90% y una sensibilidad de hasta un 35%-40%, aunque hay que considerar que en este trabajo la muestra incluía más de un 50% de casos de HVI secundaria a valvulopatías²⁰. En un estudio realizado por nuestro grupo, sobre una población hipertensa en Atención Primaria, a la que se realizó ecocardiograma y ECG, el criterio PDV-C mostró una sensibilidad del 33% y una especificidad superior al 92%²¹, pero la relevancia de este criterio ha venido soportada principalmente por su implicación en el estudio LIFE. En éste más del 70% de los pacientes incluidos con HVI por ECG lo fueron por el PDV-C únicamente y un 11% sólo por los criterios de voltaje de Sokolow-Lyon²². Fueron necesarios unos 27.000 pacientes procedentes de Atención Primaria para incluir más de 9.000 con HVI por ECG, lo que de forma indirecta sugiere una sensibilidad pró-

xima al 30%. La importancia tanto diagnóstica como pronóstica del PDV-C se ha visto reflejada en las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y Sociedad Europea de Cardiología 2003, donde los únicos criterios que aparecen recomendados para la detección de HVI por ECG son el de voltaje de Sokolow-Lyon y el PDV-C²³. No obstante, y a pesar de que la cardiorresonancia podría ser considerada actualmente el patrón oro para el diagnóstico de HVI, el ecocardiograma sigue siendo el método más útil para la detección de HVI, ya que es una técnica con una alta sensibilidad y tiene una mejor relación coste-eficacia²⁴. En este sentido es importante destacar que el ecocardiograma y el ECG no son, en ninguna medida, excluyentes. De hecho, el ECG informa de los cambios eléctricos que acontecen en la HVI probablemente secundarios a la hipertrofia celular y fibrosis intersticial, mientras que el ecocardiograma refleja los cambios anatómicos y de función ventricular. Además, el ecocardiograma permite una clasificación anatómica de la geometría ventricular que tiene un valor pronóstico²⁵. Así, la hipertrofia concéntrica se asocia a más riesgo de complicaciones cardiovasculares que la hipertrofia excéntrica, y ésta más que el patrón de remodelado concéntrico, que a su vez confiere un peor pronóstico que el ventrículo anatómicamente normal²⁶.

Si bien desde hacía años se conocían los datos del estudio Framingham que demostraban el marcado incremento de riesgo asociado a la HVI en HTA, hasta finales de la década de los noventa no quedó definitivamente demostrado el beneficio de la regresión de HVI²⁷. En cualquier caso, aún se conocen bien los mecanismos ni las consecuencias fisiopatológicas de esta regresión. ¿Es el descenso de presión arterial, y en concreto de PAS, el principal factor implicado en la regresión de la HVI? Existen datos, procedentes tanto de estudios epidemiológicos como de ensayos controlados, que sugieren que el descenso de presión arterial y la duración del tratamiento, así como la masa ventricular izquierda basal, son los principales factores implicados en la regresión de la HVI. Sin embargo, si los principales grupos farmacológicos desciden de forma similar la presión arterial, ¿por qué en los últimos metaanálisis de ensayos controlados los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los calcioantagonistas regresan la HVI más que diuréticos y betabloqueantes²⁸? En el estudio LIFE losartán se mostró superior a atenolol en la regresión de HVI por ECG a largo plazo²⁹, a diferencia de lo que se había observado previamente en otro trabajo en que se analizó la regresión ecocardiográfica de HVI en un período de seguimiento más corto³⁰. En otro estudio

comparativo entre ARA II y betabloqueantes irbesartán se mostró superior a atenolol en la regresión de la HVI³¹. En condiciones de práctica clínica nuestro grupo, en un trabajo-estudio realizado con ecocardiografía y ECG, ha demostrado que a corto plazo (sólo 6 meses) candesartán en titulación creciente es capaz de regresar la HVI tanto ecocardiográfica como electrocardiográfica^{32,33}. En función de la evidencia expuesta, ¿cabría pensar en beneficios pronósticos entre los diferentes grupos farmacológicos? Datos a favor de esta hipótesis proceden del mencionado estudio LIFE, en el que la incidencia de eventos cardiovasculares, fundamentalmente a expensas del accidente cerebrovascular, fue menor en el grupo de losartán que en el de atenolol²⁹. Sin embargo, esta hipótesis no se ha comprobado en otros estudios, por lo que en el momento actual no es posible adjudicar ventajas pronósticas en cuanto a eventos cardiovasculares mayores en general a un grupo farmacológico concreto³⁴. Una explicación, basada en los datos del estudio HOPE, podría ser que los efectos beneficiosos del bloqueo del sistema renina-angiotensina fueran posteriores al descenso de presión arterial, es decir, que inicialmente el principal factor sea el descenso de presión, y que otros beneficios adicionales de protección cardiovascular pudieran manifestarse a partir de unos niveles relativamente controlados de presión arterial³⁵.

Es evidente que aún nos quedan muchas incógnitas por resolver sobre la HVI antes de dar una respuesta definitiva a la pregunta ¿qué hace crecer al ventrículo izquierdo en la hipertensión? Está claro que “el corazón tiene razones que la razón no entiende”.

Bibliografía

1. Barrios V, Ruilope LM. Hypertension with left ventricular hypertrophy/diastolic dysfunction. En: Sleight P, Bakris G, Mancia G, Opie FML, editors. Clinical cases in hypertension. Specific treatment strategies II. Richmond upon Thames (Reino Unido): PAN Communications; 2000. p. 16-22.
2. de Simone G, Palmieri V, Koren M, Mensah G, Roman MJ, Devereaux RB. Prognostic implications of the compensatory nature of left ventricular mass in arterial hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:119-25.
3. López B, González A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Díez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2001;38:1222-6.
4. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2002;89 Suppl 2A:3A-9A.
5. Ruilope LM, Barrios V. Pharmacologic treatment in hypertensive heart disease. En: Crawford MH, Di Marco JP, editors. *Cardiology.* London: Mosby; 2001. p. 81-88.
6. 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;322:1561-6.
7. Vakili B, Okin P, Devereaux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 2001;141:334-41.

8. Barrios V, Calderón A. La protección cardiaca es la estrategia prioritaria de prevención cardiovascular en hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2004;21:187-96.
9. Agabiti-Rosei E, Muijsen ML. Hypertension and diastolic function. *Drugs*. 1993;46 Suppl 2:61-7.
10. Post W, Larson M, Myers RH, Galderisi M, Levy D. Heritability of left ventricular mass. *Hypertension*. 1997;30:1025-8.
11. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender of left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension*. 1994;23:600-6.
12. Schlaich MP, Schobe HP, Hilgers K, Schmieder RE. Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects. *Am J Cardiol*. 2000;85:1199-206.
13. Verdecchia P, Reboldi G, Schillacci G. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation*. 1999;100:1802-7.
14. Julius S, Mejia A, Jones K, Krause L, Schork N, van de Ven C, et al. White coat versus sustained borderline hypertension in Tecumesh, Michigan. *Hypertension*. 1990;16:617-23.
15. Parati G, Pomidossi G, Albini E, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5:93-8.
16. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004;291:1342-9.
17. Barrios V. Alteraciones electrocardiográficas en la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2001;18:207-11.
18. Barrios V, Calderón A, Vegazo O, Fernández R, Barrios S, Navarro-Cid J, et al. Utility of QRS area criteria for electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy in the hypertensive population of the SARA study. *J Hypertens*. 2004;22 Suppl 2:S177.
19. Barrios V, Calderón A, Amador A, Escobar C, Ribas L, Asín E. The Cornell voltage-duration product is the most useful criterion for the detection of left ventricular hypertrophy. The ELECTROTENS study. *J Hypertens*. 2005;23 Suppl 2: S39.
20. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:417-23.
21. Calderón A, Barrios V. Detección de hipertrofia ventricular izquierda por ECG mediante el producto duración por voltaje. Validación por ecocardiografía. *Hipertensión*. 2003; 20:381-7.
22. Dahlöf B, Devereaux RB, Julius J, Kjeldsen SE, Beevers G, de Faire U, et al. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE Study. *Hypertension*. 1998; 32:989-97.
23. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21:1011-53.
24. Koren MJ, Devereaux RB, Casale PN, Savage DD, Larga JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114:345-52.
25. Asín E, Barrios V. El ecocardiograma en reposo y esfuerzo en la cardiopatía hipertensiva. En: Iriarte MM, editor. *Cardiopatía hipertensiva*. Barcelona: Harcourt Brace; 1997. p. 137-51.
26. Reichek N, Devereaux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation*. 1981;63:1391-8.
27. Verdecchia P, Schillacci 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.
28. Klingbeil AV, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003;115:41-6.
29. Dahlöf B, Devereaux RB, Julius J, Kjeldsen SE, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
30. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2002;20:1855-64.
31. Schneider MP, Klingbeil AV, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, et al. Effect of Irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage. Results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension*. 2004;44: 61-6.
32. Barrios V, Calderón A, Tomás JP, Ruiz S, Moya JL, Megias A, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by candesartan in clinical practice. The VIPE Study. *J Hypertens* 2005;23 Suppl 2:S39.
33. Calderón A, Barrios V, Tomás JP, Moya JL, Megias A, Moliner LM, et al. Evaluation of left ventricular hypertrophy regression induced by candesartan using the Cornell voltage-duration electrocardiographic criteria. The VIPE study. *J Hypertens*. 2005;23 Suppl 2:S43.
34. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362: 1527-35.
35. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.