

Palabras clave

Presión arterial – hipertrofia ventricular izquierda – regresión – disfunción diastólica – terapéutica.

Abreviaturas utilizadas

Cardio-Sis: Studio Italiano Sugli Effetti Cardiovascolari del Controllo Della Pressione Arteriosa Sistolica
EXCEED: Exforge Intensive Control of Hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic Dysfunction Investigators.
HEART: Hypertrophy at ECG and its Regression during Treatment Survey
LIFE: Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension
SILVHIA: Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol

Síntesis Inicial

El descenso de la presión arterial es necesario en la regresión de hipertrofia ventricular izquierda.

No están definidos los valores de presión arterial objetivo que se deben alcanzar.

La reversión del daño en órgano blanco mejora la función diastólica.

Todos los fármacos, excepto alfa bloqueantes y atenolol, son igualmente eficaces para revertir la hipertrofia ventricular izquierda.

Regresión de la hipertrofia
ventricular izquierda

El aumento de presión arterial es la principal causa del desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial, pero no es la única. La presencia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico asociados a hipertensión arterial son co – factores, entre otros, que se deben considerar en su fisiopatogenia. Por otra parte, la presencia de enfermedad coronaria, nefropatía crónica o insuficiencia renal tienen influencias significativas sobre el remodelado ventricular izquierdo.

En un trabajo en el que se incluyeron 77 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, con un seguimiento terapéutico de algo más de dos años, se discriminaron dos grupos de pacientes, aquellos que alcanzaron los objetivos de presión arterial que marcan las guías, y quienes así no lo hicieron; en el primero de ellos la presión arterial inicial de consultorio fue $153 \pm 29 / 90 \pm 15$ mm Hg, mientras que en el segundo fue $162 \pm 27 / 94 \pm 13$ mm Hg. Luego de este período de tratamiento, las presiones alcanzadas en consultorio fueron $123 \pm 13 / 73 \pm 9$ mm Hg, y $157 \pm 14 / 83 \pm 11$ mm Hg, respectivamente. En el primer grupo el 63,4% de los pacientes normalizaron el índice de masa

ventricular izquierda, mientras que en el segundo grupo la reversión del daño en órgano blanco se logró en el 50% de los casos. Los pacientes del segundo grupo fueron más frecuentemente diabéticos tipo 2 y con mayor índice de masa corporal, por lo que estas características fenotípicas podrían estar influenciando los resultados.¹

El estudio HEART (Hypertrophy at ECG And its Regression during Treatment Survey) incluyó 711 pacientes hipertensos con diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma, para lo cual se consideró el puntaje de Perugia, y se pudo observar que luego de 1 año de tratamiento el 63,2% de los pacientes persistía con hipertrofia ventricular izquierda, a los 2 años de tratamiento estaba presente en el 61,6% de los casos, y a los 3 años de tratamiento en el 46,9%. La presión arterial promedio al ingreso de los pacientes al estudio fue de $159 \pm 18 / 92 \pm 9$ mm Hg, y luego de 1 año de tratamiento descendió a un promedio de $147 \pm 16 / 85 \pm 8$ mm Hg. En este estudio, la elevada persistencia del daño en órgano blanco podría deberse al pobre descenso de las cifras de presión arterial.²

El estudio LIFE incluyó pacientes hipertensos con diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica, para lo cual se consideraron el producto de voltaje de Cornell o el criterio de voltaje de Sokolow Lyon. En un sub

estudio, que incluyó 754 pacientes, en quienes la presión arterial inicial fue 173 / 95 mm Hg, y que luego de 2 años de tratamiento se redujo a 148/83 mm Hg, se realizó un seguimiento ecocardiográfico, y se analizó el índice de masa ventricular izquierdo y la geometría ventricular izquierda. El índice de masa ventricular izquierdo se redujo en forma significativa de 56,1 grs/m^{2,7} a 47,1 grs/m.^{2,7} La frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda concéntrica se redujo del 24% al 7%; la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda de tipo excéntrica disminuyó del 44% al 30%; y la geometría ventricular izquierda normal aumentó del 22% de los casos al 64 %.³

Estos estudios evidencian que un descenso de la presión arterial contribuye significativamente a la reversión de la hipertrofia ventricular izquierda; sin embargo, dependiendo de las cifras de presión arterial alcanzadas, entre el 30 % y el 50 % de los pacientes persisten con daño en órgano blanco, independientemente de que los objetivos terapéuticos sea alcanzados.

Impacto de la hipertrofia ventricular izquierda sobre la función diastólica

En un grupo de 98 pacientes hipertensos, con una edad media de 60,3 ± 37 años, de los cuales 66 presentaban hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiograma, se evaluó por doppler cardíaco convencional y doppler tisular la función diastólica. Los criterios valorados fueron corregidos por edad, y se pudo observar que al menos uno de ellos estuvo presente en más del 80 % de los casos, y sin diferencias significativas entre los sujetos portadores o no de hipertrofia ventricular, habiéndose observado en forma indirecta que la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo estaba elevada en los primeros. Este estudio pone en evidencia la alta prevalencia de disfunción diastólica en pacientes hipertensos; y por otra parte, pone en duda que la hipertrofia ventricular izquierda sea la causa excluyente de la presencia de disfunción diastólica en hipertensión arterial.⁴

En el proyecto SILVHIA se analizó la función diastólica de un grupo de sujetos control, un grupo de pacientes hipertensos sin hipertrofia ventricular izquierda, y un grupo de pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. El tiempo de relajación isovolumétrica evaluado por doppler fue significativamente mayor en los sujetos con daño en órgano blanco que en los otros dos grupos, y no fue significativamente diferente entre los pacientes sin hipertrofia comparados con los controles normotensos. Los restantes parámetros del doppler convencional y el doppler tisular fueron similares entre los pacientes hipertensos independientemente de que tuvieran o no hipertrofia ventricular izquierda, y significativamente mayores que en los sujetos controles.⁵

Estas evidencias, muchas veces contradictorias, y otras veces difíciles de interpretar, justifican la gran controversia que ha rodeado a la hipótesis de que la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda mejora la función diastólica. Es por ello que en la literatura se pueden encontrar estudios que tanto avalan como contradicen esta hipótesis. La respuesta más contundente a estos planteos es el sub estudio ecocar-

diográfico del estudio LIFE, previamente mencionado, en el que el tiempo de relajación isovolumétrica, el tiempo de desaceleración mitral, la fracción de llenado auricular y la relación entre la velocidad pico E / velocidad pico A mejoraron significativamente en los individuos en los que el índice de masa ventricular izquierdo se redujo; mientras que sólo la fracción de llenado auricular se redujo entre los sujetos hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en los que la misma no se redujo; más aún, el tiempo de relajación isovolumétrica fue significativamente menor en los pacientes en que la hipertrofia ventricular izquierda se redujo comparativamente con el otro grupo luego de 1 año de tratamiento.⁶

En conclusión, y más allá de que la disfunción diastólica es muy frecuente en pacientes hipertensos, y que su presencia no parece estar asociada al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda; la regresión del daño en órgano blanco parece asociarse a mejoría de la disfunción diastólica.

Objetivos de presión arterial en hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica

El estudio Cardio-Sis (Studio Italiano Sugli Effetti Cardiovascolari del Controllo Della Pressione Arteriosa Sistolica) incluyó 1111 pacientes de más de 55 años de edad con una presión arterial sistólica mayor o igual a 150 mm Hg, no diabéticos, y un factor de riesgo cardiovascular agregado, y los randomizó a dos grupos de tratamiento con diferentes objetivos de presión arterial sistólica: convencional o menor a 140 mm Hg, y agresivo o menor a 130 mm Hg. El objetivo primario del estudio fue determinar la frecuencia de persistencia o desarrollo de hipertrofia ventricular izquierdo. Al inicio del protocolo las presiones arteriales promedio fueron 158-87 mm Hg, y la prevalencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda de 21%. La presión arterial se redujo en 23,5/8,9 mm Hg en el grupo de tratamiento convencional y 27,3/10,4 mm Hg en la rama de tratamiento agresivo, y la hipertrofia ventricular izquierda persistió o se desarrolló en el 17% y 11,4% de los pacientes, respectivamente. Este estudio demuestra que un tratamiento más agresivo de la hipertensión arterial puede tener más éxito para reducir la frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda luego de 2 años de tratamiento, y tras un significativo descenso de la presión arterial; sin embargo, en más de la mitad de los casos el daño en órgano blanco persistió.⁷

El estudio EXCEED comparó un tratamiento estándar, cuyo objetivo terapéutico era alcanzar una presión arterial sistólica menor a 140 mm Hg, y un tratamiento intensivo, cuyo objetivo era lograr una presión arterial sistólica menor a 120 mm Hg. La presión arterial basal en ambos grupos fue similar, y al final de las 24 semanas de seguimiento, las presiones fueron 137 – 80 mm Hg y 131 – 75 mm Hg, respectivamente. El índice de masa ventricular izquierdo al inicio del estudio fue similar en ambos grupos: aproximadamente 72 grs. /m;^{2,7} luego del período de tratamiento, esta variable se redujo significativamente en ambos grupos, siendo el des-

censo de aproximadamente 6 grs/m,^{2,7} aunque sin diferencias entre las ramas de tratamiento intensivo y tratamiento estándar. Si bien en este estudio no se pudo alcanzar el objetivo de una presión arterial inferior a 120 mm Hg en la rama de tratamiento intensivo, el descenso de la misma fue clínica y estadísticamente significativo, y sin embargo no hubo diferencias en la regresión del daño en órgano blanco. En este mismo estudio, la relación velocidad instantánea picos E/A mitral mejoró tanto en el grupo de tratamiento intensivo como en el de tratamiento estándar, aunque ello no fue estadísticamente significativo; pero el tiempo de relajación isovolumétrica disminuyó significativamente, de igual modo que se acortó el tiempo de desaceleración, y estas variables sí mostraron diferencias estadísticas entre los valores basales y finales, aunque no entre los grupos. Estos resultados confirman que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo puede mejorar con el tratamiento antihipertensivo, y en presencia de regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, pero que no son necesarios descensos extremos de la presión arterial para alcanzar este objetivo terapéutico.⁸

Teniendo en cuenta los estudios previamente descriptos, el objetivo de presión arterial en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, asociada o no a disfunción diastólica, no está claramente establecido. Sin embargo, tres conceptos deben ser considerados por su relevancia clínica. En primer lugar, la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda guarda una fuerte relación con el descenso de la presión arterial, y cuanto mayor es el mismo, mayor es la reducción del índice de masa ventricular izquierdo y la mejoría de la función diastólica, y este beneficio sería evidente hasta valores que oscilarían entre los 120 mm Hg y los 130 mm Hg de presión arterial sistólica. Por otra parte, la duración y persistencia del tratamiento antihipertensivo pareciera ser una variable a considerar, ya que hasta 2 años después de su inicio se ha podido observar regresión del daño en órgano blanco. Finalmente, los pacientes con mayor índice de masa ventricular izquierdo al inicio del tratamiento son los que evidencian su mayor regresión con la terapéutica.

Tratamiento farmacológico de los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda o disfunción diastólica

Numerosos ensayos clínicos controlados han enfocado este tema. Una cantidad importante de ellos han sido auspiciados por representantes de las empresas que producen los fármacos en investigación, y han demostrado sistemáticamente su superioridad para revertir el daño en órgano blanco. Por otra parte, diversos meta-análisis que incluyen estudios con metodologías no siempre homogéneas, y con períodos de intervención y seguimiento muy variables, han analizado este tema. Este cúmulo de información, lejos de ser esclarecedora, ha generado una creciente controversia. De todo ello, pareciera poder concluirse que a similares descensos de las cifras de presión arterial, no existirían diferencias entre las

distintas familias de drogas para lograr la reversión del daño en órgano blanco, con la excepción de los alfa bloqueantes y el atenolol, que serían drogas inferiores a las restantes para alcanzar estos objetivos terapéuticos.⁹

En el estudio LIFE se comparó losartan con atenolol en 9193 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma, y se pudo observar, tanto en los pacientes tratados con losartan, asociado o no a tiazida, como en aquellos tratados con atenolol, asociado a tiazida cuando fue necesario, una significativa reducción de los valores del criterio de voltaje de Sokolow Lyon y del producto del voltaje de Cornell; sin embargo, en ambos casos el beneficio fue significativamente mayor en la rama losartan que en la rama atenolol.¹⁰ Resultados similares fueron observados en los estudios Cardiovascular Irbesartan Project y SILVHIA, en los que se compararon irbesartan y atenolol, en ellos, los beneficios del bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona por sobre los del beta bloqueantes fueron confirmados tanto por criterios electrocardiográficos como por ecocardiograma.

Bibliografía sugerida

1. Piskorz D, Tommasi A: La hipertrofia ventricular izquierda no siempre revierte con el descenso de la presión arterial. *Rev Insuf Cardíaca* 2010; 1: 11-36.
2. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F y col. Prognostic Value of Serial Electrocardiographic Voltage and Repolarization Changes in Essential Hypertension: The HEART Survey Study. *Am J Hypertens* 2007;20: 997-1004
3. Devereux RB, Palmieri V, Liu JE y col. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction study. *J Hypertens* 2002; 20: 1445 - 1450
4. Piskorz D, Tommasi A. La disfunción diastólica en pacientes hipertensos no es debida a hipertrofia ventricular izquierda. *Insuf Card* 2011; 1: 2 - 7.
5. Müller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, Ring M, Edner M. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *Am J Hypertens* 2006; 19: 927 - 936.
6. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J y col. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2002; 105: 1071 - 1076.
7. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F y col. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009; 374: 525 - 533.
8. Solomon SD, Verma A, Desai A y col. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension* 2010; 55: 241 - 248.
9. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54: 1084 - 1091.
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE y col. 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.