

REVISIONES

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL: PERFIL NEUROHORMONAL Y GEOMETRÍA VENTRICULAR IZQUIERDA.

Diego F. Dávila-Spinetti, Jose H. Donis-Hernandez, Argenis Torres Morales, Alexandra Escalona, Linda Ferrer Gonzalez, Keyla Jiménez, Edwin Ortega Rojas, Jenny A. Rodríguez, Francisco Sanchez, Dayana E. Stojakovic Santander.

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Departamento de Fisiopatología. Escuela de Medicina. Universidad de Los Andes. Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(1): 5-19

RESUMEN

La geometría ventricular izquierda, determinada por ecocardiografía bidimensional, proporciona de manera indirecta información sobre el perfil hemodinámico y neurohormonal del paciente hipertenso. En dos estudios pilotos, llevados a cabo en el Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de Los Andes hemos utilizado al patrón geométrico como guía para orientar el tratamiento farmacológico del paciente hipertenso. La correspondencia de la estrategia farmacológica con el mecanismo neurohormonal, responsable de la hipertensión arterial, permite un control de la presión arterial con menor número de medicamentos y reduce la incidencia de efectos colaterales y complicaciones. Más aún, el proceso de remodelación cardiaca puede ser influenciado favorable o desfavorablemente, si la estrategia terapéutica empleada se corresponde o no con el mecanismo neurohormonal subyacente. El proceso de remodelación cardiaca, en la transición hacia los dos fenotipos de insuficiencia cardiaca congestiva, se caracteriza por modificaciones opuestas de la geometría y función ventricular. Los pacientes que evolucionan hacia la insuficiencia cardiaca sistólica experimentan una progresiva dilatación de las cavidades cardiacas izquierdas y disminución de la función sistólica. Por el contrario, en los pacientes que evolucionan hacia la insuficiencia cardiaca diastólica, el tamaño de las cavidades cardiacas se reduce y la relajación ventricular se altera.

Palabras clave: Ecocardiografía; Geometría ventricular; Remodelación cardiaca; Sistema nervioso simpático. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Insuficiencia cardiaca sistólica. Insuficiencia cardiaca diastólica.

ABSTRACT

The neurohormonal and hemodynamic profiles, of uncomplicated hypertensive patients, can be inferred from the left ventricular geometric pattern. We have used the left ventricular geometric pattern to guide the pharmacological treatment of hypertensive patients. Blood pressure control can be achieved with less medications and complications and adverse effects are reduced with a therapeutic strategy aimed at the underlying neurohormonal and hemodynamic profiles. On the contrary, cardiac remodelling is unfavorably influenced by a therapeutic strategy unmatched to the underlying responsible mechanisms. During transition to the two phenotypes of congestive heart failure, cardiac remodelling evolves in opposite directions. Thus, patients with systolic heart failure undergo progressive ventricular dilatation with thinning of its walls, whereas, diastolic heart failure patients are characterized by shrinking of their left ventricular cavities with increasing relative wall thickness.

Key Words: Ecocardiography; Ventricular geometry; Cardiac remodelling; Sympathetic nervous system; Renin-angiotensin-aldosterone system; Systolic heart failure; Diastolic heart failure.

El proceso de remodelación cardiaca del paciente con hipertensión arterial esencial, evaluado mediante ecocardiografía bidimensional, no es homogéneo. Contrariamente al conocimiento convencional, en la actualidad se describen cuatro patrones geométricos de adaptación morfológica

Artículo recibido en: Agosto 2011. **Aceptado para publicación en:** Octubre 2011.

Dirigir correspondencia a: Dr. Diego F. Dávila-Spinetti. **E-mail:** diegod@ula.ve

del corazón a la hipertensión arterial. La hipertrofia ventricular concéntrica y la hipertrofia ventricular excéntrica representan los extremos opuestos del espectro de adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial. El primero se caracteriza por tener una forma geométrica elíptica, con un perfil hemodinámico de gasto cardiaco normal y resistencias vasculares periféricas elevadas. Del punto de vista neurohormonal, los niveles plasmáticos de renina y de los péptidos natriuréticos se encuentran igualmente elevados. Por el contrario, el ventrículo izquierdo de los pacientes hipertensos con hipertrofia excéntrica muestra una tendencia a la esfericidad. El gasto cardiaco está aumentado y las resistencias vasculares periféricas son menores que las de sujetos controles. Los niveles de renina plasmática están disminuidos y la actividad del sistema nervioso simpático está incrementada. A estas marcadas diferencias morfológicas, hemodinámicas y neurohormonales, se añaden las características igualmente contrarias del intersticio miocárdico. Entre estos dos extremos del espectro adaptativo se encuentran, el patrón de geometría ventricular normal y el de remodelado ventricular concéntrico. Con base a estos importantes aspectos del proceso de remodelación cardiaca del paciente hipertenso, nos proponemos: 1. Analizar investigaciones clínicas recientes que permiten proponer, a la ecocardiografía bidimensional, como herramienta útil para el diseño de estrategias terapéuticas dirigidas a contrarrestar el mecanismo responsable de la hipertensión arterial e influir favorablemente sobre el proceso de remodelación cardiaca. 2. De acuerdo con la historia natural del proceso de remodelación cardiaca discutiremos posibles explicaciones para la transición de la hipertensión arterial esencial y de la cardiopatía hipertensiva, a la insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica⁽¹⁻³⁾.

I. LA ECOCARDIOGRAFIA BI-DIMENSIONAL COMO GUÍA PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL.

A. Remodelación cardiaca y geometría ventricular izquierda en la hipertensión arterial esencial.

La adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial fue caracterizada, de acuerdo con el espesor relativo de la pared ventricular y la masa ventricular índice, por Simone y cols.⁴ y Ganau y cols.⁵ en los años 80 y 90 respectivamente. Contrariamente al conocimiento establecido en la literatura médica, la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo no es ni el más frecuente ni tampoco el único patrón de hipertrofia ventricular.

Los pacientes hipertensos esenciales no complicados presentan cuatro patrones geométricos de adaptación morfológica. Cincuenta y dos por ciento de los pacientes tienen valores normales (Geometría normal). En trece por ciento, la masa ventricular índice se encuentra normal, pero el grosor relativo de la pared está aumentado (Remodelado concéntrico). Ocho por ciento de los pacientes tienen aumentados ambos valores (Hipertrofia concéntrica). Por el contrario, una disminución del espesor relativo, con aumento de la masa ventricular a expensas del tamaño de la cavidad ventricular, caracteriza el 27 % restante^{4,5} (Hipertrofia excéntrica) (**Figura 1**).

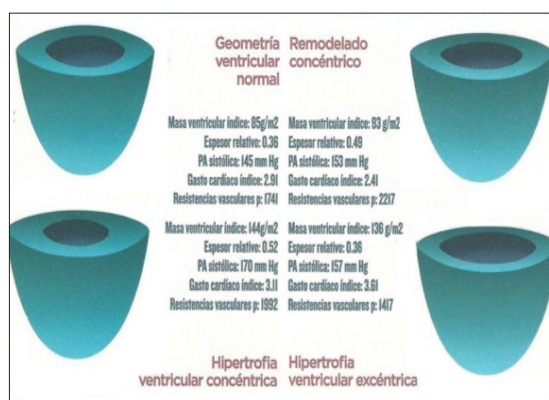


Figura 1. Patrones de hipertrofia ventricular izquierda. Reproducido del Journal of the American Collage of Cardiology, 19, Ganau, A. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and cardiac remodeling in essential hypertension, Páginas 1550-1558. Copyright (1992), con autorización del American College of Cardiology Foundation.

B. Geometría ventricular, gasto cardiaco y resistencias vasculares periféricas.

El perfil hemodinámico de los pacientes hipertensos esenciales no tratados, con diferentes patrones de hipertrofia ventricular izquierda, ha sido estudiado mediante ecocardiografía bidimensional y eco-doppler⁵⁻⁸. En conjunto, estas investigaciones clínicas han puesto de manifiesto la estrecha relación que existe entre el tipo de sobrecarga hemodinámica y un determinado patrón de hipertrofia ventricular izquierda. En contraposición a los pacientes con hipertrofia ventricular concéntrica y con remodelado concéntrico, los pacientes con hipertrofia ventricular excéntrica se caracterizan por tener el mayor diámetro ventricular diastólico, aumento del gasto cardiaco y resistencias vasculares periféricas disminuidas. La forma geométrica del ventrículo izquierdo, determinada por el índice de esfericidad, está directamente relacionada con el volumen latido^{5,6}. En efecto, los pacientes con hipertrofia excéntrica mostraron la mayor tendencia a la esfericidad de sus cavidades ventriculares izquierdas y el mayor volumen latido; mientras que, los pacientes con remodelado concéntrico tenían el menor volumen latido y la mayor tendencia a

la forma elíptica de sus cavidades ventriculares izquierdas (**Figura 2**).

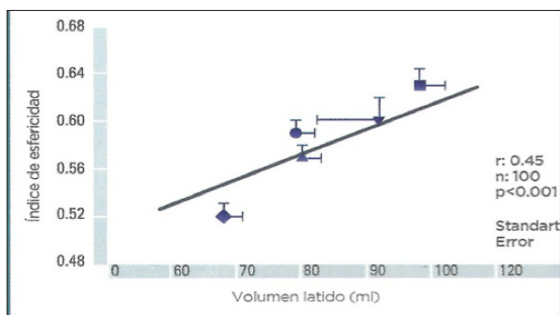


Figura 2. Volumen latido y forma geométrica de la cavidad ventricular izquierda en pacientes hipertensos. ▲ Geometría normal ♦ Remodelado concéntrico ▼ Hipertrofia concéntrica ■ Hipertrofia excéntrica. RVP = Resistencia vascular periférica. Reproducido del Journal of the American College of Cardiology, 19, Ganau, A. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and cardiac remodeling in essential hypertension, Páginas 1550-1558. Copyright (1992), con autorización del American College of Cardiology Foundation.

Los investigadores responsables de este estudio consideraron que el patrón de adaptación morfológica del ventrículo izquierdo es, en parte, condicionado por el tipo de sobrecarga hemodinámica (Sobrecarga de volumen vs sobrecarga de presión). En este sentido, Schneider y cols.⁷ evaluaron la participación del volumen sanguíneo en la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial. Con este fin, compararon a pacientes hipertensos con presiones diastólicas menores de 90 mm Hg y pacientes con presiones diastólicas mayores de 95 mm Hg, con individuos normotensos. Los primeros eran más jóvenes y su perfil hemodinámico mostró un gasto cardíaco aumentado, resistencias vasculares periféricas disminuidas y un incremento selectivo del volumen sanguíneo central o torácico. En estos pacientes, se encontró un patrón de hipertrofia ventricular excéntrica, muy probablemente debido a la redistribución centripeta del volumen sanguíneo⁶. Por el contrario, los pacientes con hipertensión arterial mas severa (Presiones diastólicas >95 mm Hg) tenían un gasto cardíaco normal y aumento de las resistencias vasculares periféricas. Todas estas investigaciones clínicas son congruentes en destacar la heterogeneidad anatómica y funcional de la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial^{8,9}.

C. Geometría ventricular y activación neurohormonal.

El sistema nervioso simpático ha sido exhaustivamente estudiado en los pacientes con hipertensión arterial esencial¹⁰⁻¹⁷. Estudios comparativos de los niveles plasmáticos de norepinefrina, de pacientes hipertensos y controles

normotensos llevados a cabo en los años setenta y ochenta, mostraron diferencias estadísticamente significativas en aproximadamente una tercera parte de los pacientes estudiados^{14,15}. Sin embargo, muy pocos estudios han analizado la actividad del sistema nervioso simpático, en el contexto de la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial^{16,17}. En pacientes de origen asiático, los niveles de norepinefrina plasmática de los pacientes con hipertrofia excéntrica fueron significativamente mayores que los de los pacientes con patrones de hipertrofia ventricular concéntrica, remodelado concéntrico y geometría ventricular normal¹⁶. Más aun, la densidad de los receptores beta-adrenérgicos se encontró disminuida y el contenido intracelular de AMP cíclico aumentado, en los linfocitos circulantes de los pacientes con hipertrofia ventricular excéntrica. No obstante, otros investigadores han reportado una correlación negativa entre los diámetros diastólicos de pacientes hipertensos y los niveles de norepinefrina sérica¹⁷.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), de los pacientes con hipertensión arterial esencial, también ha sido objeto de numerosos estudios clínicos¹⁸⁻²⁵. Las investigaciones pioneras de Laragh y cols.²², sobre los niveles de renina plasmática de los pacientes hipertensos esenciales, abrieron una nueva era para el tratamiento de esta afección. Los pacientes hipertensos fueron clasificados como normorreninémicos, hiporreninémicos e hiperreninémicos y las respuestas terapéuticas a ciertos grupos de medicamentos, como los bloqueadores beta-adrenérgicos, diuréticos tiazídicos y antagonistas de la aldosterona, resultaron dependientes de los niveles de renina plasmática^{23,24}. De esta manera, las investigaciones de Laragh dieron lugar a la hipótesis, aun vigente, que postuló a la hipertensión arterial esencial como renina-dependiente (Niveles de renina mayores de 0,65 ng/ml) o hipertensión arterial esencial volumen-dependiente (Niveles de renina plasmática menores de 0,65 ng/ml)²⁴.

Al igual que el sistema nervioso simpático, el SRAA ha recibido muy poca atención, en el contexto de la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial²⁵⁻²⁷. Investigaciones clínicas llevadas a cabo en países de Europa occidental y Asia mostraron que, comparados a pacientes con geometría normal y con otros patrones de hipertrofia ventricular; los pacientes con hipertrofia ventricular concéntrica tenían los valores mas elevados de renina plasmática²⁶. Por el contrario, los pacientes con patrones de hipertrofia excéntrica tenían los valores de renina más bajos²⁷. Los niveles de aldosterona sérica también se encontraron elevados en pacientes con este mismo patrón de hipertrofia

ventricular izquierda excéntrica²⁸. En relación con la actividad de los péptidos natriuréticos, la presencia de hipertrofia concéntrica estuvo asociada a mayores niveles del péptido cerebral y auricular²⁹.

D. Geometría ventricular y tratamiento farmacológico del paciente hipertenso esencial.

El tratamiento farmacológico tiene efectos favorables sobre el proceso de remodelación ventricular izquierda. Sin embargo, los estudios clínicos que han evaluado estos efectos, en el contexto de la geometría ventricular izquierda, son escasos. El estudio LIFE analizó los cambios provocados por estrategias terapéuticas, basadas en Atenolol o Losartan, más tiazidas, inhibidores de la enzima convertidora y bloqueadores de los canales del calcio, sobre la geometría ventricular izquierda en un seguimiento a uno y cuatro años^{30,31}. Al comienzo del estudio, los patrones geométricos predominantes fueron la hipertrofia ventricular concéntrica y la hipertrofia ventricular excéntrica. El patrón de geometría normal y el remodelado concéntrico estuvieron presentes solamente en 20 y 7 % de los pacientes respectivamente (**Figura 3**). Al

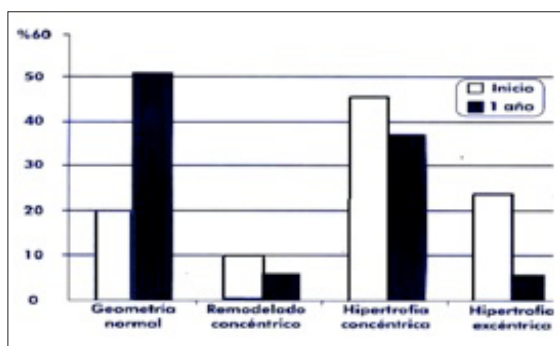


Figura 3. Modificaciones de la forma geométrica del ventrículo izquierdo después de un año de tratamiento antihipertensivo. Reproducido del Journal of the American College of Cardiology, 19, Ganau, A. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and cardiac remodeling in essential hypertension, Páginas 1550-1558. Copyright (1992), con autorización del American College of Cardiology Foundation.

primer año de iniciado el tratamiento, la prevalencia de geometría normal aumento de 20 a 51 % y la de hipertrofia concéntrica disminuyo de 24 a 6 %. Es necesario destacar que, el 34 % de los pacientes con éste último patrón geométrico, el 11 % con remodelado concéntrico y el 12 % de aquellos que tenían geometría normal, evolucionaron a hipertrofia excéntrica. Más aun, el 55 % de los pacientes quienes desde el inicio del estudio eran excéntricos, no experimentaron modificación alguna (**Tabla I**). Por consiguiente, este patrón además de ser refractario al tratamiento, se convirtió en una vía final común para los otros patrones. A los cuatro años de seguimiento, en pacientes hipertensos ahora de mayor edad, el porcentaje de pacientes con

hipertrofia concéntrica disminuyo, mientras que los pacientes con el patrón excéntrico no mostraron modificaciones importantes. El estudio VIPE con Candearsartan reportó resultados similares³². En conjunto, los tres estudios prospectivos confirman los efectos favorables de los antagonistas de la angiotensina II sobre el patrón concéntrico. Por el contrario, el patrón excéntrico no parece haberse beneficiado de ninguna de las estrategias

Tabla I. Prevalencia de los patrones de hipertrofia ventricular después de un año de tratamiento.

Cambio porcentual	1 año			
	Geometría normal	Remodelado concéntrico	Hipertrofia excéntrica	Hipertrofia concéntrica
Patrón al comienzo del tratamiento				
Geometría normal	79,4	7,3	12,1	1,2
Remodelado concéntrico	72,8	14,8	11,1	1,2
Hipertrofia concéntrica	39,5	10,0	34,0	16,5
Hipertrofia excéntrica	39,7	2,1	55,1	3,1

Reproducido y modificado de American Heart Journal 144. Watchell K., y cols. Change in left ventricular geometry pattern after one year of antihypertensive treatment: The losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study, pages 1057-1064, Copyright (2002) con autorización de Elsevier.

empleadas. En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial esencial. Estas investigaciones clínicas han comparado, los efectos de diferentes grupos de medicamentos, sobre la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria y de otras complicaciones vasculares de la hipertensión arterial esencial^{24,33,34}. El diseño experimental de la gran mayoría de estas investigaciones clínicas, sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial esencial, no ha tomado en cuenta el aspecto fundamental de la fisiopatología del paciente hipertenso, ya discutido: La población de pacientes hipertensos es heterogénea en lo que respecta a la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial y en cuanto a los mecanismos responsables de la misma^{1-3,24}. Esta heterogeneidad podría explicar, en parte, la variabilidad en las respuestas terapéuticas de los pacientes hipertensos esenciales, a los diferentes regimenes terapéuticos³⁵⁻³⁸.

Investigaciones recientes han documentado que, factores como la edad³⁵, la raza³⁶ y en particular el grado de activación del SRAA^{37,38}, son determinantes de la magnitud y sentido de la respuesta a los diferentes regimenes terapéuticos actualmente disponibles. Con la intención de minimizar, tanto la heterogeneidad de los mecanismos responsables de

la hipertensión arterial así como la variabilidad de las mismas; se ha propuesto que el tratamiento sea dirigido por los niveles plasmáticos de renina³⁹. De esta manera, el tratamiento se haría más racional, efectivo y con un menor número de medicamentos. Frente a esta interesante propuesta, nosotros nos preguntamos ¿Que hacer si no es posible, por razones logísticas y de costo, determinar el grado de activación del SRAA? Una alternativa sería utilizar a la adaptación morfológica del corazón, determinada por ecocardiografía bidimensional, como una herramienta para dirigir el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial esencial no complicada^{1,2,40}. El análisis de los perfiles hemodinámicos y neurohormonales de pacientes hipertensos no tratados, en el contexto particular de la adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial, permite distinguir la presencia de ciertos denominadores comunes. Los perfiles hemodinámicos, neurohormonales y geométricos del patrón de hipertrofia concéntrica (Volumen latido normal, resistencias vasculares periféricas aumentadas, forma elíptica de sus cavidades ventriculares izquierdas y niveles de renina elevados) lo hacen semejante a la hipertensión arterial renina-dependiente propuesta por Larga²⁴. De la misma manera, el patrón excéntrico, que se ubica en el extremo opuesto del espectro geométrico (Cavidades ventriculares con tendencia a la esfericidad, gasto cardíaco aumentado, resistencias vasculares disminuidas, niveles de renina bajos e hiperactividad simpática) se correspondería con la hipertensión arterial volumen-dependiente de Laragh^{1,2,5-9,16,19,24,25-29,40}. Los pacientes con geometría normal y remodelado concéntrico se ubicarían bastante mas cerca del patrón concéntrico que del patrón excéntrico. En otras palabras, la caracterización anatómo-funcional de los pacientes hipertensos esenciales, mediante ecocardiografía bidimensional, permitiría inferir el perfil neurohormonal y hemodinámico de los pacientes hipertensos. Por consiguiente, esta información anatómo-funcional pudiera, a su vez, servir de guía para orientar el tratamiento farmacológico^{1,2,40}. Basados en estas premisas, hemos llevado a cabo dos estudios pilotos en el Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes. La intención de estas investigaciones fue adecuar lo más posible el régimen terapéutico empleado, al mecanismo subyacente responsable de la hipertensión arterial. Las dos estrategias, administradas en una investigación abierta y no controlada con placebo, se proponían determinar cual de las dos sería mas efectiva y requeriría un menor número de medicamentos. Nuestra hipótesis establecía que, la estrategia fundamentada en Losartan y Amlodipina, sería más efectiva por antagonizar de manera directa⁴¹ e indirecta los

efectos vasoconstrictores de la angiotensina II⁴², en pacientes con geometría normal, remodelado concéntrico e hipertrofia ventricular concéntrica⁴³⁻⁴⁷. Si bien, el bloqueador beta-adrenérgico reduciría la liberación de renina, su efectividad sería menor²³. Una estrategia terapéutica de esta naturaleza daría mejores resultados en pacientes con patrones excéntricos, por tener predominantemente activación simpática¹⁶. Esta hipótesis se puso a prueba en el segundo estudio piloto que comparo Carvedilol frente a Amlodipina⁴⁸. Nuestras investigaciones, analizaron además los efectos de estas estrategias terapéuticas sobre el proceso de remodelación cardiaca.

El primer estudio piloto incluyó cincuenta y dos pacientes con hipertensión arterial esencial leve y sesenta y nueve individuos controles. Los pacientes fueron evaluados clínica y ecocardiográficamente, en las primeras semanas del estudio y a los 12 meses, para determinar el patrón geométrico del ventrículo izquierdo y las variables hemodinámicas. La frecuencia de los diferentes patrones geométricos fue la siguiente: geometría normal 9 %, remodelado concéntrico 52% e hipertrofia concéntrica 39 %. Luego de un periodo de lavado de por lo menos 5 vidas medias de los fármacos recibidos, los pacientes fueron asignados de manera abierta y consecutiva a dos estrategias terapéuticas: Estrategia 1: Losartan mas Hidroclorotiazida mas Amlodipina (33 pacientes). La dosis inicial de Losartan fue de 50 mg, con incrementos hasta de 100 mg OD. Posteriormente se añadió Hidroclorotiazida 12,5 mg OD y finalmente Amlodipina 5 y 10 mg hasta alcanzar cifras tensionales menores a 140/ 90 mm Hg. Estrategia 2: Carvedilol mas hidroclorotiazida mas Enalapril (19 pacientes). Se comenzó con 6,25 mg de Carvedilol hasta una dosis máxima de 25 mg. Luego se agrego hidroclorotiazida 12,5 mg y enalapril en dosis crecientes hasta 20 mg BID, para alcanzar cifras tensionales menores de 140/ 90 mm Hg. Como puede verse en la tabla II, los pacientes hipertensos tenían mayor edad e índice de masa corporal, en relación a los controles sanos. Las cifras tensionales iniciales de los pacientes asignados a las dos estrategias terapéuticas fueron similares entre sí (**Tabla III**). El control adecuado de la presión arterial se obtuvo en un menor número de semanas ($2,3 \pm 0,22$ vs $6,74 \pm 0,74$ ES, $p < 0,001$) y con menos medicamentos, en los pacientes asignados a la estrategia 1. En efecto, el 78,79 % de los pacientes asignados a la estrategia 1 requirió menos de dos medicamentos, mientras que el 52,63 % de los pacientes asignados a la estrategia 2 necesitó más de dos medicamentos (Chi cuadrado $p < 0,04$). Más aún, las manifestaciones colaterales y los eventos clínicos adversos fueron significativamente mas frecuentes en los pacientes que recibieron la estrategia 2. Las primeras estuvieron presentes en

27 vs 84,21% ($p < 0,0001$) y los segundos en 30,30 vs 63,16 % de los pacientes ($p < 0,04$). Los eventos adversos fueron accidentes cerebro-vasculares (6,06 vs 31,58 %) y urgencias hipertensivas (18,18 vs 31,58 %).

Tabla II. Características clínicas de los pacientes hipertensos y controles ($X \pm SD$).

Características	Controles (n=69)	Pacientes hipertensos (n=52)	Valor de p
Edad (años)	40,53 \pm 12	53,67 \pm 11,53	0,0001
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	24,30 \pm 2,00	26,93 \pm 3,80	0,0001
Presión arterial sistólica (mmHg)	118,8 \pm 111	159,5 \pm 419,6	0,0001
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,66 \pm 8,00	93,2 \pm 510,46	0,0001

Tabla III. Características clínicas según la estrategia terapéutica administrada ($X \pm SD$).

	Controles (n=69)	Pacientes Estrategia 1		Pacientes Estrategia 2	
		Inicial (n=33)	Final (n=33)	Inicial n=19	Final (n=19)
Edad (años)	43,5 \pm 11,8	52,9 \pm 11,2*	52,6 \pm 10, 0*	55,0 \pm 12,3*	52,3 \pm 12,3*
IMC (Kg/m ²)	24,30 \pm 1,60	27,05 \pm 3,91*	27,31 \pm 3,84*	26,72 \pm 3,70*	26,43 \pm 3,65*
PAS (mmHg)	119 \pm 11	158 \pm 19*	131 \pm 14* ⁺	163 \pm 21*	136 \pm 18* ⁺
PAD (mmHg)	77 \pm 8	92 \pm 10*	84 \pm 11* ⁺	96 \pm 10*	80 \pm 13* ⁺

IMC:= índice de masa corporal; PAS : presión arterial sistólica; PAD :presión arterial diastólica.

* P < 0.05 respecto al control. ⁺ p < 0.05 valores finales con la estrategia administrada. Fuente: referencia 45

En relación con las variables hemodinámicas, el comportamiento de las mismas con la estrategia 1 fue totalmente opuesto al observado con la estrategia 2 (Tabla IV).

Tabla IV. Modificaciones en las variables hemodinámicas según la estrategia terapéutica administrada ($X \pm SD$).

	Controles (n=69)	Pacientes Estrategia 1		Pacientes Estrategia 2	
		Inicial (n=33)	Final (n=33)	Inicial n=19	Final (n=19)
Volumen latido(L/min)	74 \pm 11	72 \pm 23	73 \pm 19	61 \pm 20	67 \pm 14
Gasto cardíaco (L/min)	5,6 \pm 1,0	5,4 \pm 2,0	5,5 \pm 1,0	4,6 \pm 2,0	4,5 \pm 1,0*
Índice cardíaco (L/min/m ²)	9,8 \pm 2,0	9,6 \pm 4,0	9,7 \pm 4,0	7,9 \pm 3, 0	7,7 \pm 2,0*
RVP (Dinas/seg/m ²)	1.689 \pm 297	2.861 \pm 867*	2.460 \pm 521**	2.803 \pm 978*	2.810 \pm 871*

L/min : litros por minuto; L/min/m² : litros por minuto por metro cuadrado de superficie corporal. RVP: resistencia vascular periférica. ** p < 0.007 en relación a la estrategia inicial. * p < 0.05 en relación al control. Fuente: referencia 46

Si bien se logró un control adecuado de la presión arterial y hasta un mayor descenso de la presión diastólica con última esta estrategia; el control de la presión arterial no fue producto del descenso de las resistencias vasculares periféricas. Este beneficioso efecto, solamente estuvo presente en los pacientes que recibieron la estrategia 1 (Inicio= 2860,73 \pm 867 dinas/seg . Final = 2416. 41 \pm 521 dinas /seg, $p < 0.007$). En los pacientes asignados a la estrategia 2, las resistencias vasculares no se modificaron

y se encontró una tendencia del gasto cardíaco a disminuir.

De manera congruente, observamos que la masa cardíaca y el espesor relativo de la pared ventricular izquierda también se comportaron de manera opuesta con las estrategias utilizadas. Con la estrategia 1 observamos una tendencia no significativa de estas variables a disminuir, la estrategia 2, mostró una tendencia al aumento (Tabla V).

Tabla V. Modificaciones en las variables ecocardiográficas según la estrategia terapéutica administrada (X±SD).

	Controles (n=69)	Pacientes Estrategia 1		Pacientes Estrategia 2	
		Inicial (n=33)	Final (n=33)	Inicial n=19	Final (n=19)
Masa cardíaca	62±11	86±30**	75±20**	75±27	78±17**
Índice VI					
Espesor relativo de pared VI	0,36±0,04	0,52±0,10 * *	0,49±0,092**	0,51± 0,10**	0,52±0,08**
Fracción de eyección VI	66±4	62±6 **	62±4	63±5 **	63±4

VI: ventrículo izquierdo. ** p < 0,05 en relación al control. Fuente: referencia 47

En el segundo estudio piloto, que por razones logísticas no se llevó a cabo de manera simultánea, los pacientes fueron evaluados clínica y ecocardiográficamente para determinar el patrón de geometría ventricular izquierda⁴⁸. Se incluyeron solamente pacientes con hipertrofia ventricular excéntrica y se asignaron de manera consecutiva a dos estrategias terapéuticas: Estrategia 1A: Amlodipina, mas Hidroclorotiazida, mas Losartan; Estrategia 2: Carvedilol, mas Hidroclorotiazida mas Enalapril. Como puede verse en la tabla XI, los efectos sobre la geometría ventricular de estas dos estrategias son contrapuestos. En relación con

la estrategia 1A, se logró el control de la presión arterial, pero la geometría ventricular izquierda experimentó cambios desfavorables. El tamaño de la cavidad ventricular aumentó, la masa cardíaca no disminuyó y la fracción de eyección mostró una tendencia no significativa a la disminución. Por el contrario, con un control adecuado de la presión arterial, la estrategia 2 tuvo efectos favorables sobre la geometría ventricular izquierda. Es así como la masa cardíaca y el tamaño de la cavidad en diástole disminuyeron de manera significativa y la fracción de eyección mostró un aumento significativo (**Tabla VI**).

Tabla VI. Efectos del Carvedilol y de la Amlodipina sobre la presión arterial y la remodelación cardíaca en pacientes con hipertrofia excéntrica.

	Carvedilol (n = 7)			Amlodipina (n = 5)		
	Inicio	8 meses	p	Inicio	8 meses	p
PAS (mmHg)	155/91	130/79	p<0,0001	150/91	125/73	p<0,009
DSF (mm)	25	20	p<0,01	20	27	ns
DDF(mm)	49	46	p<0,001	47	51	p<0,03
ER	0,39	0,40		0,40	0,40	ns
EF	51	56	p<0,0001	57	47	ns
MI (g/m²)	120	109	p<0,02	118	116	ns

PAS: presión arterial; DSF: diámetro sistólico final; DDF: diámetro diastólico final.

ER: espesor relativo de pared ventricular izquierda. FE: fracción de eyección; MI: masa ventricular Índice. Fuente: Referencia 48.

Los dos estudios pilotos discutidos tienen, como limitación fundamental, el haber sido no aleatorizados y no controlados por placebo. Sin embargo, la congruencia intrínseca de los resultados nos permite llegar a las siguientes conclusiones: A. La ecocardiografía bidimensional permite adecuar, en los pacientes hipertensos esenciales no complicados, la estrategia farmacológica con el mecanismo fisiopatológico subyacente. B. En los pacientes con geometría ventricular normal, remodelado concéntrico e hipertrofia ventricular concéntrica predomina la activación del SRAA, bajo gasto cardíaco y resistencias vasculares elevadas. Estas características hemodinámicas y neurohormonales explicarían, en parte, porque la estrategia basada en antagonistas de la angiotensina II y el bloqueador

de los canales del calcio amlodipina dio lugar a unos resultados clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos más favorables que la estrategia 2. C. En los pacientes con hipertrofia excéntrica predomina la activación del sistema nervioso simpático, el gasto cardíaco está aumentado y las resistencias vasculares disminuidas. La estrategia fundamentada en carvedilol influyó de manera favorable en el proceso de remodelación cardíaca, mientras que la estrategia basada en amlodipina acentuó la dilatación ventricular izquierda. Este efecto adverso probablemente se debe a que los bloqueadores de los canales del calcio aumentan la activación simpática y podría explicar, en parte, la alta incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva reportada con estos medicamentos⁴⁹⁻⁵¹ D. Los

resultados de nuestras investigaciones justifican la realización de estudios aleatorizados y controlados por placebo con el fin de comprobar estos hallazgos y analizar su posible utilidad en el tratamiento del paciente con hipertensión arterial esencial.

II. EL PROCESO DE REMODELACIÓN CARDIACA EN LA TRANSICIÓN A LA INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA Y DIASTÓLICA.

La hipertensión arterial esencial y la cardiopatía hipertensiva son las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca congestiva crónica. En estos pacientes se ha demostrado de manera inequívoca, la presencia de dos fenotipos de alteraciones estructurales y funcionales cardíacas:

1. Hipertrofia ventricular concéntrica izquierda con función sistólica conservada y disfunción diastólica
2. Hipertrofia ventricular izquierda excéntrica con función sistólica deprimida⁵². Actualmente, estos dos fenotipos son reconocidos como insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica respectivamente⁵³⁻⁵⁶.

A. Transición de la hipertrofia ventricular compensada a la insuficiencia cardíaca congestiva sistólica y diastólica.

Los mecanismos responsables de la transición hacia la insuficiencia cardíaca son desconocidos. Hasta hace muy poco tiempo, se consideraba a la hipertrofia ventricular concéntrica como el mecanismo predominante de adaptación morfológica a la hipertensión arterial y al accidente coronario agudo (Infarto del miocardio) como el mecanismo determinante de la aparición de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el accidente coronario agudo se observa en apenas el cuarenta por ciento de los pacientes hipertensos, con hipertrofia ventricular concéntrica, que evolucionan hacia la insuficiencia cardíaca sistólica⁵⁷⁻⁶⁰. Igualmente, se desconoce porque otros pacientes con hipertrofia ventricular concéntrica experimentan insuficiencia cardíaca diastólica, con función sistólica conservada⁶¹. No obstante, la transición hacia estos dos fenotipos de insuficiencia cardíaca congestiva podría originarse en los diferentes patrones geométricos de adaptación morfológica del corazón y en sus respectivos perfiles neurohormonales, hemodinámicos y del colágeno intersticial miocárdico¹⁻⁵.

B. Los patrones de hipertrofia ventricular izquierda excéntrica y concéntrica como precursores de la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica respectivamente.

Estudios poblacionales recientes han evaluado la historia natural de la geometría ventricular izquierda del paciente hipertenso no complicado, en

el contexto del riesgo de la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. En efecto, el estudio Salud Cardiovascular, demostró que el patrón excéntrico es un factor de riesgo para la progresión del proceso de remodelación cardíaca hacia la disfunción ventricular sistólica (Fracción de eyección < 45 %)⁶². El estudio ARIC confirmó este importante hallazgo⁶³ y Verdecchia y cols., demostraron que, la disfunción ventricular sistólica del paciente hipertenso no complicado, evoluciona hacia la insuficiencia cardíaca sistólica⁶⁴. Estas investigaciones en conjunto describen lo que podría ser la historia natural del paciente hipertenso con geometría ventricular excéntrica e hipertrofia ventricular concéntrica. En otras palabras, el primero evolucionaría a los estadios clínicos de disfunción ventricular asintomática e insuficiencia cardíaca sistólica; mientras que, el patrón de hipertrofia ventricular diastólica sería el precursor de la insuficiencia cardíaca diastólica (**Figura 4**).

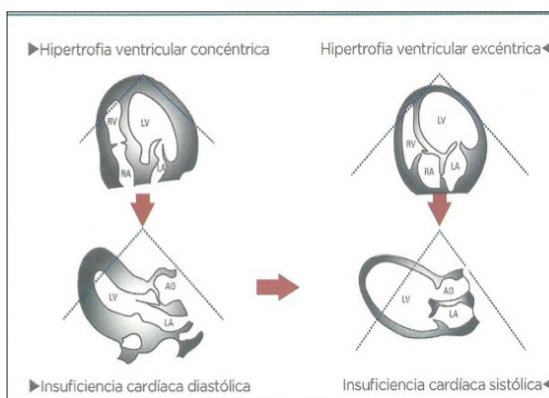


Figura 4. Patrones de hipertrofia ventricular izquierda en la transición a la insuficiencia cardíaca izquierda, en ausencia de infarto del miocardio. Remodelado cardíaco hacia la insuficiencia diastólica: Disminución progresiva de la cavidad ventricular con aumento del grosor relativo de pared (Flecha 1). Remodelado cardíaco hacia la insuficiencia sistólica: El tamaño de la cavidad aumenta y el espesor de pared disminuye (Flecha 2). La insuficiencia cardíaca diastólica puede evolucionar hacia la insuficiencia cardíaca sistólica (Flecha 3).

Las investigaciones clínicas, sobre el tratamiento del paciente con disfunción ventricular sistólica asintomática (SOLVD), evaluaron el proceso de remodelación cardíaca y su evolución hacia la insuficiencia cardíaca sistólica, en pacientes tratados con enalapril⁶⁵. Una tercera parte de los pacientes incluidos en esta investigación eran hipertensos esenciales, con disfunción ventricular izquierda asintomática y geometría ventricular excéntrica. El perfil neurohormonal de estos pacientes era semejante al ya descrito para los pacientes con el patrón excéntrico. Es decir, activación simpática y renina normal o disminuida^{16,26}. El grado de activación del sistema nervioso simpático, expresado por los niveles séricos de norepinefrina, fue el predictor estadístico independiente asociado

al mayor riesgo de progresión hacia la insuficiencia cardíaca sistólica⁶⁶. En consecuencia, la toxicidad de la norepinefrina, al provocar necrosis y apoptosis de los miocitos, promueve el proceso de remodelación cardíaca y explica, en parte, la transición desde el patrón excéntrico hasta la insuficiencia cardíaca sistólica³. (**Figura 4**). De hecho, esta transición se caracteriza por un incremento progresivo del tamaño de las cavidades cardíacas izquierdas, adelgazamiento de las paredes ventriculares y depresión de la función ventricular sistólica⁶⁷ (**Tabla 7**). Esta hipótesis tendría comprobación indirecta en los resultados de los estudios SOLVD⁶⁵, REVERT⁶⁸ CARMEN⁶⁹. Los pacientes hipertensos incluidos en estas investigaciones, con disfunción sistólica asintomática, recibieron bloqueadores beta-adrenérgicos y experimentaron regresión del proceso de remodelación cardíaca excéntrico, con disminución del riesgo de evolución hacia la insuficiencia cardíaca sistólica. Los estudios SOLVD también incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica. Estos pacientes tenían predominantemente activado el SRAA. Los niveles séricos de norepinefrina, en contraposición a los pacientes con remodelado excéntrico e insuficiencia cardíaca sistólica, no eran diferente de los individuos sanos⁷⁰. En estos pacientes, se observó, además, una marcada elevación de los péptidos natriuréticos⁷¹. Este perfil neurohormonal es semejante al ya descrito, para los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular concéntrica^{25,28,29}. Estas semejanzas sugerirían que, la activación del SRAA podría ser responsable de la transición hacia la insuficiencia cardíaca diastólica. Sin embargo, los estudios CHARM y PRESERVED, con antagonistas de la angiotensina II, no mostraron beneficios en cuanto a sobrevida^{72,73}. Estos

desfavorables hallazgos, analizados en el particular contexto de lo ya discutido para las investigaciones SOLVD⁶⁵, REVERT⁶⁷ y CARMEN⁶⁸, deberían ser considerados como paradójicos. Cabría esperar que, al contrarrestar los efectos del sistema neurohormonal predominantemente activado en la insuficiencia cardíaca diastólica, la sobrevida mejoraría como en la insuficiencia cardíaca sistólica. Por lo tanto se hace necesario, para una mejor comprensión de las implicaciones fisiopatológicas de la remodelación cardíaca en la transición hacia la insuficiencia cardíaca, considerar otras anomalías de la estructura y función cardíaca⁷⁴⁻⁷⁹.

C. Geometría ventricular, remodelación cardíaca e intersticio miocárdico en la transición a la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica.

La estructura, función y forma del ventrículo izquierdo de los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica es diferente. La histología cardíaca de estos pacientes, analizada mediante microscopía electrónica indica que la densidad de los miocitos es menor en los primeros y que el diámetro transversal del miocito es mayor en los segundos⁵⁶. Comparados con individuos sanos y con pacientes hipertensos, las cavidades cardíacas de los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica son más pequeñas, la función sistólica esta conservada, la relajación ventricular se encuentra muy alterada y el espesor relativo de las paredes esta aumentado⁸⁰⁻⁸³. En otras palabras, el proceso de remodelación cardíaca del paciente que evoluciona hacia la insuficiencia cardíaca diastólica se caracteriza por una disminución progresiva de los volúmenes ventriculares, engrosamiento de las paredes y deterioro de la relajación ventricular (**Figura 4 , Tabla VII**).

Tabla VII. Remodelación cardíaca en la transición a la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica.

Remodelación cardíaca	Insuficiencia sistólica	Insuficiencia diastólica
Masa cardíaca	Aumenta	Aumenta
Espesor relativo	Disminuye	Aumenta
Volúmenes ventriculares	Aumentan	Disminuyen
Relajación ventricular	Levemente alterada	Marcadamente alterada
Actividad de MMPs	Aumenta	Disminuye
Actividad de TIMPs	Disminuye	Aumenta
Colágeno intersticial	Disminuye	Aumenta
Uniones entre las fibras del colágeno.	Disminuyen	Aumentan

MMPs: Metaloproteinasas

TIMPs: Factor tisular inhibitorio de las metaloproteinasas

Aún cuando la mayoría de estas investigaciones son comparaciones transversales, estudios epidemiológicos de seguimiento a largo plazo indican que, las variables generalmente relacionadas con la insuficiencia cardíaca diastólica como edad, sexo femenino, hábito tabaquero y diabetes mellitus, también se asocian estadísticamente con el proceso de remodelación cardíaca concéntrica⁸⁴⁻⁸⁶. Como ya se destacó previamente, el proceso de remodelación cardíaca del paciente que evoluciona hacia la insuficiencia cardíaca sistólica es totalmente opuesto^{28-34,69} (**Tabla VII**). En general, las anomalías descritas son debidas a cambios biológicos que ocurren en los miocitos. Sin embargo, el proceso de remodelación cardíaca no se limita al compartimiento celular cardíaco. La matriz extracelular o intersticio miocárdico igualmente participa en los procesos de remodelación cardíaca del paciente con hipertensión arterial esencial⁷⁴⁻⁷⁹.

Las respuestas adaptativas del corazón a la hipertensión arterial tienen lugar en los compartimientos celulares y extracelulares. Este último había sido considerado, hasta ahora, como un tejido estático, responsable de la estructura y del andamiaje para la adecuada alineación de los miocitos. En la actualidad es visto como un complejo sistema de interacciones dinámicas que determina el contenido de colágeno en el intersticio miocárdico y ejerce importantes influencias sobre el proceso de remodelación cardíaca⁸⁷. La estructura e integridad del intersticio miocárdico depende de la síntesis del colágeno y de un delicado equilibrio entre las enzimas que favorecen su degradación y aquellas que la inhiben. Las primeras son conocidas en conjunto como metaloproteinasas (MMPs) y las segundas como inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPPs). Los dos grupos de enzimas se encuentran bajo el control de las citocinas, de los sistemas neurohormonales y del stress oxidativo⁸⁸⁻⁹².

El colágeno intersticial y la actividad de las MMPs y de los TIMPPs varían en los dos diferentes procesos de remodelación cardíaca que conducen a la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica. Investigaciones transversales, en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca diastólica, han encontrado una inclinación del equilibrio entre estos dos grupos de enzimas hacia un predominio de la actividad de las TIMPPs y de la enzima oxidasa de la lisina. Por consiguiente, hay un aumento en la síntesis y en la presencia de colágeno no soluble en el intersticio miocárdico^{80-85,93-95, 96}. En los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica predomina la actividad de las MMPs y se produce una marcada alteración en la estructura del colágeno intersticial, con pérdida del mismo y disminución de las uniones entre las fibras⁹³⁻¹⁰² (**Tabla VII**). Esto último favorece la dilatación de las cámaras cardíacas y

afecta la función contráctil del miocardio. De tal manera que, la disminución en la síntesis del colágeno conduce a la insuficiencia cardíaca sistólica. Por el contrario, el aumento en la síntesis del colágeno promueve la fibrosis miocárdica y la transición a la insuficiencia cardíaca diastólica. Por otra parte, el patrón de hipertrofia ventricular concéntrica de pacientes hipertensos y de modelos animales de hipertensión arterial esencial, puede evolucionar hacia un patrón excéntrico y en consecuencia hacia la insuficiencia cardíaca sistólica¹⁰³⁻¹⁰⁹. Finalmente, estudios poblacionales y epidemiológicos han descrito una importante asociación estadística del patrón geométrico presente en los hijos y el fenotipo de insuficiencia cardíaca de los padres¹⁰⁸⁻¹⁰⁹.

En resumen, estudios transversales y de seguimiento de pacientes hipertensos esenciales, con diferentes patrones de geometría ventricular y sus respectivos perfiles ecocardiográficos, neurohormonales, de colágeno intersticial y genéticos, permiten proponer posibles explicaciones para la transición de la hipertensión arterial y de la cardiopatía hipertensiva hacia los dos fenotipos conocidos de insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica¹⁰⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davila DF, Donis JH, Rodolfo O, Gonzales M A, Landaeta A. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: Should echocardiography guide the pharmacological treatment? *Int J Cardiol* 2008;124:134-138.
2. Davila DF. Pharmacologic Treatment of Uncomplicated Essential Hypertension: Renin and/or Echocardiography guided ? *Am J hypert* 2011;24:504.
3. Davila DF, Donis JH, Rodolfo O, Gonzales MA, Sanchez F, Das Neves B. Hypertensive heart disease: Left ventricular geometry and the transition to systolic and to diastolic heart failure (En prensa-2012).
4. de Simone G, DiLorenzo L, Constantino G, Moccia D, Buonissimo S, de Vittis O. Hemodynamic hypertrophied left ventricular patterns in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987;60:1317-1321.
5. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558.
6. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW, Kennedy JW. Relation of left ventricular shape, function and wall stress in man. *Am J Cardiol* 1974;34:627-634.
7. Schmieder RE, Schobel HP, Messerli FH. Central blood volume: A determinant of early cardiac adaptation in arterial hypertension ? *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1692-1698.

8. Bella JN, Wachtell K, Palmieri V, Liebson PR, Gerds E, Ylitalo A, Koren MJ, Pedersen OL, Rokkedal J, Dahlöf B, Roman MJ, Devereux RB. Relation of left ventricular geometry and function to systemic hemodynamics: The LIFE Study. *J Hypertens* 2001;19:127-134
9. Jones EC, Devereux RB, O'Grady MJ, Schwartz JE, Liu JE, Pickering TG, Roman MJ. Relation of hemodynamic volume load to arterial and cardiac size. *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 1303-1310.
10. Dequatro V, Feng M. The sympathetic nervous system: The muse of hypertension *J Human Hypert* 2002; 16 (S1): S64-S69.
11. Esler M, Rumantir M, Kaye D, Jennings G, Hastings J, Socratous F, Lambert G. Sympathetic nerve biology in essential hypertension. *Clin Exp Pharm Physiol* 2001;28:986-989.
12. Flaa A, Mundal HH, Eide I, Kjeldsen S, Rostrup M. Sympathetic activity and cardiovascular risk factors in young men in the low, normal and high blood pressure ranges. *Hypertension* 2006; 47:396-402.
13. Mann S. Neurogenic essential hypertension revisited: The case for increased clinical and research attention. *Am J Hypert* 2003;16:881-888.
14. Goldstein DS, Lake CR. Plasma norepinephrine and epinephrine levels in essential hypertension. *Fed Proc* 1984; 43:57-61.
15. DeQuatro V, Chan S. Raised plasma catecholamines in some patients with primary hypertension. *Lancet* 1972; 1:806-809.
16. Yingxin P, Jiang S, Xiaoyong Q, Hao X, Chunli R, Dongmei Y, Zhiqin G, Shiling Z, Min W. Regulation of the catecholamine beta-adrenergic system in ventricular remodeling of hypertension. *J Heart J* 2004; 245:285-296.
17. Schroeder AP, Sihm I, Morn B, Thygesen K, Pedersen EB, Lederballe O. Influence of humoral and neurohumoral factors on cardiovascular hypertrophy in untreated essential hypertensives. *Am J Hypert* 1996; 9:207-215.
18. Brown B, Hall AS. Renin-angiotensin system modulation: The weight of evidence. *Am J Hypert* 2005; 18:127S-133S.
19. Alderman M H, Cohen HW, Sealy JE, Laragh JH. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: Their wide range and lack of suppression in diabetic, and in most elderly patients. *Am J Hypert* 2004; 17:1-7.
20. Ibrahim MM. RAAS inhibition in hypertension. *J Human Hypert* 2006; 20: 101-108.
21. Laragh JH, Sealy JE. Renin-Sodium profiling: Why, how and when in clinical practice. *New Eng J Med* 1972; 286:441-
22. Buhler FR, Laragh JH, Vaughan ED Jr. Brunner HR, Gavras H, Baer L. Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renovascular and malignant hypertension. *Am J Cardiol* 1973; 32:511-522.
23. Vaughan ED Jr., Laragh JH, Gavras I, Buhler FR, Gravass H, Brunner HR, Baer L. Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1973;32: 523-532.
24. Laragh JH, Sealy JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens* 2003;16:407-415.
25. Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, Elsner D, Kuch B, Hense HW, Riegger GA. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am Heart J* 1998;135:58-
26. du Cailar G, Pasquie JL, Ribstein J, Mimran A. Left ventricular adaptation to hypertension and plasma renin activity. *J Human Hypert* 2000;14: 181-188.
27. Iwashima Y, Horio T, Kuroda S, Takishita S, Kawano Y. Influence of plasma aldosterone on left ventricular geometry and diastolic function in treated essential hypertension. *Hypert Res* 2002;25:49-56.
28. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Relationship Between Left Ventricular Geometry and Natriuretic Peptide Levels in Essential Hipertensión. *Hypertension* 1996;28:22-30.
29. Yasumoto K, Takata M, Ueno H, Tomita S, Tomoda F, Inoue H. Relation of plasma brain and atrial natriuretic peptides to left ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypert* 1999;12:921-924.
30. Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, Gerds E, Boman K, Bella JN, Devereux RB. Change in left ventricular geometry pattern after one year of antihypertensive treatment: The Losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study *Am Heart J* 2002;144:1057-1064.
31. Gerdes E, Roman MJ, Palmieri V, Wachtell K, Smith G, Nieminen MS, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of age on left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment with losartan or atenolol (the LIFE study). *J Human Hypertens.* 2004;18:417-422.
32. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Tomás JP, Ruiz S, Moya JL, Megias A, Vegazo O, Fernández R. Regression of left ventricular hypertrophy by a candesartan-based regimen in clinical practice. *The*

- VIPE study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7:236-242.
33. The National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on Future Directions in Hypertension Treatment Trials. Major clinical trials of hypertension. What should be done next ? *Hypertension* 2005; 46:1-6.
 34. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
 35. Brown J. Heterogeneity of blood pressure response to therapy. *Am J Hypertens* 2010;23:926-928.
 36. Gupta AK, Poulter NR, Dobson J, Eldridge S, Cappuccio FP, Caulfield M, Collier D, Cruickshank JK, Sever PS, Feder G. ASCOT. Ethnic differences in blood pressure response to first and second-line antihypertensive therapies in patients randomized in the ASCOT Trial. *Am J Hypertens* 2010;23: 1023-1030.
 37. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Beitelshes AL, Gums JG, Cooper-DeHoff RM, Boerwinkle E, Johnson JA, Bailey KR. Plasma renin activity predicts blood pressure responses to beta-blocker and thiazide diuretic as monotherapy and add-on therapy for hypertension. *Am J Hypertens* 2010;23: 1014-1222.
 38. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens* 2010;23: 1031-1037.
 39. Furberg CD. Renin-guided treatment of hypertension: time for action. *Am J Hypertens*. 2010;23:929-930.
 40. Davila DF, Donis JH, Odreman R, Gonzalez M, Landaeta A. Adaptación morfológica del corazón a la hipertensión arterial esencial: Fisiopatología e implicaciones terapéuticas. *Avances Cardiológicos* 2009;29:144-153.
 41. Moen MD, Wagstaff AJ. Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Drugs*. 2005;65:2657-2674.
 42. Wang JG. A combined role of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in stroke prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:593-605. 40.
 43. Ortega Rojas E. Efectos sobre el balance autonómico cardíaco de varias estrategias terapéuticas, en pacientes con hipertensión arterial esencial: Estudio durante los primeros 10 segundos y el primer minuto del ejercicio dinámico. Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cardiología. Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 2008.
 44. Ferrer González LM. Efectos sobre la reserva cardíaca vagal, de dos estrategias terapéuticas, en pacientes con hipertensión arterial esencial. Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cardiología. Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 2008.
 45. Stojakovic Santander DE. Evaluación de la respuesta clínica, a diferentes estrategias de tratamiento, en pacientes con hipertensión arterial esencial clasificados según el patrón geométrico del ventrículo izquierdo. Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cardiología. Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 2008.
 46. Jiménez Guerrero KL. Efectos de diferentes estrategias terapéuticas, seleccionadas de acuerdo al patrón geométrico del ventrículo izquierdo, sobre las variables hemodinámicas de pacientes con hipertensión arterial esencial: estudio mediante ecocardiografía doppler. Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cardiología. Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 2008
 47. Escalona A. Efectos de dos estrategias terapéuticas, sobre el remodelado ventricular de pacientes con hipertensión arterial esencial: estudio mediante ecocardiografía-doppler Trabajo especial de grado para optar al título de especialista en cardiología. Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. 2008.
 48. Rodríguez JA. Efectos sobre el proceso de remodelación cardíaca de amlodipina vs carvedilol, en pacientes hipertensos esenciales con geometría ventricular excéntrica. 2011 (Enviado a publicación).
 49. Ohbayashi Y, Tsutamoto T, Sakaguchi T., et al. Effect of an Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker, Valsartan, on Neurohumoral Factors in Patients with Hypertension: Comparison with a Long-Acting calcium Channel Antagonist, Amlodipine. *J Cardiovasc Pharm* 2003;42:S71-S74.
 50. Tsutamoto T, Tsutsui T, Maeda K., et al. Effects of Long-Acting Calcium Channel Antagonists on Neurohumoral Factors: Comparison of Nifedipine Coat-Core with Amlodipine *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:S77-S81.
 51. Shibata MC, León H, Chatterley T, Dorgan M, Vandermeer B. Do Calcium Channel Blockers Increase the Diagnosis of Heart Failure in Patients With Hypertension? *Am J Cardiol* 2010; 106: 228-235.
 52. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:76-84.

53. Bronzwaer JG, Paulus WJ. Diastolic and systolic heart failure: different stages or distinct phenotypes of the heart failure syndrome? *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6:281-286.
54. Uchino K, Ishigami T, Ohshige K, Sugano T, Ishikawa T, Kimura K, Umemura S. Left ventricular geometry, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with diastolic heart failure in Japan. *J Cardiol.* 2009 ;54:101-107.
55. Doi R, Masuyama T, Yamamoto K, Doi Y, Mano T, Sakata Y, Ono K, Kuzuya T, Hirota S, Koyama T, Miwa T, Hori M. Development of different phenotypes of hypertensive heart failure: systolic versus diastolic failure in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens.* 2000 ;18:111-120.
56. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966-1973.
57. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011;123:327-334.
58. Rame JE, Ramilo M, Spencer N, Blewett C, Mehta SK, Dries DL, Drazner MH. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2004;93:234-237.
59. Wright JW, Mizutani S, Harding JW. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. *Treatment strategies. Heart Fail Rev.* 2008;13:367-375.
60. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3rd, Feinleib M, Castelli WP. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation.* 1987;75(1 Pt 2):126-133.
61. Brutsaert DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49:153-156
62. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, Manolio TA, Dries DL, Siscovick DS. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2207-2215.
63. Fox ER, Taylor J, Taylor H, Han H, Samdarshi T, Arnett D, Myerson M. Left ventricular geometric patterns in the Jackson cohort of the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study: clinical correlates and influences on systolic and diastolic dysfunction. *Am Heart J.* 2007;153:238-44.
64. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Porcellati C. Asymptomatic left ventricular dysfunction in essential hypertension. Prevalence, determinants and prognostic value. *Hypertension* 2005;45:412-418.
65. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1992 ;327:725-727.
66. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, Probstfield JL, Yusuf S. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation.* 1996 ;94:690-697.
67. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995 ;91:2573-2581.
68. Colucci WS, Kolia TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, Greenberg B, Klibaner MI, Kukin ML, Sugg JE. REVERT Study Group. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation.* 2007;116:49-56.
69. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, Thygesen K, Bobbio M, Hildebrandt P, Jaarsma W, Riegger G, Rydén L, Scherhag A, Soler-Soler J, Remme WJ. CARMEN Investigators and co-ordinators. Tolerability of carvedilol and ACE-Inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF EvaluationN). *Eur J Heart Fail.* 2004;6:467-475.
70. Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, Bourassa MG, Ghali JK, Nicklas J, Kirlin P, Greenberg B, Quinones MA, Yusuf S. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1993 ;22(4 Suppl A):146A-153A.
71. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation.* 2007;115:1982-1990.
72. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-781.
73. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska AJ, I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure

- and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008 ;359:2456-2467.
74. Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circ Res.* 2009;105:1164-76.33.
 75. Díez J. Diagnosis and treatment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ J.* 2008;72 (Suppl A):A8-12.
 76. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991;83:1849-1865.
 77. Díez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypert* 2007;9:546-550.
 78. Bronzwaer JGF, Paulus WJ. Matrix, Cytoskeleton, or myofilaments: Which one is to blame for diastolic left ventricular dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:276-284.
 79. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation.* 2005;111:774-781.
 80. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation.* 2007;115:1982-1990.
 81. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, McClure CD, Spinale FG, Zile MR. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2006;113:2089-2096.
 82. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:89-96.
 83. González A, López B, Querejeta R, Zubillaga E, Echeverría T, Díez J. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. *Hypertension.* 2010 ;55:1418-1424.
 84. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, Benjamin EJ, Vasan RS. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the framingham heart study. *Circulation.* 2010;122:570-578.
 85. Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, Aragam J, Pencina MJ, Larson MG, Benjamin EJ, Vasan RS. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the framingham offspring study. *Circulation.* 2009;119:3085-3092.
 86. Borbély A, Papp Z, Edes I, Paulus WJ. Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Pharmacol Report* 2009;61:139-145.
 87. Deschamps AM, Spinale FG. Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20:211-216. Spinale FG. Myocardial matrix remodelling and the matrix metalloproteinases: Influence on cardiac form and function. *Physiology Review* 2007;87:1285-
 88. Chapman RE, Spinale FG. Extracellular protease activation and unraveling of the myocardial interstitium: critical steps toward clinical applications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1-H10.
 89. Siwik DA, Colucci WS. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium. *Heart Fail Rev.* 2004 ;9:43-51.
 90. Janicki JS, Brower GL, Gardner JD, Chancey AL, Stewart JA Jr. The dynamic interaction between matrix metalloproteinase activity and adverse myocardial remodeling. *Heart Fail Rev.* 2004;9:33-42.
 91. López B, González A, Hermida N, Valencia F, de Teresa E, Díez J. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299:H1-H9.
 92. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res.* 2010;85:413-423.
 93. Wilson EM, Diwan A, Spinale FG, Mann DL. Duality of innate stress responses in cardiac injury, repair, and remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2004 ;37:801-811.
 94. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *Journal of Hypertension* 1998;16:1031-1041.
 95. Hansson J, Lind L, Hulthe J, Sundström J. Relations of serum MMP-9 and TIMP-1 levels to left ventricular measures and cardiovascular risk factors: a population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 ;16:297-303.
 96. Kasner M, Westermann D, Lopez B, Gaub R, Escher F, Kuhl U, Schultheiss HP, Tschope C. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2011 ;57:977-985.
 97. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation.* 2010;121:1645-654.

98. Brower GL, Gardner GD, Forman MF, Murray DB, Voloshenyuk T, Levick SP, Janicki JS. The relationship between myocardial extracellular matrix, remodeling and ventricular function. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2006;30:604-610.
99. Spinale FG. Matrix Metalloproteinases: Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002;90:520-530.
100. Badenhorst D, Maseko M, Tsotetsi OJ, Tsotetsi OJ, Brooksbank R, Naidoo A, Woodiwiss AJ, Norton GR. Cross-linking influences the impact of quantitative changes in myocardial collagen on cardiac stiffness and remodelling in hypertension in rats. *Cardiovasc Res.* 2003;57:632-641.
101. Woodiwiss AJ, Tsotetsi OJ, Sprott S, Lancaster EJ, Mela T, Chung ES, Meyer TE, Norton GR. Reduction in myocardial collagen cross-linking parallels left ventricular dilatation in rat models of systolic chamber dysfunction. *Circulation.* 2000;103:155-160.
102. Yan AT, Yan RT, Spinale FG, Afzal R, Gunasinghe HR, Stroud RE, McKelvie RS, Liu PP. Relationships between plasma levels of matrix metalloproteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:125-128.
103. Cahill JM, Ryan E, Travers B, Ryder M, Ledwidge M, McDonald K. Progression of preserved systolic function heart failure to systolic dysfunction -- a natural history study. *Int J Cardiol.* 2006;106:95-102.
104. Milani RV, Drazner MH, Lavie CJ, Morin DP, Ventura HO. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2011;108:992-996.
105. Krishnamoorthy A, Brown T, Ayers CR, Gupta S, Rame JE, Patel PC, Markham DW, Drazner MH. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 2011;108:997-1001.
106. Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH, Mela T, Chung ES, Aurigemma GP, Meyer TE. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:664-671.
107. Badenhorst D, Veliotes D, Maseko M, Tsotetsi OJ, Brooksbank R, Naidoo A, Woodiwiss AJ, Norton GR. Beta-adrenergic activation initiates chamber dilatation in concentric hypertrophy. *Hypertension.* 2003;41:499-504.
108. Gibbs M, Veliotes DG, Anamourlis C, Badenhorst D, Osadchii O, Norton GR, Woodiwiss AJ. Chronic beta-adrenoreceptor activation increases cardiac cavity size through chamber remodeling and not via modifications in myocardial material properties. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H2762-2767.
109. Lam CS, Liu X, Yang Q, Larson MG, Pencina MG, Aragam J, Redfield MM, Benjamin EJ, Vasan RS. Familial aggregation of left ventricular geometry and association with parental heart failure: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:492-498.