
Cardiopatía hipertensiva

M.A. Fortuño, G. Zalba, J.C. Etayo, A. Fortuño, J. Beaumont, S. Ravassa, A. González, J. Díez

RESUMEN

La cardiopatía hipertensiva constituye la complicación principal de la hipertensión arterial, pues es la primera causa de morbi-mortalidad del paciente hipertenso. En la hipertensión arterial la composición histológica del ventrículo izquierdo se altera globalmente, resultando lesiones que afectan a los propios cardiomiocitos, al intersticio miocárdico y a la pared de las arterias intramiocárdicas. En el origen del desarrollo de esas lesiones participan tanto la sobrecarga mecánica de la pared ventricular impuesta por la presión arterial elevada, como factores humorales sistémicos y locales que actúan directamente sobre el parénquima y los vasos miocárdicos, por ejemplo, la angiotensina II. Las consecuencias funcionales de las lesiones estructurales miocárdicas son diversas, aunque la más representativa es la que tiene que ver con el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva. El diagnóstico de cardiopatía hipertensiva exige la demostración de trastornos de la estructura y/o de la función del ventrículo izquierdo en el paciente hipertenso, lo que en el momento presente requiere la realización de estudios especializados. El tratamiento actual de la hipertensión arterial reconoce como uno de sus objetivos principales el de la cardioprotección, o sea la restauración de la integridad estructural y funcional del ventrículo izquierdo que minimice el riesgo cardiaco del paciente, algo que no se consigue simplemente normalizando la presión arterial.

Palabras clave: Cardiopatía hipertensiva. Hipertensión arterial. Insuficiencia cardiaca. Sistema renina-angiotensina.

ABSTRACT

Hypertensive cardiopathy constitutes the principal complication of high blood pressure, as it is the first cause of morbi-mortality of the hypertense patient. In arterial hypertension the histological composition of the left ventricle is globally altered, with lesions resulting that affect the cardiomyocytes themselves, the myocardic interstitium and the wall of the intramyocardial arteries. Participating in the origin of the development of these lesions are both mechanical overload of the ventricular wall imposed by high arterial pressure, and systemic and local humoral factors that act directly on the parenchyma and the myocardial vessels, for example angiotensin II. The functional consequences of myocardial structural lesions are diverse, although the most representative is that which has to do with the development of congestive heart failure. The diagnosis of hypertensive cardiopathy requires the demonstration of disorders of the structure and/or the function of the left ventricle in the hypertense patient, which at the present time requires the realization of specialized studies. The present treatment of high blood pressure recognizes heart protection as one of its main objectives, that is the restoration of the structural and functional integrity of the left ventricle that minimizes cardiac risk in the patient, something that is not achieved by simply normalizing arterial pressure.

Key words: Hypertensive heart disease. High blood pressure. Heart failure. Renin-angiotensin system.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 1): 55-67.

Unidad de Fisiopatología Vascolar, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra.

Correspondencia:

Dr. Javier Díez Martínez
Unidad de Fisiopatología Vascolar
Facultad de Medicina
C/ Irunlarrea s/n
31080 Pamplona
Tfno: (948) 425600
Fax: (948) 425649

ASPECTOS GENERALES DE LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

En el origen de la hipertensión arterial esencial (HTA) están implicados factores genéticos y ambientales que por distintas vías alteran el equilibrio de las sustancias reguladoras del tono vascular. Como consecuencia de ello se altera la regulación del tono vascular con predominio de la vasoconstricción sobre la vasodilatación, lo que se traduce en un aumento de las resistencias periféricas. El resultado de ese aumento de las resistencias periféricas es la elevación de la presión arterial.

La elevación prolongada de las cifras de presión arterial tiene dos consecuencias directas sobre la pared de los vasos: se altera la función normal del endotelio y se modifica la estructura de la pared vascular, fenómeno que se conoce con el nombre de remodelado vascular. Esta doble alteración vascular unida a la sobrecarga tensional crónica compromete la perfusión, la estructura y la función de los distintos órganos del organismo siendo los más afectados el corazón, el riñón y el cerebro, por ello considerados órganos diana de la HTA.

La cardiopatía hipertensiva es la afectación de órgano diana que comporta mayor morbi-mortalidad en el paciente hipertenso¹. Clásicamente, la cardiopatía hipertensiva se diagnosticaba en los pacientes hipertensos que presentaban hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y/o insuficiencia cardíaca. La aplicación de la

biología celular-molecular y de las técnicas diagnósticas más recientes a la cardiopatía hipertensiva ha permitido expandir los conocimientos básicos y clínicos sobre la misma. En esta revisión se analizan brevemente los datos más sobresalientes sobre el particular.

LESIONES HISTOLÓGICAS DE LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

Todos los componentes histológicos del miocardio se afectan cuando se desarrolla la cardiopatía hipertensiva (Tabla 1), siendo la hipertrofia miocitaria, la fibrosis intersticial y la hipertrofia de la pared de las arterias intramiocárdicas las tres lesiones principales.

Cambios de los cardiomiocitos

Una de las lesiones histológicas mejor descritas en relación con la cardiopatía hipertensiva es el aumento de tamaño de los cardiomiocitos². El engrosamiento de estas células se produce a expensas del aumento de su diámetro transversal, observándose además que los núcleos también aumentan de tamaño y pierden su aspecto fusiforme. El aumento del número de mitocondrias, del número de vesículas de Golgi y del número de miofibrillas del citoesqueleto son alteraciones ultraestructurales que también aparecen en los miocitos de un corazón hipertrofiado.

Datos experimentales muy recientes demuestran que el número de núcleos cardiomiocitarios del ventrículo izquierdo

Tabla 1. Lesiones histológicas de la cardiopatía hipertensiva.

<i>LESIONES DE LOS MIOCITOS</i>
Hipertrófica
Aumento de la apoptosis
<i>LESIONES DEL INTERSTICIO</i>
Aumento del número de células intersticiales
Aumento del depósito de colágena fibrilar
Aumento del depósito de otras proteínas de la matriz extracelular
<i>LESIONES DE LOS VASOS CORONARIOS</i>
Alteraciones de la geometría de la pared de los vasos
Disminución del número de arteriolas y capilares

que están en apoptosis es mayor en las ratas con hipertensión espontánea (SHR) que en las ratas normotensas control³. Con otras palabras, en el ventrículo izquierdo de una rata con hipertensión espontánea, está estimulada la muerte celular programada. Si en el ventrículo izquierdo de un paciente con cardiopatía hipertensiva mueren los cardiomiocitos en exceso, se generará una situación de falta de células contráctiles, con su consiguiente sustitución por otras células residentes (fundamentalmente fibroblastos del espacio intersticial) y por matriz extracelular sintetizada por las mismas (colágena, fibronectina, laminina) o lo que es lo mismo, que se dé una sustitución de miocardio contráctil por material fibroso. Por lo tanto, un incremento de la apoptosis cardiomiocitaria puede estar favoreciendo el desarrollo de fibrosis miocárdica y, en consecuencia, contribuyendo al compromiso de la función cardíaca que caracteriza a la cardiopatía hipertensiva⁴.

Cambios del intersticio

En el intersticio del miocardio hipertrofiado se produce una expansión del espacio intersticial, fruto del aumento de sus elementos celulares y no celulares⁵. Los fibroblastos son fácilmente detectables por presentar unos núcleos celulares de menor tamaño que los de los miocitos. El origen de esta hiperplasia de los fibroblastos está en el desequilibrio de las sustancias reguladoras del crecimiento celular que se da en la HTA, y puede estar también favorecida por un aumento de la apoptosis miocitaria.

El segundo componente celular del intersticio micárdico que se encuentra aumentado en la cardiopatía hipertensiva lo constituyen los mastocitos, y aunque es menos evidente que el aumento fibroblástico, se detecta claramente con tinciones específicas⁶. Los linfocitos sanguíneos serían los inductores de la proliferación de los mastocitos, y éstos a su vez pueden secretar factores de crecimiento responsables de la proliferación de los fibroblastos.

En el intersticio de un paciente con cardiopatía hipertensiva se depositan sustancias de la matriz extracelular en exceso, siendo las más destacadas la colágena tipo I

y la tipo III que son sustancias que forman fibras⁷. En las primeras fases predomina el depósito de fibras de colágena de tipo III en torno a las arterias intramiocárdicas y, extendiéndose desde allí hacia el intersticio, posteriormente se depositan fibras de colágena de tipo I sin seguir un patrón concreto de distribución. Una vez constituida definitivamente, la fibrosis se localiza preferentemente en el miocardio subendocárdico.

Otros componentes de la matriz extracelular excesivamente depositados en el intersticio cardíaco en la hipertensión son la fibronectina y la laminina, que se encuentran distribuidas por todo el miocardio contribuyendo a la pérdida de contractilidad del corazón⁸.

Cambios de los vasos

Dos son las alteraciones geométricas que puede presentar la pared de las arterias de resistencia intramiocárdicas en la HTA: la hipertrofia de la capa media y el remodelado vascular⁹. La primera se caracteriza por una fuerte disminución del diámetro de la luz sin cambios aparentes en el diámetro externo del vaso, y por un pronunciado engrosamiento de la capa media; la causa de esta alteración reside en la hiperplasia/hipertrofia que presentan las células de músculo liso vascular que ocupan la capa media. En la arterias que presentan remodelado vascular (reorientación de las células de músculo liso), se encuentra disminuido el diámetro externo del vaso, está algo engrosada la capa media y la luz del vaso se encuentra también ligeramente disminuida.

En la cardiopatía hipertensiva se ha descrito una menor densidad de los vasos de la microcirculación coronaria, hecho que funcionalmente se traduce en un compromiso de la perfusión de los cardiomiocitos hipertrofiados¹⁰. El origen de este fenómeno es doble: por un lado está disminuida la formación de nuevos vasos a partir de los ya existentes (angiogénesis), y por otro lado, se produce la desaparición de los capilares existentes por ausencia de perfusión (rarefacción). Es una anomalía difícil de cuantificar histológicamente, si bien el marcaje específico de células endo-

teliales resulta una buena aproximación cuantitativa al fenómeno.

Junto a estas alteraciones estructurales, en la HTA las arterias intramiocárdicas también pueden presentar las alteraciones funcionales descritas en otros segmentos de la circulación, principalmente disfunción del endotelio¹¹. Así, diversos estudios experimentales han mostrado que en la cardiopatía hipertensiva el endotelio tiene alterada su función vasoactiva. Una de estas funciones, la vasodilatación dependiente del endotelio, puede estimarse en la microvasculatura coronaria evaluando los cambios en el flujo sanguíneo coronario en respuesta a la infusión con acetilcolina, que induce en las células endoteliales la producción de óxido nítrico vasodilatador. En los pacientes con cardiopatía hipertensiva, los cambios en el flujo coronario frente a la infusión con acetilcolina se encuentran disminuidos significativamente en comparación con los obtenidos en los sujetos normotensos¹².

Por otra parte, las alteraciones que sufre el endotelio de las arterias intramiocárdicas en la hipertensión origina un aumento en la permeabilidad de la pared, con la consiguiente infiltración de células inflamatorias, principalmente linfocitos y macrófagos, y diversas sustancias (por ejemplo, colesterol) Así, en el miocardio

de las ratas SHR se encuentra aumentada la presencia de los linfocitos T-helper de manera significativa con respecto a las ratas normotensas, lo que traduce un excesivo tráfico de dichas células desde la luz hacia el parénquima y, lo que sería más importante, la participación de mecanismos mediados por citocinas y otras moléculas pro-inflamatorias en el desarrollo de las lesiones histológicas de la cardiopatía hipertensiva¹³.

MECANISMOS CAUSALES DE LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

Mecanismo hemodinámico

Estudios de monitorización ambulatoria de la presión arterial han demostrado que tanto la masa como el grosor de la pared del ventrículo izquierdo se correlacionan con la presión arterial medida ambulatoriamente durante 24 horas¹⁴. Es interesante señalar que la masa ventricular izquierda se correlaciona fundamentalmente con la presión arterial sistólica (indicativo del impacto del volumen de eyección sobre la presión del pulso), mientras que el grosor de la pared se correlaciona sobre todo con la presión diastólica (indicativo del incremento de las resistencias periféricas). La figura 1 muestra la

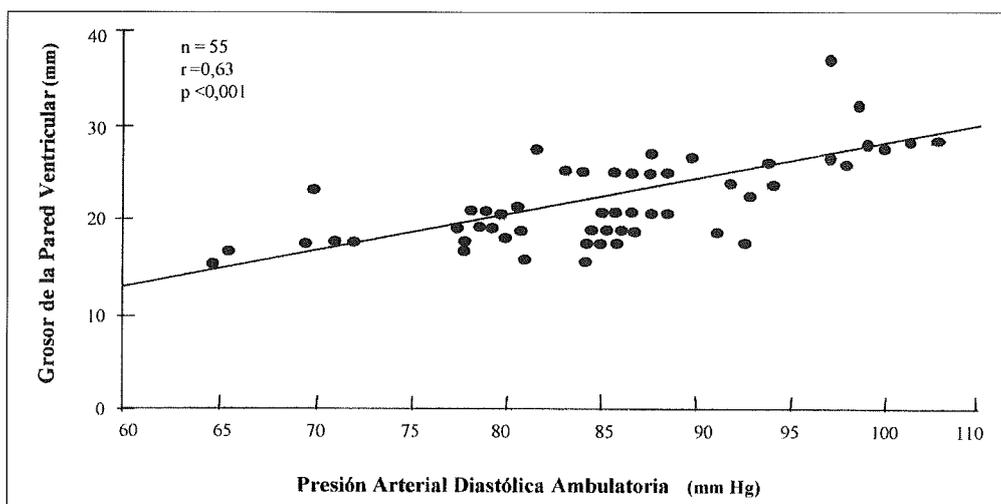


Figura 1. Asociación del aumento de la presión arterial diastólica registrada mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial y el incremento del grosor relativo de la pared del ventrículo izquierdo determinada mediante ecocardiografía en un grupo de pacientes hipertensos esenciales. (Modificada de Prissant LM y Carr AA, *Am J Hypertens* 1990; 3: 81-89).

correlación positiva existente entre la presión arterial diastólica ambulatoria y el grosor de la pared del ventrículo en 55 pacientes con HTA esencial¹⁴.

Además de existir una correlación con la hipertrofia del corazón, las cifras de presión arterial se asocian también con la presencia de fibrosis miocárdica. De hecho, el análisis histológico del corazón de sujetos fallecidos y necropsiados demostró que entre los pacientes con HTA esencial el 93% presentaban fibrosis miocárdica, mientras que sólo el 30% de los sujetos normotensos presentaban esta afectación cardíaca⁸.

En los pacientes con HTA esencial establecida la elevación de la presión telesistólica provoca el aumento de la tensión parietal del ventrículo izquierdo, lo que induce un engrosamiento de la pared para normalizarla, tal como predice la ley de Laplace. Sin embargo, falta por establecer cuáles son los procesos celulares exactos responsables de este proceso. Se postula que el estiramiento de la membrana celular que produce la elevación de la tensión parietal es la señal que pone en marcha una serie de cambios en el funcionamiento celular: aumento de la síntesis de proteínas intracelulares y de las proteínas de la matriz extracelular, aumento del tamaño celular, cambios en el crecimiento, modificación de la permeabilidad celular¹⁵. Estas alteraciones de las funciones de las células cardíacas provocan la alteración estructural del miocardio, dificultan la perfusión del mismo y comprometen la función del corazón.

Mecanismo no hemodinámico

Actualmente se conocen bien algunos factores independientes de las cifras de presión que favorecen la aparición de la cardiopatía hipertensiva¹⁶. A igualdad de cifras de presión arterial es más probable que desarrollen afectación cardíaca los hipertensos de raza negra que los de raza blanca, los varones que las mujeres y los sujetos con historia familiar de hipertensión que aquellos sin antecedentes familiares. Además, los hábitos alimenticios (concretamente la excesiva ingesta de sal) y la constitución del individuo (estimada por

el aumento del índice de masa corporal) también predisponen al desarrollo de cardiopatía hipertensiva.

La participación de sustancias humorales en la alteración de las células cardíacas en la HTA está abundantemente evidenciada en la literatura¹⁶. Por ejemplo, cuando se utiliza un homogeneizado de corazón hipertrofiado de rata para perfundir *in vitro* un corazón normal o cardiomiocitos en cultivo, se produce un aumento en la síntesis de RNA y de proteínas que conduce a la hipertrofia de los cardiomiocitos. La naturaleza de las sustancias que pueden actuar sobre las diversas células cardíacas y el efecto que pueden tener sobre dichas células son muy diversos. Las moléculas cuya acción está más estudiada son la angiotensina II, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de crecimiento derivado de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Como puede observarse en el esquema de la figura 2 una misma sustancia puede realizar acciones distintas e incluso tener efectos aparentemente opuestos según la situación en la que actúe sobre las células cardíacas. Lo que es importante resaltar es que dichas sustancias se pueden producir exageradamente en el corazón debido, por un lado, a una predisposición genética y, por otro lado, al efecto facilitador que la sobrecarga hemodinámica de la hipertensión ejerce para que esa predisposición se exprese.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

Morbimortalidad cardíaca del paciente hipertenso

Está demostrado que las cifras de presión sistólica y diastólica se correlacionan positivamente con el riesgo cardíaco de los pacientes y además, la esperanza de vida disminuye tanto en hombres como en mujeres a medida que aumentan las cifras de presión arterial¹⁷. En este sentido, numerosos estudios epidemiológicos coinciden en situar a la HTA entre los principales factores de riesgo cardíaco, junto con la hipercolesterolemia y el tabaquismo. Los mecanismos por los cuales la HTA eleva la morbimortalidad de los pacientes

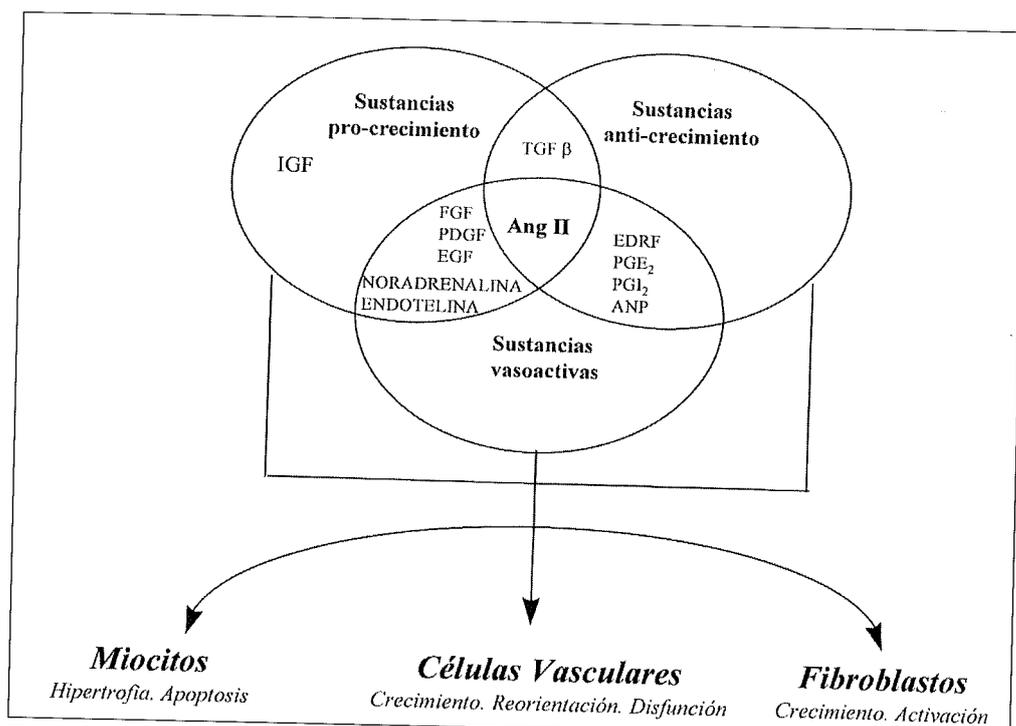


Figura 2. Sustancias que actúan sobre los distintos componentes histológicos del miocardio en la hipertensión arterial, contribuyendo al desarrollo de la cardiopatía hipertensiva.

son varios: en primer lugar, el aumento de las cifras de presión arterial acelera el desarrollo de arterioesclerosis coronaria; por otra parte, tanto la hipertrofia ventricular como las alteraciones estructurales de los pequeños vasos coronarios comprometen la perfusión miocárdica; además, las anomalías estructurales del corazón de un hipertenso (la fibrosis fundamentalmente) pueden comprometer la función cardiaca; por último, la HTA acompañada de HVI se asocia con una mayor frecuencia de arritmias ventriculares.

Compromiso de la función del ventrículo izquierdo

Una de las manifestaciones clínicas de la cardiopatía hipertensiva es la afectación de la función cardiaca, consecuencia directa de las alteraciones del miocardio y de los vasos del corazón del paciente hipertenso. La acumulación de material fibroso

por aumento del depósito de matriz extracelular, la disminución del número de miocitos y la alteración del metabolismo de los mismos (fundamentalmente en la movilización de calcio y en la capacidad contráctil) constituyen la base estructural y bioquímica de la disfunción diastólica y sistólica de la hipertensión arterial (Fig. 3)¹⁸. La disfunción diastólica puede cursar sin manifestaciones clínicas aparentes y resulta de la afectación de la distensibilidad y la relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo, lo que compromete el llenado ventricular. La disfunción sistólica se origina en la disminución de la contractilidad ventricular que a su vez está condicionada por el desacoplamiento de los mecanismos de excitación/contracción y por la disminución de la fuerza contráctil del miocardio. La evolución natural de la HTA o el aumento de la severidad de la misma intensifica ambas disfunciones y desena-

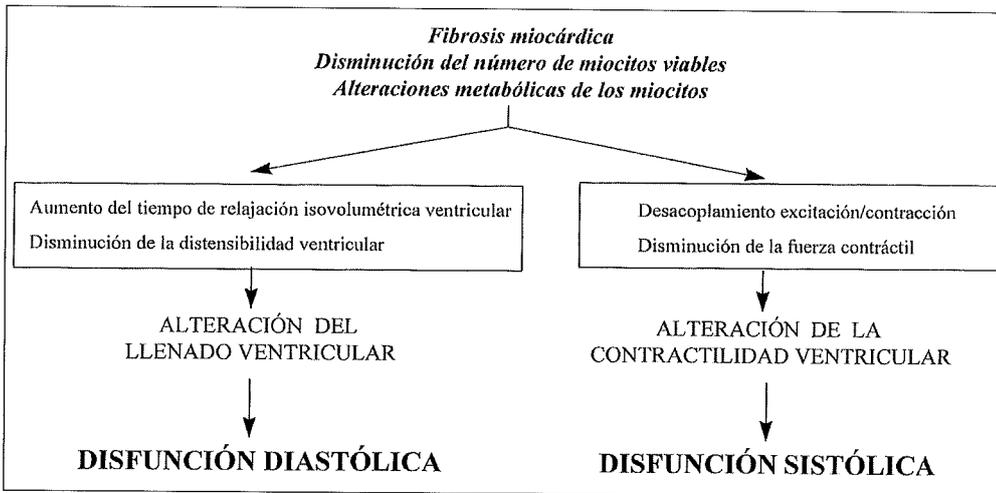


Figura 3. Secuencia de eventos implicados en la patogenia de la disfunción diastólica y sistólica de la cardiopatía hipertensiva.

dena la aparición de la insuficiencia cardíaca.

Compromiso de la perfusión cardíaca

En la cardiopatía hipertensiva confluyen una serie de circunstancias que provo-

can un aumento de las demandas de oxígeno y una disminución del aporte del mismo (Fig. 4)¹⁹. La HTA produce en el miocardio un aumento de la postcarga y de la tensión parietal, así como un incremento en el tamaño de los miocitos, todos ellos factores que contribuyen a que la demanda de oxígeno sea mayor de lo normal. Sin

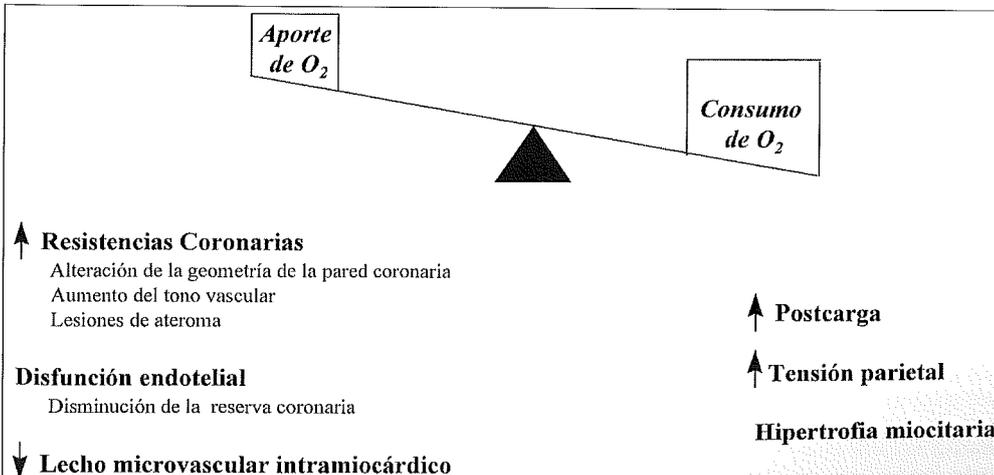


Figura 4. Representación esquemática de la fisiopatología de la isquemia miocárdica en la cardiopatía hipertensiva.

embargo, la disponibilidad miocárdica de oxígeno se encuentra disminuida. En primer lugar, porque las resistencias coronarias están aumentadas; en segundo lugar, porque la disfunción endotelial de los vasos coronarios se traduce en una disminución de la reserva coronaria; por último, porque la superficie de intercambio de oxígeno no es suficiente, porque el lecho microvascular intramiocárdico no se desarrolla en relación con el aumento de la masa miocárdica.

La isquemia miocárdica en la HTA puede pasar inadvertida clínicamente (isquemia silente) y en este caso sólo es posible detectarla por métodos exploratorios²⁰. Antes de la aparición de las manifestaciones clínicas se producen una serie de alteraciones en la función del ventrículo que afectan en una primera fase a la distensibilidad y más adelante a su capacidad contráctil, de manera que si el proceso continúa evolucionando, se eleva la presión telediastólica y disminuye la fracción de eyección. Cuando estas alteraciones se reflejan en el electrocardiograma, la isquemia ya está en una fase en la que pueden aparecer los síntomas clínicos. La manifestación más precoz es el dolor anginoso, si bien en función del grado de isquemia puede presentarse directamente el infarto agudo de miocardio e incluso la muerte súbita.

Alteraciones de la actividad eléctrica del ventrículo izquierdo

Se sabe que no existen diferencias en cuanto a la aparición de arritmias ventriculares entre normotensos y pacientes hipertensos sin HVI²¹. Sin embargo, cuando existe hipertrofia ventricular electrocardiográfica o ecocardiográfica aumenta la presencia de extrasístoles, tanto en sujetos normotensos como en pacientes hipertensos²¹. Es un hecho probado que la presencia de arritmias ventriculares compromete negativamente el pronóstico del paciente hipertenso²². En cuanto al origen de estas anomalías, no está completamente establecido, si bien se asocian con la isquemia miocárdica, con la existencia de fibrosis y con la activación del sistema simpático-adrenérgico, así como con la uti-

lización de ciertos tratamientos antihipertensivos, como los diuréticos, que pueden producir hipopotasemia entre otras alteraciones hidroeléctricas.

ACTITUD DIAGNÓSTICA ANTE LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

Procedimientos diagnósticos rutinarios

La historia clínica sigue siendo insustituible en el estudio del paciente hipertenso. En la anamnesis se identifican síntomas sugestivos de que puede existir una afectación cardiaca. Así, se obtienen datos de la historia familiar cardiológica, información de los diferentes factores de riesgo asociados, y se realiza una evaluación de los síntomas del paciente. Esta información junto con los resultados obtenidos en la exploración física (por ejemplo, desplazamiento lateral del latido de punta), permite reunir un conjunto de datos orientativos en el diagnóstico de la cardiopatía hipertensiva, aunque es necesario realizar pruebas complementarias que corroboren dicho diagnóstico.

En la actualidad, el criterio radiológico utilizado para valorar la hipertrofia del ventrículo izquierdo es el índice cardiotorácico; aunque conviene no olvidar que se trata de un parámetro con una especificidad y una sensibilidad muy cuestionables²³. Los procedimientos de diagnóstico basados en el electrocardiograma se caracterizan por poseer una baja especificidad (<50%), si bien su sensibilidad suele ser alta (>95%)²⁴. Todos estos procedimientos empleados para el diagnóstico de la HVI presentan una validez tan sólo parcial, por lo que en ocasiones necesita ser refrendada mediante el diagnóstico ecocardiográfico.

Procedimientos especializados

El ecocardiograma es en la actualidad la técnica de elección para detectar la HVI, pues a su alta especificidad (>84%) añade una elevada sensibilidad (>88%)²⁵. De hecho, el ecocardiograma modo M y Doppler con guía bidimensional está siendo incluido en el estudio de rutina del

hipertenso en un número creciente de centros médicos. Reúne varias ventajas con respecto a los métodos clásicos de diagnóstico: permite valorar la anatomía y la función cardíacas de manera simultánea, es altamente específico y sensible para detectar la HVI, su realización es sencilla y no invasiva y además presenta una buena relación coste-eficacia. Por todo ello el ecocardiograma es la prueba de elección para la valoración cardiológica del paciente hipertenso. Actualmente, están en desarrollo métodos especiales de ecocardiografía que intentan discriminar la composición titular del miocardio, aunque los resultados iniciales son conflictivos.

La prueba de esfuerzo suele practicarse para valorar una posible respuesta isquémica del paciente hipertenso. La exploración con radioisótopos está indicada en pacientes con hipertensión en los que ha fallado la valoración morfológica y funcional por Ecografía-Doppler. Su realización permite investigar las funciones sistólica y diastólica, así como la perfusión cardíaca. Su validez, comparada con el ecocardiograma es alta (80%), aunque la realización del mismo supone un mayor tiempo en el diagnóstico y un mayor coste debido al uso de isótopos, y además es necesario realizar venopunción. El cateterismo cardíaco supone el último eslabón de pruebas complementarias en el diagnóstico de la cardiopatía hipertensiva. Su uso permite evaluar las funciones sistólica y diastólica mediante la realización de estudios angiohemodinámicos, y valorar la macro y la microcirculación mediante angiografía coronaria. Otras técnicas en pleno desarrollo aplicadas al diagnóstico son la resonancia nuclear magnética (RMN) y la tomografía de emisión de positrones (PET), que permiten valorar la textura y la viabilidad cardíacas respectivamente. Su sensibilidad y especificidad es muy alta, pero no hay que olvidar que se trata de pruebas complementarias realmente sofisticadas y cuya validación clínica todavía no está hecha en el campo de la cardiopatía hipertensiva²⁶.

Procedimientos en desarrollo

El ensayo de péptidos séricos derivados de la síntesis y de la degradación de la colágena extracelular es un procedimiento de estimación indirecta del grado de recambio fibrilar sistémico²⁷. El método se basa en que cuando la molécula de procolágena secretada por los fibroblastos al espacio extracelular, es convertida en colágena, se originan dos péptidos, el NH₂-terminal y el COOH-terminal, que pasan a la circulación sanguínea. Ambos péptidos se pueden determinar en la sangre mediante radioinmunoanálisis, por lo que su cuantificación da una idea de la cantidad de fibras de colágena que se están sintetizando en los tejidos. En situación de fibrosis, en que la formación de colágena está anormalmente incrementada, las concentraciones sanguíneas de los dos péptidos también se hallan anormalmente elevadas. Por otra parte, en el proceso de degradación de las fibras de colágena se origina un telopéptido COOH-terminal que pasa a la circulación sanguínea. La determinación de este péptido por radioinmunoanálisis permite cuantificar la cantidad de colágena fibrilar que se está degradando en los tejidos.

En estudios experimentales^{28,29} y clínicos^{30,31} en los que se han medido los péptidos mencionados, se ha evidenciado que en la HTA la colágena fibrilar se sintetiza excesivamente y se degrada escasamente, lo que favorece su acumulación en órganos como el corazón. En conjunto, los hallazgos de esos estudios sugieren que dichos péptidos podían servir como marcadores sanguíneos de la fibrosis miocárdica hipertensiva.

ENFOQUE TERAPÉUTICO DE LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

Efectos beneficiosos de los fármacos antihipertensivos sobre el corazón

El impacto de los fármacos antihipertensivos sobre la morbi-mortalidad de los pacientes hipertensos presenta aspectos razonablemente positivos y aspectos paradójicamente negativos. Entre los primeros está la reducción significativa del riesgo de accidente cerebrovascular y de enfermedad coronaria, mientras que entre los

Tabla 2. Efecto de los fármacos antihipertensivos sobre las lesiones cardiacas de la hipertensión.

Fármacos	Cambios Miocitos	Cambios Intersticio	Cambios art. Coronarias
Diuréticos	-	-	?
β -bloqueantes	+	-	?
α -bloqueantes	+	?	?
Bloqueantes canales de calcio	+	-	+
Inhibidores de la ECA	+	+	+
Antagonistas de los receptores de angiotensina	+	?	?

+efecto favorable; -ausencia de efecto; ?efecto poco estudiado

segundos destaca el incremento de la incidencia de insuficiencia renal terminal y de insuficiencia cardiaca³². De ello se desprende que el tratamiento de la HTA con fármacos no puede limitarse al control de las cifras de presión arterial, debiendo extenderse a la protección o reparación de la estructura y de la función de los órganos diana.

La cardioprotección y cardioreparación del paciente hipertenso consiste en la prevención y en la corrección de aquellas alteraciones del parénquima y de la vasculatura del miocardio que, por afectar desfavorablemente a la función de bomba, a la actividad eléctrica y a la irrigación del corazón, están en la base de las complicaciones clínicas cardiacas a las que están expuestos los pacientes hipertensos³³. El tratamiento farmacológico antihipertensivo permite de esta manera disminuir el riesgo cardiaco y mejorar el pronóstico de estos pacientes. Ello es de gran importancia si se considera que la mera reducción de las cifras tensionales no se acompaña de la disminución esperada de la morbimortalidad cardiaca en los pacientes hipertensos.

Aunque todos los fármacos recogidos en la tabla 2 descienden la presión arterial, no todos resultan ser cardioprotectores y cardioreparadores, pues sólo algunos actúan favorablemente sobre todas las lesiones cardiacas de la hipertensión. Así, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) son los fármacos antihipertensivos que han mostrado la

capacidad de prevenir o de corregir las lesiones miocitarias, intersticiales y coronarias de la cardiopatía hipertensiva³⁴. Es interesante resaltar que este efecto beneficioso de los IECA no es fruto de una potencia antihipertensiva superior, sino que más bien estaría en relación con su capacidad para interrumpir el sistema renina-angiotensina cardiaco. Todavía está por demostrarse si otros fármacos que interfieren con dicho sistema, los antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II, también reparan la histología miocárdica en la cardiopatía hipertensiva.

Criterios cardiológicos para la prescripción de los fármacos antihipertensivos

La figura 5 esquematiza los objetivos que persigue el tratamiento farmacológico de la hipertensión desde el punto de vista de asegurar la protección del corazón. Al más clásico de todos ellos, descender las cifras de presión arterial, se ha unido en los últimos años el de procurar la regresión de la HVI³⁵. En el momento presente se considera también la posibilidad de evaluar en todo hipertenso el impacto del tratamiento sobre la función diastólica y sobre la función sistólica³⁵. Pero no cabe duda de que en el futuro habrá que desarrollar estrategias no invasivas de diagnóstico que permitan evaluar el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la estructura y el funcionamiento del parénquima miocárdico y sobre la geometría, la

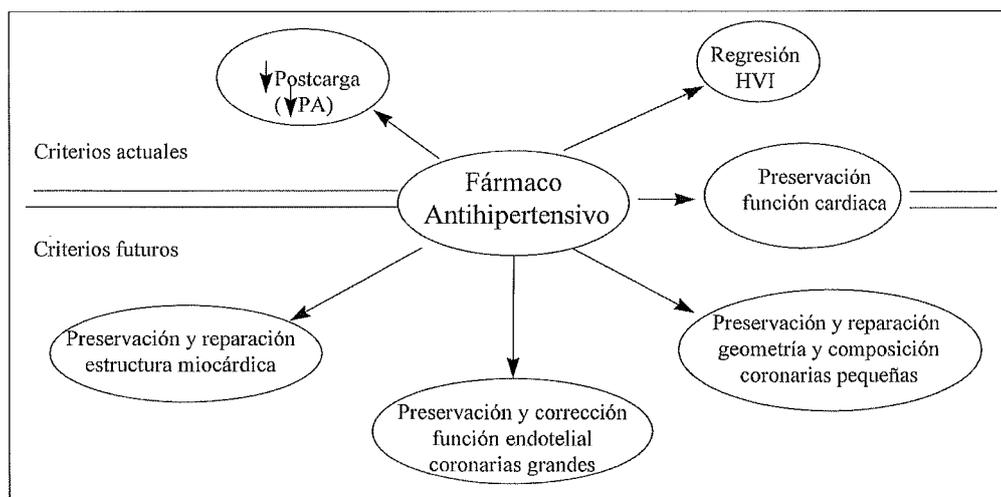


Figura 5. Criterios actuales y futuros para la prescripción de fármacos antihipertensivos en los pacientes hipertensos con el fin de proteger el corazón del desarrollo o de la progresión de cardiopatía hipertensiva. (PA, presión arterial; HVI, hipertrofia ventricular izquierda).

estructura, la composición y la función de la pared de los vasos del árbol coronario. Sólo así podrá determinarse con relativa certeza si un determinado fármaco protege o repara eficazmente al corazón del paciente hipertenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. STRAUER BE, MOTZ W, SCHWARTZKOPFF B, VESTER E, LESCHKE M, SCHELER S. The heart in hypertension. En: Swales JD, editor. Textbook of hypertension. Oxford: Blackwell, 1994: 712-731.
2. ANVERSA P, RICCI R, OLIVETTI G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: A review. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1140-1149.
3. DÍEZ J, PANIZO A, HERNÁNDEZ M, VEGA F, SOLA I, FORTUÑO MA et al. Cardiomyocyte apoptosis and cardiac angiotensin-converting enzyme in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30: 1029-1034.
4. BING OHL. Hypothesis: apoptosis may be a mechanism for the transition to heart failure with chronic pressure overload. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 943-948.
5. OLIVETTI G, MELISSARI M, BALBI T, QUAINI F, CIGOLA E, SONNENBLICK EH et al. Myocyte cellular hypertrophy is responsible for ventricular remodeling in the hypertrophied heart of middle aged individuals in the absence of cardiac failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1199-1208.
6. PANIZO A, PARDO-MINDÁN FJ, GALINDO MF, CENARRUZABEITIA E, HERNÁNDEZ M, DÍEZ J. Are mast cells involved in hypertensive heart disease? *J Hypertens* 1995; 13: 1201-1208.
7. WEBER KT, JALIL JE, JANICKI JS, PICK R. Myocardial collagen remodeling in pressure overload hypertrophy: A case for interstitial heart disease. *Am J Hypertens* 1989; 2: 931-937.
8. PARDO-MINDÁN J, PANIZO A. Alterations in the extracellular matrix of the myocardium in essential hypertension. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl J): 12-14.
9. HEAGERTY AM, AALKJAER C, BUND SJ, KORSGAARD N, MULVANY MJ. Small artery structure in hypertension. Dual process of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21: 391-397.
10. SCHMID-SCHÖNBEIN WG, CHEN S. The microcirculation in hypertension. En: Zanchetti A, Tarazi R, editores. Handbook of hypertension: Pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier, 1986: 565-589.

11. PANZA JA, CASINO PR, KILCOYNE A, QUYYUMI AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-1474.
12. TREASURE CB, KLEIN JL, VITA JA, MANOUKIAN SV, RENWICK GH, SELWYN AP *et al*. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993; 87: 86-93.
13. HINGLAIS N, HEUDES D, NICOLETTI A, MANDET C, LAURENT M, BARIÉTY J *et al*. Colocalization of myocardial fibrosis and inflammatory cells in rats. *Lab Invest* 1994; 70: 286-294.
14. DEVEREUX RB, PICKERING TG, HARSHFIELD GA. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure responses to regularly recurrent stress. *Circulation* 1983; 68: 470-476.
15. DíEZ J. Molecular basis and mechanisms of hypertensive cardiac hypertrophy. En: DíEZ J, Dzau VJ, Ferrari R, Frohlich DE, editores. *Molecular cell biology of cardiovascular diseases*. Mosby/Doyma: Madrid, 1995: 112-130.
16. DíEZ J. Factors influencing the evolution of hypertensive cardiac hypertrophy. En: DíEZ J, Dzau VJ, Ferrari R, Frohlich DE, editores. *Molecular cell biology of cardiovascular diseases*. Mosby/Doyma: Madrid, 1995: 131-144.
17. STAMLER J. Blood pressure and high blood pressure. Aspects of risk. *Hypertension* 1991; 18 (Suppl D): 95-107.
18. BRAUNWALD E. Pathophysiology of heart failure. En: Braunwald E, editor. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 393-418.
19. O'GORMAN DJ, SHERIDAN DJ. Abnormalities of the coronary circulation associated with left ventricular hypertrophy. *Clin Sci* 1991; 81: 703-712.
20. IRIARTE MM. Angina microvascular en el hipertenso con hipertrofia ventricular izquierda. En: DíEZ J, editor. *Enfermedad vascular e hipertensión arterial*. Madrid: Harcourt Brace, 1997: 173-182.
21. MCLENACHAN JM, HENDERSON E, MORRIS KI, DARGIE HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787-792.
22. PRINGLE SD, DUNN FG, MACFARLANE PW, MCKILLOP JH, LORIMER AR, COBBE AS. Significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 913-917.
23. DíEZ J. Conducta ante el hipertenso con hipertrofia ventricular izquierda. En: Coca A, De La Sierra A, editores. *Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso*. Barcelona: JIMS, 1993: 309-314.
24. CASALE PN, DEVEREUX RB, ALONSO DR, CAMPO E, KLIGFIELD P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer electrocardiogram interpretation: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987; 75: 565-572.
25. DEVEREUX RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; 9 (suppl II): 19-26.
26. SKORTON DJ, SCHELBERT HR, WOLF GL, MARCUS ML. Relative merits of imaging techniques. En: Braunwald E, editor. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 342-350.
27. DíEZ J, LAVIADES C. Monitoring fibrillar collagen turnover in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 202-205.
28. DíEZ J, PANIZO A, GIL MJ, MONREAL I, HERNÁNDEZ M, PARDO J. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats. Relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 1996; 93: 1026-1032.
29. DíEZ J, HERNÁNDEZ M. Is depressed the extracellular degradation of collagen type I fibers in spontaneously hypertensive rats with myocardial fibrosis?. *Circulation* 1996; 94: 2998.
30. LAVIADES C, MAYOR G, DíEZ J. Treatment with lisinopril normalizes serum concentrations of procollagen type III amino-terminal peptide in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 52-58.
31. DíEZ J, LAVIADES C, MAYOR G, GIL MJ, MONREAL I. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995; 91: 1450-1456.
32. LEVY D, LARSON MG, VASAN RS, KANNEL WB, HO KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1997; 275: 1557-1562.
33. WEBER KT, BRILLA CG, CLELAND J. Cardioreparation and the concept of modulating cardiovascular structure and function. *Blood Pressure* 1993; 2: 6-21.
34. DíEZ J, COCA A, DE TERESA E, LAVIADES C, LÓPEZ-SENDÓN JL, TAMARGO J. Tratamiento del remo-

CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

delado cardiovascular: reparación cardiovascular. En: Díez J, Coca A, De Teresa E, Laviades C, López-Sendón JL, Tamargo J, editores. Remodelado y reparación cardiovascular. Madrid: Ergon, 1995: 77-96.

35. Joint National Committee on Prevention,

Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.