

# D

## isfunción autonómica y respuesta

# compensatoria inapropiada de la masa ventricular izquierda en la hipertensión arterial esencial

## Autonomic dysfunction and inappropriate compensatory response of left ventricular mass in essential arterial hypertension

79

Tulio Núñez Medina MD<sup>1</sup>, MSc, Eliezer Arellano MD<sup>1</sup>, Alejandro Borrego MD<sup>1</sup>, Marielena Quintero MD<sup>1</sup>, Mayra Useche MD<sup>1</sup>, Sharon Valero MD<sup>3</sup>, José Donis MD<sup>1</sup>, Tulio Núñez Valero<sup>3</sup> BSc.

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela.

<sup>2</sup>Hospital Sor Juana Inés de la Cruz. Mérida. Venezuela

<sup>3</sup>Facultad de Medicina Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela.

Correspondencia: Dr. Tulio José Núñez Medina. Avenida 16 de Septiembre. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida. Venezuela. Telefax: 0274-2403238. e-mail: tulio@ula.ve, tuliojose.nm@gmail.com.

Recibido:25/07/2009 Aceptado: 15/08/2009

### Resumen

# E

El objetivo fue investigar si la disfunción autonómica cardíaca (DAC) es un factor determinante de la respuesta compensatoria inapropiada de la masa ventricular izquierda (MVI) en la hipertensión arterial esencial (HTA-E). Se evaluaron 263 pacientes hipertensos mediante ecocardiografía y prueba de esfuerzo. Se definió MVI inapropiada como un índice de respuesta compensatoria de la MVI (IRCMVI) > 128%. Se definió DAC como un índice de deceleración de la frecuencia cardíaca postejercicio (IDFC-postejercicio) ≤ 12 latidos/minuto. El IRCMVI se correlacionó inversamente con el IDFC-postejercicio ( $r = -0.59$ ,  $p < 0.001$ ). En el análisis multivariante por regresión logística la DAC se comportó como un predictor independiente de MVI inapropiada (odds ratio = 3.4; IC 95% = 1.8 - 6.4;  $p < 0.001$ ). Los resultados de este estudio sugieren que la DAC, caracterizada por disminución de la actividad parasimpática cardíaca e hiperactividad simpática, se relaciona con respuesta compensatoria inapropiada de la MVI en pacientes con HTA-E.

**Palabras claves:** hipertensión arterial, masa ventricular izquierda, masa ventricular izquierda inapropiadamente alta, disfunción autonómica

### Abstract

# T

The goal of this study was to investigate whether cardiac autonomic dysfunction (CAD) is determinant factor of inappropriate compensatory response of the left ventricular mass (LVM) in patients with essential arterial hypertension. Two hundred and sixty three hypertensive patients were studied by Doppler echocardiography and maximal exercise test. Compensatory response index of left ventricular mass (CRI-LVM) > 128% defined inappropriate LVM. Heart rate recovery index after exercise (HRR index) ≤ 12 beats/min defined CAD. The RI-LVM was inversely correlated with HRR index ( $r = -0.59$ ,  $p < 0.001$ ). A stepwise multivariate logistic regression analysis showed that CAD was independent predictor of inappropriate LVM (odds ratio = 3.4; IC 95% = 1.8 - 6.4;  $p < 0.001$ ). Our results suggested that DAC, characterized by attenuated parasympathetic activity and sympathetic hyperactivity, is related to inappropriate compensatory response of the LVM.

**Key Words:** arterial hypertension left ventricular mass, inappropriately high left ventricular mass, autonomic dysfunction.

**E**n la HTA esencial (HTA-E), el aumento de la masa ventricular izquierda (MVI) es una respuesta compensatoria del miocardio frente al incremento prolongado de la postcarga del ventrículo izquierdo (VI)<sup>1</sup>. Esta respuesta es considerada inicialmente beneficiosa ya que normaliza el estrés de pared del VI, disminuye el consumo miocárdico de oxígeno y preserva la función de bomba cardiaca<sup>1</sup>. Sin embargo, en algún momento de la evolución de la HTA-E, el aumento de la MVI deja de ser compensatoria y se convierte en un proceso de crecimiento tisular excesivo y patológico relacionado con alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>2-4</sup>.

Recientemente se ha propuesto el análisis ecocardiográfico de la respuesta compensatoria o adaptativa de la MVI como un método para discriminar entre las fases de crecimiento compensatorio (apropiado) o excesivo (inapropiado) de la MVI<sup>5-7</sup>. Utilizando este procedimiento se ha demostrado que una importante proporción de pacientes con HTA-E exhiben valores de MVI que exceden los niveles necesarios para compensar la carga hemodinámica del VI, una condición que ha sido denominada MVI inapropiada<sup>5-7</sup>. Varios estudios han demostrado que la presencia de MVI inapropiada identifica un fenotipo cardiaco asociado con elevado riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con HTA-E, independientemente de la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) definida por los criterios tradicionales<sup>6-11</sup>. Sin embargo, no se conocen bien los mecanismos patogénicos que inducen el desarrollo de MVI inapropiada y de su relación con elevada mortalidad cardiovascular en la HTA-E.

En pacientes con HTA-E, la disfunción del control autonómico cardiaco, caracterizada por hiperactividad simpática y atenuación de la actividad parasimpática, puede ser un mecanismo patogénico primario relacionado tanto con el aumento inapropiado de la masa ventricular izquierda como con el elevado riesgo mortalidad<sup>12-14</sup>. Se ha demostrado que un valor anormalmente bajo de la deceleración de la frecuencia cardíaca después del ejercicio (DFC-postejercicio), determinado en la etapa de recuperación de la prueba de esfuerzo, es un índice de disfunción autonómica cardiaca (DAC) y un fuerte predictor independiente de mortalidad<sup>15-20</sup>. El objetivo del presente trabajo fue analizar la hipótesis de que la DAC, definida a través de la evaluación de la DFC-postejercicio, podría estar relacionada con la presencia de MVI inapropiada en pacientes con HTA-E.

**S**e realizó un estudio observacional de corte transversal en el cual se incluyeron 263 sujetos asintomáticos, mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico reciente (menor de un mes) de hipertensión arterial. Ninguno de los pacientes incluidos había recibido tratamiento antihipertensivo previamente. Todos fueron evaluados en la consulta externa de nuestra institución durante el período comprendido entre marzo 2005 y febrero 2009. Se realizó historia clínica, exámenes de laboratorio de rutina (hematología, glicemia, creatinina sérica, electrolitos séricos y uroanálisis), ecocardiograma Doppler transtorácico y prueba de esfuerzo. Los criterios de exclusión fueron: calidad subóptima de la imagen ecocardiográfica, hipertensión arterial secundaria, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica (descartada por prueba de esfuerzo), cardiopatía valvular, miocardiopatía hipertrófica o dilatada, bloqueo de rama izquierda o derecha del haz de His, ritmo no sinusal y enfermedad tiroidea. Se definió HTA como una presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg medida en el consultorio (el promedio de tres lecturas en al menos dos visitas a la consulta externa) de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial<sup>21</sup>. Para la medición de la presión arterial se utilizó esfigmomanómetro de mercurio según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Hipertensión<sup>22</sup>. El peso y la altura de cada paciente se determinó el mismo día del estudio ecocardiográfico. La investigación se realizó de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki. La comisión científica de nuestra institución aprobó el protocolo de investigación. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

**Mediciones ecocardiográficas.** Todos los pacientes fueron evaluados mediante ecocardiografía Doppler usando dos ecocardiógrafos equipados con transductores de 2.5 y 3.5 MHz (Hewlett-Packard Sonos 2000® y General Electric Vivid 7 Dimension®). Se utilizó ecocardiografía modo-M y mediciones bidimensionales en la vista de eje largo parasternal a nivel de los músculos papilares a fin de obtener las dimensiones del VI de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (SAE)<sup>23</sup>. La MVI fue calculada utilizando el método de la SAE y normalizada por la altura elevada a la potencia 2.7<sup>24</sup>. HVI fue definida como un valor de MVI  $\geq 49$  gr/m<sup>2.7</sup> en el hombre y  $\geq 46$  gr/m<sup>2.7</sup> en la mujer<sup>25</sup>. El espesor relativo del VI (ERVI) fue calculado como la suma del espesor del septum interventricular en telediástole más el espesor de la pared posterior del VI en telediástole dividido entre el diámetro interno del VI en telediástole y fue normalizado en relación a la edad<sup>26</sup>. Geometría ventricular concéntrica fue definida como un ERVI  $> 0.41$ <sup>26</sup>. Los volúmenes telediastólico (VTDVI) y telesistólico (VTSVI) fueron calculados por el método de Tichholz<sup>27</sup>. El volumen latido fue estimado a partir del análisis Doppler del flujo transaórtico a nivel anular y del área de sección transversal aórtica<sup>1</sup>. La presión arterial fue medida al final del estudio ecocardiográfico lo

cual permitió el cálculo del trabajo latido (TLVI) y el estrés telesistólico circunferencial (ETSc) del VI, según metodologías previamente validadas<sup>1</sup>.

La evaluación de la función sistólica del VI se realizó a través de la fracción de eyección (FEVI), y fracción de acortamiento endocárdico<sup>28</sup>. Para estimar la función contráctil a nivel miocárdica se utilizó la fracción de acortamiento medioparietal corregida para el estrés telesistólico circunferencial ( $FAM_{\text{estrés-correctada}}$ )<sup>28</sup>. Se definió disfunción contráctil del VI como una  $FAM_{\text{estrés-correctada}} < 89\%$ <sup>28</sup>. La función diastólica del VI se evaluó mediante el índice E/A y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) obtenidos a través de Doppler pulsado transmitral<sup>6</sup>. Disfunción diastólica se definió como un TRIV  $> 105$  milisegundos<sup>6</sup>.

La respuesta compensatoria de la MVI se analizó a través del índice de respuesta compensatoria de la MVI (IR-CMVI)<sup>5-7</sup> expresado en porcentaje y calculado según la siguiente fórmula:

$$\text{IRCMVI} = \frac{\text{MVI observada}}{\text{MVI ideal (para la carga hemodinámica, género y tamaño corporal)}} \times 100$$

La *MVI observada* es la masa ventricular izquierda estimada por ecocardiografía según el método de la SAE<sup>23</sup>. La *MVI ideal* es la masa ventricular izquierda normal esperada para la carga de trabajo del VI, el género y el tamaño corporal de cada paciente. La *MVI ideal* se estimó utilizando la siguiente ecuación de regresión<sup>5-7</sup>:

$$\text{MVI ideal} = -18.1 \times \text{género} + 0.64 \times \text{trabajo latido del VI} + 6.63 \times \text{altura}^{2.7} + 55.37$$

Donde el género fue codificado: masculino = 1; femenino = 2. Se definió MVI inapropiada un IRCMVI  $> 128\%$ <sup>5,6</sup>. Todos los cálculos ecocardiográficos fueron realizados en una base de datos elaborada con el programa FileMaker Pro®

**Prueba de Esfuerzo y evaluación de la función autonómica cardíaca.** Se realizó prueba de esfuerzo (PE) máxima (limitada por síntomas o agotamiento) bajo protocolo de Bruce, en banda rodante (Hillmed®) y registro electrocardiográfico continuo computarizado<sup>29</sup>. La prueba fue negativa para isquemia inducible en todos los pacientes. Para evaluar la función autonómica cardíaca se calculó el índice de deceleración de la frecuencia cardíaca postejercicio (IDFC-postejercicio) en el primer minuto de la etapa de recuperación de la PE<sup>30</sup>. El IDFC-postejercicio fue definido como la diferencia entre la frecuencia cardíaca en la etapa máxima de ejercicio y la frecuencia cardíaca en el primer minuto de la etapa de recuperación, expresado en latidos/minuto. DAC fue definida como un IDFC  $< 12$  latidos/minuto<sup>30</sup>.

**Análisis estadístico.** Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. La normalidad de los datos fue analizada con el test de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó t de Student para variables distribuidas en forma normal y el test Mann-Whitney para el resto de las variables. Para evaluar la relación lineal entre el IAMVI y el IRFC-postejercicio se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. La relación entre MVI inapropiada y DAC se evaluó a través de análisis de regresión logística multiva-

riante por pasos progresivos hacia adelante. La variable dependiente fue MVI inapropiada (sí o no). Las siguientes variables fueron incluidas como variables independientes: edad (años), género, presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), índice de masa corporal  $> 25 \text{ Kg/m}^2$  (sí o no), HVI (sí o no), geometría concéntrica del VI (sí o no), FEVI (%), disfunción diastólica del VI (sí o no), disfunción contráctil del VI (sí o no), índice cardíaco ( $\text{L/min/m}^2$ ), índice de resistencia vascular periférica total ( $\text{dinas-seg-cm}^{-5} \times \text{m}^2$ ), capacidad de ejercicio (METs) y DAC (sí/no). Un valor de  $p < 0.05$  fue utilizado para que la variable entrara en el modelo multivariante. La colinealidad entre las variables independientes fue analizada a través de correlación de Pearson. Las variables con alta colinealidad fueron analizadas en modelos logísticos diferentes. La bondad del ajuste de los modelos logísticos fue evaluada a través del cálculo del test de Hosmer-Lemeshow. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows versión 12.0 y MedCalc versión 9.5.2.0.

## Resultados

La muestra de pacientes fue dividida en dos grupos de acuerdo a los resultados del análisis ecocardiográfico de la respuesta compensatoria de la MVI. El Grupo I fue conformado por pacientes con MVI apropiada y el grupo II por pacientes con MVI inapropiada (tabla 1). El 43% ( $n = 113$ ) de la muestra total presentó MVI inapropiada (tabla 1). Pacientes con IRCMVI  $< 75\%$  fueron excluidos del presente análisis. La edad, el IMC y la frecuencia de dislipidemia fueron mayores en el grupo de pacientes que con MVI inapropiada (tabla 1). Los valores promedios de presión arterial sistólica y diastólica fueron significativamente más bajos en pacientes con MVI inapropiada (tabla 1).

**Tabla 1. Características clínicas**

Variables	Grupo I (MVI apropiada) (n = 150)	Grupo II (MVI inapropiada) (n = 113)	p
Edad ( años )	51 $\pm$ 9	58 $\pm$ 7	$< 0.001$
Género n ( M/ F)	44 / 20	31 / 21	NS
PAS (mmHg)	153 $\pm$ 8	149 $\pm$ 5	$< 0.001$
PAD (mmHg)	98 $\pm$ 5	96 $\pm$ 3	0.0012
IMC Kg / m <sup>2</sup>	26 $\pm$ 5	29 $\pm$ 7	0.0007
Hábito tabáquico n (%)	52 (49)	34 (57)	NS
Dislipidemia n (%)	18 (17)	20 (34)	0.0105

PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; IMC: Índice de Masa Corporal

Los resultados de las mediciones ecocardiográficas se muestran en la **tabla 2**. El espesor de las paredes y el diámetro de la cavidad del VI (en sístole y en diástole), así como también IMVI y el ERVI fueron mayores en pacientes con MVI inapropiada. La probabilidad de HVI y geometría concéntrica del VI fueron mayores en pacientes con MVI inapropiada en comparación con pacientes con MVI apropiada, (53% vs 25%; OR= 3.5; IC 95%: 2.0 - 5.8; p

<0.001) y (64% vs 33%; OR= 3.6; IC 95%: 2.1 - 6.0; p <0.001), respectivamente. En la **tabla 3** se muestran los resultados del análisis de la respuesta compensatoria de la MVI. Pacientes con MVI inapropiada exhibieron valores promedios significativamente menores de VLVI y trabajo latido del VI.

**Tabla 2. Mediciones ecocardiográficas**

Variables	Grupo I (MVI apropiada) (n = 150)	Grupo II (MVI inapropiada) (n = 113)	p
SIV d (cm)	1.12 ± 0.25	1.38 ± 0.15	< 0,0001
DIVi d (cm)	4.31 ± 0.57	4.70 ± 0.41	< 0,0001
PPVI d (cm)	1.02 ± 0.26	1.27 ± 0.29	< 0,0001
SIV s (cm)	1.65 ± 0.14	1.92 ± 0.17	< 0,0001
DIVi s (cm)	2.64 ± 0.48	3.32 ± 0.52	< 0,0001
PPVI s (cm)	1.53 ± 0.52	1.78 ± 0.36	0.0002
DRAo (cm)	3.3 ± 0.4	3.5 ± 0.6	NS
IMVI (gr / m <sup>2.7</sup> )	40.0 ± 10	59.3 ± 9.0	< 0,0001
ERVI	0.46 ± 0.09	0.54 ± 0.07	< 0,0001

SIVd, espesor del septum interventricular en diástole. DIVId, diámetro interno del ventrículo izquierdo en diástole. PPVIId, espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole. SIVs, espesor del septum interventricular en sístole. DRAo, diámetro de la raíz aórtica. IMVI, índice de masa ventricular izquierda. ERVI, espesor relativo del ventrículo izquierdo.

**Tabla 3. Análisis de la propiedad adaptativa de la MVI**

Variables	Grupo I (MVI apropiada) (n = 150)	Grupo II (MVI inapropiada) (n = 113)	p
VLVI por Doppler (ml/ latido)	76 ± 13	65 ± 10	< 0.0001
Trabajo Latido (gr x m / lat)	159 ± 30	142 ± 17	< 0.0001
MVI esperada (gr)	166 ± 19	152 ± 21	< 0.0001
MVI observada (gr)	157 ± 27	239 ± 19	< 0.0001
IAMVI (%)	95 ± 13	177 ± 17	< 0.0001

MVI, masa ventricular izquierda. IAMVI, índice de adaptación de la masa ventricular izquierda

En la **tabla 4** se resumen los resultados de la evaluación de la función del VI y parámetros hemodinámicos. La FEVI, la FAM<sub>estrés- corregida</sub> y el IC fueron significativamente menores y el IRVPT significativamente mayor en pacientes con MVI inapropiada. El índice E/A fue menor y el TRIV fue mayor en pacientes con MVI inapropiada. La prevalencia de disfunción contráctil del VI fue mayor en pacientes con MVI inapropiada en comparación con pacientes con MVI apropiada (44% vs 13%; OR= 5.4; IC 95%: 3.0 - 10.0; p <0.001). Pacientes con MVI inapropiada exhibieron mayor prevalencia de disfunción diastólica del VI en comparación con pacientes con MVI apropiada (79% vs 16%; OR= 7.8; IC 95%: 4.4 -14.0; p <0.001).

Los resultados de la prueba de esfuerzo se resumen en la **tabla 5**. Pacientes con MVI inapropiada mostraron menor capacidad de ejercicio estimada en equivalentes metabólicos (METs) y alcanzaron menor frecuencia cardiaca y presión arterial en la etapa máxima de la prueba. El IDFC-postejercicio fue significativamente menor en pacientes con MVI inapropiada. La probabilidad de DAC fue significativamente mayor en pacientes con MVI inapropiada en comparación con pacientes con MVI apropiada. (56% vs 21%; OR= 4.6; IC 95%: 2.7 - 8.0; p <0.001). El

IDFC-postejercicio se correlacionó en forma inversa con el IRCMVI (r= - 0.59; p< 0.001) (**figura 1**).

**Tabla 4. Índices de función ventricular izquierda y variables hemodinámicas**

Variables	Grupo I (MVI apropiada) (n = 150)	Grupo II (MVI inapropiada) (n = 113)	p
FEVI ( % )	69 ± 7	56 ± 5	< 0.0001
ETS c ( Kdinas/cm2)	110 ± 13	113 ± 12	NS
FAm corregido para ETSc (%)	112 ± 9	71 ± 8	< 0.0001
Índice E/A	0.89 ± 0.18	0.82 ± 0.21	0.0135
TRIV del VI (ms)	109 ± 12	136 ± 21	< 0.0001
IC ( lit/min/m2)	3.2 ± 0.39	2.7 ± 0.36	< 0.0001
IRVPT ( dinas*seg.cm -5.m <sup>2</sup> )	3589 ± 471	4044 ± 590	< 0.0001

FEVI, fracción de eyección del VI. FAe, fracción de acortamiento endocárdico. ETSc, estrés telesistólico circunferencial del VI. FAm, fracción de acortamiento medioparietal del VI. TRIV, tiempo de relajación isovolumétrico. IC, índice cardiaco. IRPT, índice de resistencia vascular periférica total.

**Tabla 5. Resultados de la prueba de esfuerzo**

Variables	Grupo I (MVI apropiada) (n = 150)	Grupo II (MVI inapropiada) (n = 113)	p
METS	7.7 ± 1.9	6.8 ± 1.1	< 0.0001
FC máxima, (lpm)	140 ± 15	121 ± 18	< 0.0001
PAS máxima, (mmHg)	185 ± 14	172 ± 15	< 0.0001
IDFC-postejercicio (lat/min)	21 ± 9	16 ± 10	< 0.0001
DAC postejercicio n (%)	32 (21)	63 (56)	0.0002

METS, equivalentes metabólicos. FC, frecuencia cardiaca. PAS, presión arterial sistólica. IDFC, índice de desaceleración de la frecuencia cardiaca en el primer minuto de la etapa de recuperación.

**Figura 1**

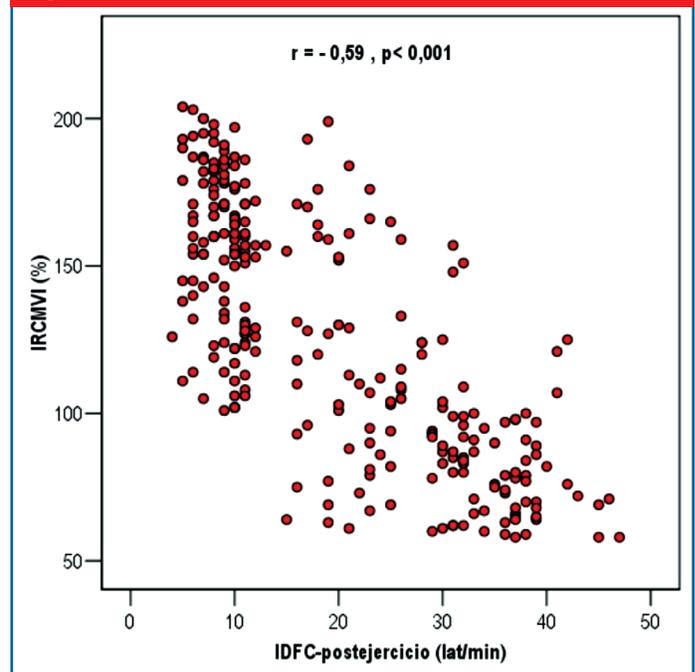


Figura 1. Correlación entre el índice de respuesta compensatoria de la masa ventricular izquierda (IRCMVI) y el índice de deceleración de la frecuencia cardiaca postejercicio (IRFC-postejercicio)

En la **tabla 6** se muestra, por orden de fuerza de asociación, las principales variables relacionadas en forma independiente con MVI inapropiada. La DAC fue predictiva de MVI inapropiada aún después de corregir el efecto de potenciales variables de confusión. Otras variables independientemente relacionadas con MVI inapropiada fueron: disfunción diastólica del VI (definida como un TRIV del VI > 105 ms), disfunción contráctil del VI (definida como una  $FAM_{\text{estrés-correctada}} < \text{de } 86\%$ ), IMC > 29 Kg/m<sup>2</sup>, geometría concéntrica del VI, HVI y la edad. La disfunción contráctil del VI mostro alta colinealidad con la geometría concéntrica del VI por lo cual sus relaciones con MVI inapropiada fueron analizadas en modelos logísticos diferentes.

**E**l principal hallazgo de este estudio es que, en pacientes con HTA-E, la atenuación de la DFC-postejercicio, un índice ampliamente aceptado de disfunción autonómica cardíaca<sup>16,17</sup>, se asoció con la presencia de MVI inapropiada. Esta asociación fue independiente del efecto de potenciales variables de confusión, tales como: edad, género, capacidad de ejercicio, severidad de la hipertensión arterial, función sistólica y diastólica del VI y de la presencia o no de HVI definida por criterios ecocardiográficos tradicionales. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio en observar una relación entre la atenuación de la DFC-postejercicio y la respuesta compensatoria de la MVI.

**Tabla 6. Análisis de regresión logística multivariante de los factores asociados con MVI inapropiada**

Variables	$\chi^2$	p	$\beta$	Odds Ratio	IC 95%
Disfunción diastólica del VI	17.1	<0.001	1.8	5.9	2.5 - 13.8
Disfunción contráctil del VI	14.8	<0.001	1.6	5.1	2.2 - 13.8
DAC post-ejercicio	14.6	<0.001	1.2	3.4	1.8 - 6.4
IMC > 29 Kg/m <sup>2</sup>	10.2	0.001	1.4	4.2	1.7 - 10.1
Geometría concéntrica del VI	9.4	0.002	1.2	3.3	1.5 - 7.0
HVI	5.8	0.016	1.2	3.1	1.2 - 8.7
Edad	6.4	0.011	0.05	1.05	1.01 - 1.08

IMC, índice de masa corporal. HVI, hipertrofia ventricular izquierda

Análisis ecocardiográfico de la propiedad compensatoria de la MVI en la HTA-E. El método ecocardiográfico tradicional para evaluar el aumento de la MVI en la HTA se basa en valores MVI indexada que, al superar el punto de corte que representa el 2.5% superior de la distribución de una población de referencia, identifica a pacientes hipertensos con HVI<sup>7</sup>, sin embargo, este criterio no toma en cuenta el grado de respuesta compensatoria de la MVI en relación a la carga hemodinámica real<sup>7</sup>. Como el aumento de la MVI en la HTA forma parte de un proceso inicialmente compensatorio cuyo fin es preservar la función de bomba cardíaca en el contexto de sobrecarga hemodinámica, tomar en cuenta la carga de trabajo del VI permite una comparación interindividual fisiológicamente

más correcta<sup>7</sup>. de Simone y colaboradores<sup>1</sup> han demostrado que la presión arterial sistólica, el trabajo latido del VI, el género y el tamaño corporal, explican hasta el 82% de la variabilidad de la MVI. Por consiguiente, el análisis ecocardiográfico de la respuesta compensatoria de la MVI se basa en la estimación de la masa compensatoria ideal del VI (tomando en cuenta los principales determinantes fisiológicos de la MVI) lo que permite el cálculo del IRCMVI que es el cociente que resulta de dividir la MVI observa / MVI ideal x 100. Este índice puede ser usado para analizar si la masa del VI de un paciente individual es apropiada para la condición de carga del VI, tamaño corporal y género<sup>1</sup>. de Simone y colaboradores<sup>1</sup> estimaron el IRCMVI en una población de referencia y obtuvieron que los percentiles 5 y 95 de la distribución fueran iguales a 73% y 128% respectivamente. Los sujetos con IRCMVI > 128% fueron clasificados como aquellos que tienen una respuesta inapropiadamente alta de la MVI para la carga hemodinámica, mientras que la masa fue considerada apropiada si el IRCMVI fue entre 73% y 128%. Sujetos con IRCMVI < 73% fueron clasificados como aquellos con masa del VI inadecuada para las condiciones de carga<sup>2</sup>. Pacientes hipertensos, con y sin HVI, quienes poseen MVI inapropiadamente alta tienen una tasa más elevada de mortalidad cardiovascular en comparación con aquellos con MVI apropiada<sup>9,10</sup>. Pacientes hipertensos con IAMVI < 73% muestran un riesgo de morbimortalidad cardiovascular semejante al de pacientes con MVI apropiada<sup>9</sup>.

Al igual que trabajos previos<sup>5-9</sup>, en el presente trabajo nosotros encontramos que el análisis ecocardiográfico de la respuesta compensatoria de la MVI identificó una proporción importante de pacientes (43%) con MVI inapropiada. En nuestro trabajo, la presencia de MVI inapropiada identificó a un grupo de pacientes hipertensos con un fenotipo cardíaco con características de elevado riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, caracterizado por: a) geometría concéntrica del VI, b) disfunción contráctil medioparietal del VI, c) disfunción diastólica del VI y d) menor índice cardíaco y resistencia vascular periféricas elevadas. Este hallazgo coincide con estudios previamente publicados que han relacionado la presencia de MVI inapropiadamente alta con una fase de remodelado ventricular izquierdo de transición acelerada hacia la insuficiencia cardíaca y la muerte<sup>5-9</sup>. Además, en nuestro estudio, en concordancia con estudios previos<sup>5,6</sup> la presencia de MVI inapropiadamente alta se asoció con mayor índice de masa corporal y menor severidad de la HTA. La relación entre MVI inapropiada y menor severidad de la HTA pudiera estar asociada a la mayor prevalencia de disfunción contráctil subclínica del VI en pacientes con MVI inapropiadamente alta<sup>6,7</sup>. En conjunto, todos los hallazgos mencionados anteriormente demuestran que, en pacientes con HTA-E, el análisis ecocardiográfico de la respuesta compensatoria de la MVI, aporta información adicional al diagnóstico convencional de HVI.

Disfunción autonómica cardíaca en la HTA-E y MVI inapropiada. En concordancia con estudios previos, en el presente trabajo encontramos que una proporción importante de pacientes con HTA-E asintomáticos presentan DAC<sup>13</sup>. Para definir DAC, en el presente estudio utilizamos el

IDFC-postejercicio estimado durante el primer minuto de la etapa de recuperación de la prueba de esfuerzo. Varios estudios han encontrado que un valor anormalmente bajo del IDFC-postejercicio es un marcador de disminución de la actividad parasimpática cardíaca y de hiperactividad simpática<sup>15-17,32</sup>. Por otra parte, varios estudios prospectivos han demostrado que un IDFC-postejercicio anormalmente bajo es un fuerte predictor independiente de mortalidad cardiovascular en varias poblaciones<sup>18-20,30</sup>. Lucini y colaboradores<sup>33</sup> encontraron que la alteración del control autonómico cardiovascular, caracterizado por hiperactividad simpática y atenuación de la actividad parasimpática, precede el desarrollo de HTA-E, sugiriendo que la disfunción autonómica cardiovascular puede ser uno de los mecanismos patogénicos implicados en la etiología de la HTA-E. Por otra parte, varios estudios tanto experimentales como clínicos han demostrado que la alteración de la regulación autonómica cardíaca, independientemente de factores hemodinámicos (v.g. niveles de presión arterial), puede conducir a un incremento de la MVI, remodelado ventricular progresivo, insuficiencia cardíaca y muerte súbita por arritmias ventriculares en la HTA<sup>12-14,31</sup>. En resumen los hallazgos mencionados demuestran que la disfunción autonómica juega un papel patogénico importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular.

En el presente estudio, aquellos pacientes con HTA-E que mostraron una respuesta inapropiada de la MVI, presentaron valores más bajos del IDFC-postejercicio y mayor probabilidad de RFC-postejercicio anormal, definida como un IRCF-postejercicio  $\leq 12$  latidos en el primer minuto de recuperación de la prueba de esfuerzo. Además, el IDFC-postejercicio se correlacionó de manera inversa con el IRCMVI. En el análisis multivariante, una DFC-postejercicio anormal se asoció de manera significativa con MVI inapropiada aún después de corregir el efecto de potenciales variables de confusión en el modelo de regresión logística. Nuestros hallazgos, interpretados a la luz del conocimiento previamente establecido, apoyan la hipótesis de que las alteraciones del control autonómico cardíaco, caracterizado por disminución de la actividad parasimpática e hiperactividad simpática, pueden determinar, en parte, el crecimiento no adaptativo de la MVI en la etapa preclínica de la HTA-E, independientemente de factores hemodinámicos.

**Limitaciones.** Debido al diseño observacional de corte transversal de este estudio, sus resultados no nos permiten definir la dirección temporal de la relación entre RFC-postejercicio anormal y la presencia de MVI inapropiada. Sin embargo, observaciones prospectivas previas indican que la disfunción autonómica precede el desarrollo de HTA-E y el aumento de la MVI<sup>33,35</sup>. A su vez, el aumento de la MVI puede mantener y empeorar la disfunción autonómica cardíaca<sup>36</sup>. Por consiguiente se deben realizar estudios prospectivos para confirmar la relación causal entre disfunción autonómica cardíaca y el desarrollo de MVI inapropiada.

## Conclusión

Los resultados de este trabajo sugieren que en pacientes con HTA-E, la presencia MVI inapropiada, una condición caracterizada por el aumento excesivo de la MVI que supera los valores necesarios para adaptarse al incremento del trabajo cardíaco, se relaciona en forma independiente con disminución de la actividad del sistema nervioso parasimpático e hiperactividad simpática. La disfunción autonómica cardíaca puede jugar un papel importante en el desarrollo de un fenotipo cardíaco no adaptativo de elevado riesgo de insuficiencia cardíaca y mortalidad en las etapas subclínicas de la HTA-E.

## Referencias

1. de Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 2001;38:13-18.
2. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345±352.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561±1566.
4. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes of LV mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48±54.
5. Palmieri V, de Simone G, Roman MJ, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high left ventricular mass. *Hypertension*. 1999 ;34:1032-40
6. Palmieri V, Wachtell K, Gerds E, Bella JN, Papademetriou V, Tuxen C, Nieminen MS, Dahlöf B, de Simone G, Devereux RB. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: the LIFE study. *Am Heart J*. 2001 May;141(5):784-91.
7. Palmieri V, Wachtell K, Bella JN, Gerds E, Papademetriou V, Nieminen MS, et al. Usefulness of the assessment of the appropriateness of left ventricular mass to detect left ventricular systolic and diastolic abnormalities in absence of echocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:423-430.
8. Chinali M, Romano C, D'Addeo, Benincasa M, De Marco M, Galderisi M, de Simone G. Inappropriate left ventricular mass identifies hypertensive patients with a cardiac phenotype predisposing to heart failure [abstract]. *J Hypertens*. 2005;23(suppl 2):S8
9. de Simone G, Palmieri V, Koren MJ, Mensah GA, Roman MJ, Devereux RB. Prognostic implications of the compensatory nature of left ventricular mass in arterial hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:119-125.
10. de Simone G, Verdecchia P, Pede S, Gorini M, Maggioni AP. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study. *Hypertension*. 2002 Oct;40(4): 470-6.
11. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction:

- the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2008 ;29:741-7.
12. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003 ;108(5):560-5
  13. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2000 Jun;13(6 Pt 2):112S-122S.
  14. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999 ;34(4 Pt 2):724-8.
  15. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:1529-35.
  16. Lauer MS. Exercise testing for assessment of autonomic function. *Am Heart J*. 2002; 144:580-2.
  17. Pierpont GL, Voth EJ. Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 2004;94:64-8.
  18. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascular healthy cohort. *Ann Intern Med*. 2000; 132:552-5.
  19. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA*. 2000; 284:1392-8.
  20. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation*. 2001; 104: 1911-6.
  21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, et al 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
  22. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. American Society of Hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5:207-9.
  23. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: recommendations for quantitation of the left ventricle by twodimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2: 358–367.
  24. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
  25. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1056 –1062
  26. de Simone G, Daniels SR, Kimball TR, Roman MJ, Romano C, Chinali M, et al. Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005; 45:64– 68
  27. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976; 37:7–11.
  28. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, Laragh JH. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(6):1444-51
  29. Gibbons RJ, Balady GJ, Timothy Bricker J, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1531-40.
  30. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999 ; 341:1351-7.
  31. Esler M. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias. *Clin Auton Res*. 1992 ; 2: 133-5.
  32. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol*. 1989 ; 256:H132-41.
  33. Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation*. 2002 Nov 19;106(21):2673-9
  34. Olsen MH, Wachtell K, de Simone G, Palmieri V, Dige-Petersen H, Devereux RB, Ibsen H, Rokkedal J. Is inappropriate left ventricular mass related to neurohormonal factors and/or arterial changes in hypertension? A LIFE substudy. *J Hum Hypertens*. 2004 Jun;18:437-43.
  35. Grassi G. Sympathetic overdrive as an independent predictor of left ventricular hypertrophy: prospective evidence. *J Hypertens*. 2006 May;24(5):815-7.
  36. Petretta M, Bianchi V, Marciano F, Themistoclakis S, Canonico V, Sarno D, Iovino G, Bonaduce D. Influence of left ventricular hypertrophy on heart period variability in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1995;13:1299-306.