

Efectos estructurales y funcionales del bloqueo selectivo del receptor AT_1 de angiotensina II en pacientes hipertensos

Ernesto Germán Cardona-Muñoz,* Mónica Ayub-Ayala,** José Manuel Delgado-Hurtado,*** Juan Armendáriz-Borunda,**** Ana Rosa Rincón-Sánchez,***** María de la Luz Galván-Ramírez,***** Rogelio Troyo-SanRomán,*** Daniel Ortuño-Sahagún**

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los efectos estructurales y funcionales del bloqueo selectivo del receptor AT_1 de la angiotensina II en pacientes hipertensos. **Material y métodos:** Se estudiaron 21 pacientes (17 mujeres y 4 hombres) con edad promedio de 55.4 ± 6.7 años. Se realizó historia clínica completa, electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma al inicio del estudio y a los 6 meses de tratamiento con losartan 50 a 100 mg vía oral una vez al día. **Resultados:** Se observó disminución de la presión arterial sistólica y diastólica (148 ± 12.5 vs 121 ± 9.3 y 93 ± 7.4 vs 77 ± 5.1 mmHg) respectivamente con $p < 0.01$. El índice de masa ventricular izquierda disminuyó de 159.46 ± 35.02 a 144.67 ± 31.51 g/m² ($p < 0.01$). Se observó mejoría de la función diastólica del ventrículo izquierdo, expresada por la disminución del tiempo de relajación isovolumétrica de 115.32 ± 25.93 a 108.64 ± 20.95 msec ($p < 0.05$) y por el incremento en el tiempo de desaceleración de la onda E del flujo transmitral de 208.82 ± 29.55 a 222.07 ± 41.86 msec ($p < 0.05$). **Conclusiones:** El presente estudio demuestra que el bloqueo selectivo del receptor AT_1 además de disminuir las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos, disminuye la masa ventricular izquierda y mejora la función diastólica del VI.

Palabras clave: Hipertensión arterial esencial, hipertrofia ventricular izquierda, función diastólica ventricular izquierda, bloqueo AT_1 .

ABSTRACT

Objective: To assess the impact of selective blockade of the AT_1 receptor on the structure and the heart function in patients with mild hypertension. **Study design:** This Study was performed in 21 patients. The mean age was 55.4 ± 6.7 . All patients underwent an overall cardiologic clinical evaluation, electrocardiographic and echocardiographic studies were performed at baseline and 6 months after treatment with 50 to 100 mg once a day oral administration of losartan. **Results:** Patients had systolic and diastolic blood pressure reduction (148 ± 12.5 vs 121 ± 9.3 y 93 ± 7.4 vs 77 ± 5.1 mmHg) with statistical significance ($p < 0.001$). In this study there was a left ventricular mass index (LVMI) reduction from 159.46 ± 35.02 to 144.67 ± 31.51 g/m² ($p < 0.01$), and the diastolic left ventricular function improved, supported by the shortening of the isovolumetric relaxation period from 115.32 ± 25.93 to 108.64 ± 20.95 msec ($p < 0.05$) and by the change of the E wave slope on transmitral flux (208.82 ± 29.55 to 222.07 ± 41.86 msec. $p < 0.05$). **Conclusions:** This study shows that the selective AT_1 blockade, besides diminishing the values of arterial pressure in hypertensive patients, diminishes the left ventricular mass, and improves the diastolic function of the hypertensive patients.

Key words: High blood pressure, left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic function, AT_1 receptor blockade.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica esencial (HAS) es un problema de salud pública de gran dimensión, con una incidencia que va en aumento día con día debido al estilo de vida adoptado por las culturas occidentales, donde a pesar de haber incrementado la expectativa de vida por el abatimiento de las enfermedades infectocontagiosas, se han disparado en forma alarmante las enfermedades cronicodegenerativas, den-

* Unidad de Investigación Cardiovascular, Dpto. de Fisiología, CUCS, U de G.

** Instituto de Fisiología Celular, Dpto. de Biol. Celular y Molecular, CUCBA, U de G.

*** Doctorado en Farmacología, Dpto. de Fisiología, CUCS, U de G.

**** Instituto de Biología Molecular, Dpto. de Biología Molecular, CUCS, U de G.

***** Instituto de Enf. Crónico-Degenerativas, Dpto. de Biología Molecular, CUCS, U de G.

***** Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, U de G.

tro de las cuales destacan las cardiovasculares, y de ellas, la hipertensión arterial esencial es la más prevalente. Se estima que existen en el mundo 600 millones de personas que padecen HAS, de los cuales, 420 millones (70%) corresponden a países en vías de desarrollo. En México, la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000¹ mostró una prevalencia de HAS de 30.05% en la población general, 7% mayor que la reportada por la ENEC en 1993,² lo cual se traduce en números reales a un incremento de más de 7 millones de hipertensos en tan sólo 7 años, destacando además, incrementos muy significativos en los grupos mayores de 60 años, en los cuales la prevalencia se incrementa a más del 60%.

En México, la HAS es uno de los principales motivos de consulta de la población adulta entre 40 y 64 años de edad, y uno de los factores de riesgo mayores para la aterosclerosis y sus complicaciones (cardiopatía isquémica, evento vascular cerebral y arteriopatía periférica), por lo que las enfermedades cardiovasculares actualmente son la primera causa de morbilidad y mortalidad en México.¹

En la HAS se eleva la poscarga al aumentar el estrés sistólico medio, se incrementa el consumo de oxígeno (MVO_2) y, al elevarse el estrés sistólico máximo, éste se constituye en mecanismo gatillo que dispara la hipertrofia miocárdica. Además entran en juego factores humorales como el SRAA, que promueve la hipertrofia de los miocitos, pero al mismo tiempo estimula la producción de fibroblastos en el intersticio, de tal manera que el aumento de la masa ventricular está dado por el aumento de volumen del miocito y de fibrosis en el intersticio. Cuando se pierde la relación entre el compartimiento miocítico y el intersticial a favor de este último, se produce una hipertrofia inapropiada y lo primero que se altera es la función diastólica del VI. Lo anterior condicionando aumento de la presión telediastólica ventricular, con lo que se reduce el gradiente aortocoronario ventricular, reduciendo la presión de perfusión coronaria llevando a la isquemia miocárdica. Por otro lado, el incremento de la colágena cardíaca produce innumerables puentes que favorecen el mecanismo de reentrada y propicia la aparición de arritmias ventriculares. Por lo anterior la HVI es un indicador de enfermedad cardiovascular preclínica que predice fuertemente morbilidad y mortalidad cardiovascular.^{3,4}

Existen múltiples estudios que demuestran la regresión de la HVI, con betabloqueadores, calcioantagonistas y diuréticos, aunque los IECAS y los ARA II son los que han demostrado mayor efectividad en este rubro.⁵⁻⁷

Por tal motivo, es necesario tratar en forma adecuada a los pacientes con HAS, enfocando el tratamiento no solamente al control de las cifras de tensión arterial, sino a evitar y en su caso revertir el daño en los órganos blanco (corazón, riñón, vasos sanguíneos y cerebro) como la hipertrofia cardíaca y vascular.

El propósito del presente estudio fue evaluar el efecto del bloqueo selectivo del receptor AT_1 sobre la estructura y función cardíaca en pacientes con hipertensión arterial esencial leve a moderada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 21 pacientes de la consulta externa del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), con hipertensión arterial esencial leve a moderada sin tratamiento previo. A cada paciente se le realizó historia clínica completa, con medición de la presión arterial en serie de tres, de acuerdo a las recomendaciones de la American Society of Hypertension,⁸ peso y talla. Se practicó registro de ECG de superficie de 12 derivaciones, en posición decúbito supino, mediante un electrocardiógrafo Hewlett Packard page printer 100.

Para el ecocardiograma se utilizó un equipo Hewlett Packard Modelo Sonos 5500, tomando imágenes en modo bidimensional (BD) y modo M, en donde se valoró la dimensión diastólica del septum interventricular (DSIVd) y la dimensión diastólica de la pared posterior (DPPd). La masa ventricular izquierda fue calculada automáticamente por el equipo y el índice masa ventricular izquierda (IMVI) se obtuvo automáticamente como resultado del cociente masa ventricular izquierda/superficie corporal, considerando como valores normales por la Sociedad Americana de Ecocardiografía con valor neto o normal $< 110 \text{ g/m}^2$ para la mujer y $< 130 \text{ g/m}^2$ para los varones.⁹⁻¹¹ Por medio del estudio del flujo transmital por Doppler pulsado, se valoró la onda E, la onda A, relación E/A, el tiempo de desaceleración (Td) de la onda E y el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI). Dichos estudios se realizaron antes de iniciar el tratamiento y a los seis meses de seguimiento.

Los pacientes recibieron 50 mg de losartan vía oral en una toma al día y se incrementó la dosis a 100 mg cuando no se obtenía una presión arterial $< 140/90 \text{ mmHg}$.

Se calcularon los promedios y la desviación estándar antes y después del tratamiento con losartan de los siguientes parámetros: PAS, PAD, FC, DSIVd, DPPd, Td e IMVI. El análisis estadístico realizado

fue mediante la prueba de Wilcoxon, para los cambios ocurridos antes y después del tratamiento para todas las variables.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes (17 mujeres y 4 hombres) con promedio de edad de 55.4 ± 6.7 años. El índice de masa corporal fue de 29.9 ± 4.79 .

El *cuadro I* muestra los promedios \pm DS de los parámetros clínicos. En donde se demuestra el efecto benéfico del losartan, sobre la frecuencia cardíaca, con una diferencia estadísticamente significativa (P de 0.01). En cuanto a las cifras de presión arterial, hubo una disminución importante de las cifras, con una reducción promedio en la sistólica de 27 mmHg ($P < 0.001$) y en la diastólica de 16 mmHg ($P < 0.001$) (*Figura 1*), al comparar las cifras iniciales y al final del estudio, llevando al 100% de los pacientes a normotensión, 9 de los cuales requirieron 50 mg/día y los 12 restantes 100 mg/día.

En relación a los parámetros ecocardiográficos, el *cuadro II* nos muestra los promedios \pm DS, en donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en las dimensiones diastólicas del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, con un valor de $P < 0.05$. Hubo una disminución del IMVI con un valor de $P < 0.01$ (*Figura 2*), un aumento del Td con un valor de $P = 0.05$ y una disminución del TRIVI con un va-

lor de $P < 0.05$ (*Figura 3*). En cuanto a la relación E/A del flujo transmitral FE no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($P = NS$).

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra la eficacia del bloqueo selectivo del receptor AT_1 para reducir las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos leves a moderados, disminuyendo en promedio la presión sistólica 27 mmHg y la diastólica 16 mmHg, requiriendo 50 mg/día para lograr la normotensión en 9 pacientes y 100 mg/día en los 12 pacientes restantes. Lo anterior concuerda con múltiples reportes de la literatura, donde se confirma la efectividad del efecto antihipertensivo del losartan, en el cual participa parcialmente la acción de su metabolito activo Exp 3174, el cual es un antagonista no competitivo de los receptores AT_1 de la Ang II con mayor potencia y duración de acción que el losartan mismo.¹²⁻¹⁴

El efecto observado de reducción de la frecuencia cardíaca, se puede explicar por el bloqueo del efecto de la Ang II sobre el receptor AT_2 mismo que se hace manifiesto al bloquear el efecto dominante de la angiotensina II sobre el receptor AT_1 con el losartan, además de disminuir el efecto de la angiotensina sobre el sistema nervioso simpático a diferentes niveles, incluyendo acciones a nivel central, disminuyendo la descarga simpática sobre ganglios simpáticos y médula adrenal.¹⁵ También se ha demostrado experi-

Cuadro I.

Parámetro	Unidad	Inicial	Final	Wilcoxon
FC	Latidos/min	71 ± 9	67 ± 6	0.01
PAS	mmHg	148 ± 12.5	121 ± 9.3	< 0.001
PAD	mmHg	93 ± 7.4	77 ± 5.1	< 0.001

Cuadro II. Parámetros ecocardiográficos.

Parámetro	Unidad	Inicial	Final	Wilcoxon
DSIVd	cm	0.98 ± 0.16	0.89 ± 0.14	< 0.05
DPPd	cm	0.97 ± 0.14	0.92 ± 0.13	< 0.05
IMVI	g/m ²	159.46 ± 35.02	144.67 ± 31.51	< 0.01
T d	ms	208.82 ± 29.55	222.07 ± 41.86	< 0.05
TRIVI	ms	115.32 ± 25.93	108.64 ± 20.95	< 0.05
Relación E/A	cm/seg	1.10 ± 0.29	1.16 ± 0.37	NS

mentalmente que el bloqueo del receptor AT_1 y la sobreexpresión y estimulación del receptor AT_2 modulan la respuesta cronotrópica al actuar sobre la actividad de las células de marcapaso en el miocardio.¹⁶ Acorde con los reportes de la literatura, en nuestros

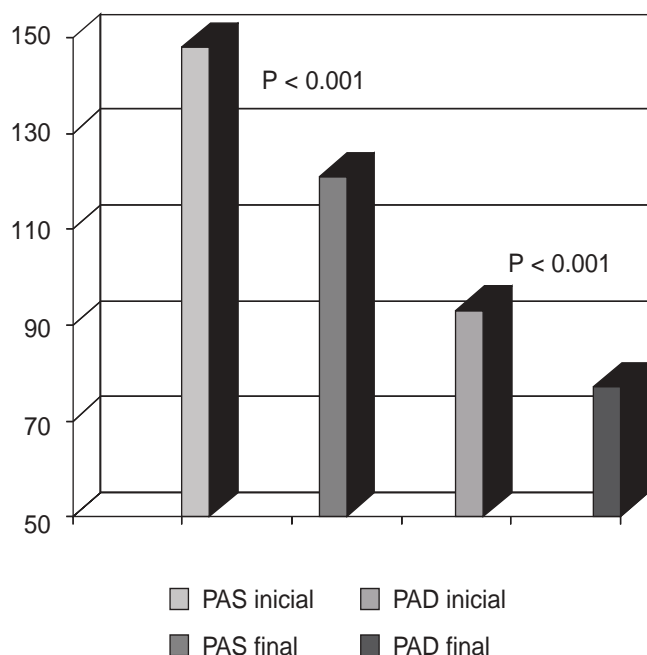


Figura 1. Valores de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) en mmHg, antes y después del tratamiento ($P < 0.001$).

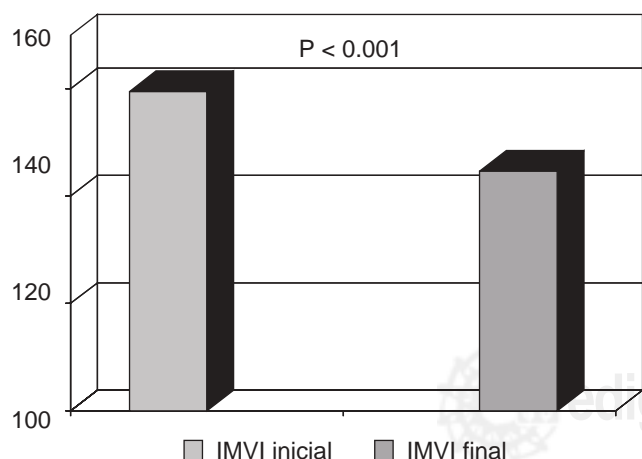


Figura 2. Valor del índice de masa ventricular izquierda (IMVI) en g/m² de superficie corporal, antes y después del tratamiento con losartan ($P < 0.01$).

pacientes se presentó una disminución de la FC, lo cual conlleva un efecto de cardioprotección, al disminuir el consumo de oxígeno miocárdico, especialmente en condiciones de demanda incrementada, como es la hipertrofia ventricular izquierda.

La reducción de hipertrofia ventricular izquierda con el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial se ha demostrado con casi todos los agentes antihipertensivos, sin embargo, los fármacos que bloquean en sistema renina-angiotensina han demostrado ser los más efectivos al respecto, participando en este efecto, su capacidad para inhibir la expresión de proto-oncogenes y el incremento en síntesis de proteínas, especialmente del tejido conectivo de la matriz extracelular, evitando así el acúmulo de colágeno y alteración del esqueleto fibroso del miocardio y los vasos sanguíneos.

La función diastólica se evaluó por ecocardiografía Doppler. La relación E/A fue normal desde los valores basales, y no hubo modificación estadísticamente significativa, manteniéndose dentro de rangos de normalidad. El tiempo de desaceleración de la onda "E", desde la condición basal se encontró en límites normales (150 a 230 ms) y no obstante que hubo un incremento con significancia estadísticamente significativa, el valor final cae dentro del rango superior normal, lo que clínicamente no le confiere significancia. Estos resultados coinciden con lo reportado por Palatini P, en pacientes con hipertensión esencial es-

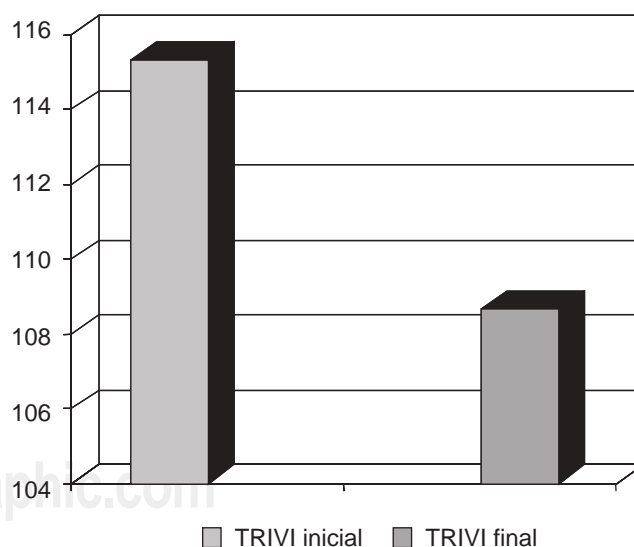


Figura 3. Valor en milisegundos del tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI) antes y después del tratamiento ($P < 0.05$).

tadio I, comparados con 95 controles sanos, no encontrando diferencias significativas en el patrón de llenado del VI, pero sí en el IMVI y en el engrosamiento relativo de la pared, concluyendo que las anormalidades estructurales y no la disfunción diastólica, son los cambios más tempranos en la hipertensión arterial.¹⁷ Estudios de Dahlöf B,¹⁸ y Díez J¹⁹ en pacientes con hipertensión esencial leve, obtienen resultados muy similares a los nuestros; una disminución estadísticamente significativa de las dimensiones del septum interventricular, de la pared posterior del VI y del IMVI, sin encontrar diferencias en la relación E/A. El TRIVI, tuvo una disminución estadísticamente significativa, sin lograr normalizarse, esto posiblemente se explique porque el tiempo de seguimiento fue de sólo 6 meses. En la literatura, existen reportes contradictorios respecto a este parámetro, habiendo estudios donde se reduce e incluso normaliza y otros donde no se demuestra diferencia respecto a los controles.²⁰

CONCLUSIONES

1. El bloqueo selectivo del receptor AT_1 de la angiotensina II con losartan, demostró ser efectivo para reducir las cifras de presión arterial, además de reducir en forma significativa la hipertrofia ventricular izquierda y mejorar la función diastólica del ventrículo izquierdo, sin que se observaran efectos adversos del medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velásquez MO, Peralta RM, Esqueda LA, Pastelín HG, Grupo ENSA 2000, Attie F, Tapia CR. *Arch Cardio Mex* 2002; 72(1): 71-84.
2. Secretaría de Salud, Epidemiología SSA. *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas*. 1993, México: Tercera edición, Julio 1996, 25-28. ISBN 968-811-497-9.
3. Weber KT, Janicki JS. Myocardial oxygen consumption the role of wall force and shortening. *Am J Physiol* 1977; 9: 776-83.
4. Grossman W. Cardiac Hypertrophy: useful adaptation or pathologic process. *Am J Med* 1980; 69: 576-84.
5. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Matterson BJ, for the Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation* 1997; 95: 2007-2014.
6. Devereux RV, Palmieri V, Sharpe N. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104: 1248-1254.
7. Dahlöf B, Zanchetti A, Díez J, Nicholls MG. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile and patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002; 20: 1855-1864.
8. American Society of Hypertension: Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens* 1992; 5: 207-9.
9. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55(4): 613-618.
10. Papademetriou V, Gottdiener JS, Fletcher RD, Freis ED. Echocardiographic assessment by computer-assisted analysis of diastolic left ventricular function and hypertrophy in borderline or mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 56: 546-50.
11. Cohen GI et al. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1753-60.
12. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000; 13(1 Part 2): 18S-24S.
13. Colin JJ. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 1995; 346: 1403-07.
14. Tudesco MA et al. Effects of losartan on hypertension and left ventricular mass: a long-term study. *Journal of Human Hypertension* 1998; 12: 505-510.
15. Lyons D, Webster J, Nigel B. Angiotensin II. Adrenergic sympathetic action in humans. *Circulation* 1995; 91: 1457-1460.
16. Marsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal disease. *Circ Res*
17. Palatini P, Visentin P, Mormino P, Mos L, Canali C, Dorigatti F et al. Structural abnormalities and not diastolic dysfunction are the earliest left ventricular changes in hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 147-154.
18. Dahlöf B et al. Reversal of cardiovascular changes when treating essential hypertension. The rennin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Hypertens* 1992; 5: 900-911.
19. Díez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1450-1456.
20. Díez J et al. Losartan-Dependent regression of myocardial fibrosis is associated reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105: 2512-2517.

Dirección para correspondencia:

Dr. Ernesto Germán Cardona Muñoz
Av. La Paz Núm. 2758 44500
Col. Arcos Sur
Guadalajara, Jalisco
Tel/Fax 01 33 36 15 85 84
E-mail: came_1@lycos.com