

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**“La función diastólica en la regresión de la hipertrofia
ventricular izquierda en pacientes hipertensos”**

**TESIS DE POSTGRADO
Para obtener la Especialidad en:
Medicina Interna**

**Presenta:
Dr. Raúl Teniente Valente**

MÉXICO D.F. 2005

0352259



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS

“La función diastólica en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos”

DR. RAFAEL SÁNCHEZ CABRERA

Asesor

Rafael Sánchez Cabrera



Agradecimientos

A mis queridos Padres **Fidel y Maria del Carmen**

A quienes debo todo.

A mis hermanos: **Yolanda, Martha, Andrés, Graciela, Ma. Guadalupe, Irma y Fidel**

Por su apoyo

A mi querida esposa **Maria del Pilar**

Por su amor, apoyo incondicional y su comprensión

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Paul Feriende Valente

FECHA: 11-10-05

FIRMA: [Firma]

A mis hijos: **Gabriela, Alejandro y Omar**

Por su amor, cariño, comprensión y por la esperanza que representan

A mis queridos nietos: **Renata, Alejandrino y Ares Gabriel**

Por ser fuente de amor

A mis maestros del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, en especial al **Dr. Rafael Sánchez**

Cabrera, al Dr. Carlos Sandoval C, al Dr. Julián Medina M. y al Dr. Juan Manuel Alatraste (qdp),

quienes contribuyeron decididamente a mi formación de Médico Internista

Índice General

Apartado.....	Páginas
Resumen.....	8
Capítulo 1 Antecedentes.	
1.1 Definición y concepto de la Hipertensión arterial.....	9
1.2 Clasificación de la HAS.....	9
1.3 Prevalencia de la HAS.....	10
1.4 Complicaciones más frecuentes de la HAS.....	10
1.5 Repercusión de la HAS sobre el corazón.....	11
1.6 Hipertrofia ventricular izquierda. HVI.....	13
1.6.1 Concepto y definición de HVI.....	13
1.6.2 Epidemiología de la HVI.....	13
1.6.3 Fisiopatología de la HVI.....	14
1.6.4 Biología celular de la HVI.....	18
1.6.5 Implicaciones pronósticas de la HVI.....	19
1.6.6 Disfunción sistólica en la HVI.....	20
1.6.7 Disfunción diastólica en la HVI.....	20
1.6.8 Diagnóstico de la HVI.....	24
1.6.9 Regresión de la HVI.....	26
1.6.10 Inhibidores de la enzima convertidora en la regresión de la HVI.....	27
1.6.11 La función diastólica en la regresión de la HVI.....	29
Capítulo 2 Justificación.	
2.1 Justificación.....	31
2.2 Planteamiento del problema.....	31

2.3 Objetivo.....	31
2.3.1 Objetivo general.....	31
2.3.2 Objetivos específicos.....	32
Capítulo 3 Hipótesis.	
3.1 Hipótesis general.....	33
3.2 Hipótesis nula.....	33
3.3 Hipótesis alterna.....	33
Capítulo 4 Pacientes y Métodos.	
4.1 Universo de trabajo.....	34
4.2 Tipo de estudio.....	34
4.3 Criterios de selección.....	34
4.3.1 Criterios de inclusión.....	34
4.3.2 Criterios de no inclusión.....	35
4.3.3 Criterios de eliminación.....	35
4.4 Tamaño de la muestra.....	36
4.5 Procedimiento de muestreo.....	36
4.6 Especificación de variables.....	36
4.7 Definición operacional de las variables.....	37
4.8 Escala de medición de las variables.....	39
4.9 Tratamiento estadístico.....	39
4.10 Procedimiento.....	40
4.10.1 Invitación a participar en el estudio.....	40
4.10.2 Captación y selección de los pacientes.....	40

4.10.3 Metodología para la cuantificación del peso corporal.....	41
4.10.4 Metodología para la cuantificación de la talla.....	42
4.10.5 Metodología para la realización del ECG de reposo.....	42
4.10.6 Metodología para la realización del ECG de esfuerzo.....	42
4.10.7 Metodología para la realización del ecocardiograma M y bidimensional.....	42
4.10.8 Metodología para la realización del ecocardiograma doppler.....	43
4.11 Seguimiento.....	43
4.12 Vigilancia médica mensual y ajuste del tratamiento farmacológico.....	44
4.13 Ruta crítica de atención a los pacientes.....	44
4.14 Recursos.....	46
4.14.1 Humanos.....	46
4.14.2 Equipo.....	46
4.15 Financiamiento.....	46

Capítulo 5 Resultados

5.1 Características del grupo evaluado en la preconsulta o consulta inicial.....	47
5.2 Características de la población estudiada y resultados de la primera evaluación.....	47
5.3 Resultados de la segunda evaluación.....	50
5.4 Resultados de la tercera evaluación.....	51
5.5 Resultados de la cuarta evaluación.....	52
5.6 Resultados de la quinta evaluación.....	53

Capítulo 6 Discusión.

6.1 Sobre el efecto del tratamiento en la presión arterial.....	55
6.2 Sobre las mediciones ecocardiográficas y reducción de la masa del VI.....	56

6.3 Sobre las mediciones doppler de la función diastólica.....	58
6.4 Limitaciones y alcance del estudio.....	59
Capítulo 7 Conclusiones.....	60
Capítulo 8 Bibliografía.....	61
Anexos.....	65
Graficas.....	79
Anexo # 1. Formato de la historia clínica.....	65
Anexo # 2. Formato de la historia clínica. Complemento.....	67
Anexo # 3. Hoja de recolección de datos.....	69
Anexo # 4. Hoja de recolección de datos del Eco-doppler.....	70
Anexo # 5. Tabla de peso ideal según la talla.....	71
Anexo # 6. Nomograma para obtener la superficie corporal.....	72
Anexo # 7. Protocolo de Bruce para la prueba de esfuerzo.....	73
Anexo # 8. Valores normales del ecocardiograma.....	74
Anexo # 9. Valores normales del Eco-Doppler.....	75
Anexo # 10. Ondas de flujo diastólica transmitral.....	76
Anexo # 11. Resumen de resultados.....	77
Anexo # 12. Comparación valores iniciales y finales, su diferencia y su significancia.....	78
Gráfica # 1. Evolución de la HAS.....	79
Gráfica # 2. Evolución de la masa del VI.....	80
Certificado de autorización y consentimiento informado.....	81

RESUMEN

Objetivo: Conocer el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la regresión de la hipertrofia y la función diastólica alterada del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión arterial sistémica (HAS) esencial leve y moderada.

Material y Métodos: 98 pacientes con HAS, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y alteración de los índices del llenado ventricular izquierdo fueron evaluados durante 12 meses en un estudio prospectivo y longitudinal. Se administró captopril (capotena®) y, en caso necesario, clortalidona. La meta fue reducir las cifras de presión arterial sistólica (PAS) ≤ 140 y la diastólica (PAD) ≤ 90 mm Hg. El índice de la masa ventricular izquierda fue calculada por ecocardiograma M y B/D y la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) evaluada por las ondas del flujo trasmitral por doppler pulsado.

Resultados: De los 98 pacientes participantes, 63 fueron mujeres (64.2%) y 35 hombres (35.8%) con edad promedio de 53.9 ± 8.38 años (rango 34-70), 36.7% con HAS ligera y 63.3% con HAS moderada. La PAS disminuyó de 165 ± 13 a 137 ± 12.9 (p <0.05). La PAD de 99 ± 8.6 a 86 ± 6.37 (p <0.05). La masa del VI de 155 ± 32.9 a 121.7 ± 29.14 gr/m² de superficie corporal (p <0.05). La relajación isovolumétrica disminuyó de 105 ± 18 a 104.1 ± 23.73 mseg (p=ns). El tiempo de aceleración de la onda E de 67.2 a 66 ms (p=0.047), El tiempo de desaceleración de la onda E de 143 a 130 ms (p=ns), la velocidad máxima de la onda E de 0.75 ± 0.25 a 0.67 ± 0.19 m/seg (p=ns), la velocidad máxima de la onda A de 0.91 ± 0.3 a 0.67 ± 0.16 m/seg (p=<0.05) y la relación onda E/onda A aumentó de 0.82 ± 0.11 a 1 ± 0.28 (p= <0.05). La dosis de capotena fue de 167.57 ± 46.58 . mg/día. 34 pacientes requirieron además clortalidona a dosis de 25 mg/día. Hubo 24 pacientes que no terminaron los 12 meses del estudio.

Conclusión: El tratamiento antihipertensivo con capotena® sola o en combinación con clortalidona logró reducir las cifras de presión arterial sistólica, diastólica y la masa ventricular izquierda de manera significativa y mejoró algunos pero no todos los índices de la función diastólica alterada del VI.

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES.

1. -1 Definición y concepto de la Hipertensión arterial sistémica

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es un padecimiento multifactorial caracterizado por aumento sostenido de la presión arterial (PA) sistólica, diastólica ó ambas igual ó mayor de 140/90 mm Hg en individuos mayores de 18 años, y la cual tiene alta probabilidad de producir deterioro ó daño en diversos órganos del cuerpo¹.

1.2 Clasificación de la HAS

Generalmente la HAS se clasifica de acuerdo a su etiología y a su severidad. Según su etiología, se clasifica en dos grupos; el primero llamado hipertensión primaria o esencial, caracterizado por la ausencia de una causa identificable productora de la hipertensión. Representa más del 90% de la población hipertensa. El segundo grupo, llamado hipertensión secundaria, se caracteriza por la identificación de una causa productora de la hipertensión arterial. Representa menos del 10% de la población hipertensa. Las causas más comunes productoras de hipertensión en este grupo son de origen renal, vascular, endocrinas, hipertensión inducida por el embarazo y la hipertensión inducida por medicamentos^{1,2}.

Según las cifras de presión arterial, las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología proponen la siguiente clasificación, la cual ha sido secundada por la Organización Mundial de la Salud:

Categoría	Sistólica	Diastólica
Óptima	<120	<80
Adecuada	120 a 129	80 a 84
Adecuada alta	130 a 139	85 a 89
Hipertensión 1 (leve)	140 a 159	90 a 99
Hipertensión 2 (moderada)	160 a 179	100 a 109
Hipertensión 3 (severa)	>180	>110
Sistólica aislada	>140	<90

1.3 Prevalencia de la HAS

La HAS es un padecimiento con alta prevalencia en muchos países del mundo. Se estima que existen en el mundo 600 millones de personas que padecen HAS y que de éstas, 420 millones (70%) corresponden a países en vías de desarrollo. En un estudio que comparó la prevalencia de este padecimiento en dos países de América (Estados Unidos y Canadá) y seis países de Europa (Alemania, Finlandia, Suecia, Inglaterra, España e Italia) en personas de 35 a 64 años de edad se encontraron cifras que van de 27.4% (Canadá) hasta 55.3% (Alemania)³.

En nuestro país, la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de México (ENEC) llevado a cabo en 1993 encontró una prevalencia del 26.6%. En el año 2000 se efectuó la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000, que estudió de una muestra probabilística representativa de todo el país, compuesta por 38,377 personas con edades de entre 20 y 69 años, encontrándose una prevalencia global de 30.05%. La prevalencia en hombres fue de 34.2% y en las mujeres fue de 26.3%. Al igual que en estudios semejantes efectuados en otros países, en el ENSA 2000 se encontró que la prevalencia aumenta con la edad, de tal forma que para el grupo de personas de 50 años y mayores, más del 50% de ellas son hipertensas⁴. Sobre la base de estos datos, se calcula que en nuestro país, existen poco más de 15 millones de personas hipertensas.

1.4 Complicaciones más frecuentes de la HAS.

De la información obtenida en estudios efectuados antes de contar con medicamentos antihipertensivos eficaces, conocemos la historia natural de la HAS. La HAS es un padecimiento que causa daño en diversos órganos del cuerpo. En una serie de 500 pacientes hipertensos, con presión arterial diastólica mayor de 90 mm Hg estudiados por Perera en 1955, sin tratamiento antihipertensivo alguno, se concluye que la edad promedio de inicio del padecimiento fue a los 32 años, el promedio de sobrevivencia fue de 20 años, 74% desarrollaron hipertrofia cardíaca evaluado a través de RX, 50% presentaron

insuficiencia cardíaca, 16% angina de pecho, 14% encefalopatía cerebral y/o accidente cerebro vascular y 42% daño renal⁵. Esta historia natural del padecimiento ha sido modificada por los medicamentos antihipertensivos eficaces con los que contamos en la actualidad. Hoy día, la sobrevida del hipertenso es mayor, las complicaciones neurológicas y la insuficiencia cardíaca han disminuidos notablemente, por el contrario la cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria y la nefropatía secundaria han aumentado considerablemente. La HAS produce los siguientes tipos de lesiones vasculares⁵:

1. - Arteriolosclerosis hialina, que consiste en engrosamiento y hialinización de la íntima y de la media, con estrechamiento de la luz de la arteria afectada.
2. - Arteriolosclerosis hiperplásica, que consiste en una reacción proliferativa de la pared arterial, en la que la íntima está muy engrosada por numerosos fibroblastos y laminillas concéntricas de reticulina, fibras elásticas y sustancia basal basófila, lo que reduce importantemente la luz del vaso afectado.
3. - Aneurismas miliares en las pequeñas arteriolas cerebrales penetrantes, generalmente después de la primera ramificación. Representan dilataciones postestenóticas por delante de las áreas de engrosamiento de la íntima; cuando éstas se rompen, producen hemorragia cerebral, que es muy típica de la HAS.
4. - Aterosclerosis arterial, que consiste en la formación de placas de ateroma, con involucro principal de la íntima y de la media de la pared arterial.

Las causas más frecuentes de muerte de los pacientes hipertensos son: Cardiopatía coronaria aterosclerosa (infarto del miocardio), insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía hipertensiva con dilatación y falla contráctil del ventrículo izquierdo; accidente cerebro vascular, tanto isquémico (principalmente) como hemorrágico e insuficiencia renal por nefrosclerosis⁵.

1.5 Repercusión de la HAS sobre el corazón.

La enfermedad cardíaca hipertensiva se define como la respuesta del corazón a la postcarga (resistencia al vaciamiento) impuesta al ventrículo izquierdo por el aumento de la presión arterial y de la resistencia periférica total producida por enfermedad vascular hipertensiva. La HAS daña al corazón

principalmente a través de dos formas, tal y como se señaló en el inciso anterior: A consecuencia de la sobrecarga que impone al corazón, este desarrolla hipertrofia cardíaca y posterior crecimiento o dilatación. Por otro lado, se sabe que la HAS es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de aterosclerosis coronaria. El desarrollo y las características de la hipertrofia cardíaca serán analizados en el siguiente inciso. De acuerdo al estudio de Framingham, las personas de entre 35 a 64 años que desarrollan HAS tienen una probabilidad de dos a cuatro veces mayor de presentar un evento cardiovascular ateroscleroso⁶. El riesgo es grande para el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) y para padecimiento cerebro vascular (PCV) pero es mayor y de más letalidad para la enfermedad coronaria⁶. Este riesgo es proporcionalmente mayor de acuerdo a la severidad de la HAS.

Las personas hipertensas tienen un riesgo aumentado de presentar infarto agudo del miocardio (IAM) casi dos veces en los hombres y de dos a tres veces en las mujeres. Riesgo semejante para presentar angina de pecho y muerte súbita fue observado⁶. Por razones no bien claras, la HAS predispone al IAM “silencioso”, el cual es más frecuente conforme las cifras de presión son más altas. Esta asociación se mantiene una vez excluidas otras condiciones que también pueden participar en la presencia de infartos silenciosos, tal como la diabetes mellitus (DM), o a dificultar su identificación por ECG (hipertrofia ventricular izquierda o bloqueo de rama izquierda del haz de His). Como para la enfermedad cardiovascular en general, el riesgo de eventos coronarios (IAM, angina de pecho, muerte súbita) aumenta con la severidad de la presión arterial en forma graduada y continua, sin identificarse un nivel de cifras de presión arterial a partir de la cual el riesgo desaparezca^{5,6}.

No está clara la forma en que la HAS favorece el desarrollo de aterosclerosis. Estudios en animales han mostrado que la hipertensión acelera la aterosclerosis inducida por lípidos y que la disminución de la presión arterial elevada retarda la aterosclerosis⁷. Frecuentemente la HAS se asocia con otros factores de riesgo, tales como la DM, dislipidemia (frecuentemente con elevación de triglicéridos y disminución de las lipoproteínas de alta densidad, C-HDL), obesidad, resistencia a la insulina y tabaquismo.

En el estudio de Framingham se observó que los sujetos hipertensos aumentaban su probabilidad de desarrollar enfermedad coronaria si la hipertensión se asociaba a otro(s) factor(es) de riesgo. De acuerdo a dicho estudio, en los hipertensos el 40% de los eventos coronarios presentados en los hombres y el 58% de los eventos coronarios presentados en las mujeres, se debieron a la presencia simultanea de otros factores de riesgo⁶.

1.6 Hipertrofia ventricular izquierda

1.6.1 Concepto y definición de la HVI

La hipertrofia cardíaca aparece como respuesta del miocardio a muchos tipos de estímulos, tan diferentes como las sobrecargas hemodinámicas, las alteraciones en la perfusión miocárdica, cambios en la activación neurohumoral, ciertas arritmias y trastornos neuroendocrinos entre otros⁷. Es un proceso adaptativo y de remodelado ventricular. La hipertrofia se define, en términos generales, como el aumento individual del tamaño de la célula (cardiomiocito) que trae como consecuencia aumento en el tamaño y peso del órgano, como proceso adaptativo del corazón, en el cual uno o ambos ventrículos aumentan la masa muscular como respuesta a algunos de los estímulos capaces de generarla. En el caso de la HAS, se produce únicamente hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI).

1.6.2 Epidemiología de la HVI

La prevalencia de la HVI en la población general depende de varios factores: Población estudiada (edad, sexo, raza), instrumentos para medirla (Rayos X, ECG, ecocardiograma), criterios de definición, etc. En el estudio de Framingham, que inició en 1947 e incluyó a 5,209 personas sanas al ingresar al estudio, hombres y mujeres, se encontró que menos del 1% de la población reunía criterios ECG de HVI; pero en el grupo de personas de 65 a 69 años, la prevalencia fue de 10% de acuerdo con este método.⁸

Cuando se usó el ecocardiograma como instrumento de medición de la HVI en este mismo estudio, se encontró HVI de 3 a 7% en la población adulta menor de 50 años y de 12 a 40% en la población de 50 a 80 años⁹. Estos datos son los encontrados en la población general.

La prevalencia encontrada en población hipertensa, usando el ecocardiograma como instrumento de medición, en HAS leve ha sido reportada de 12 a 20%⁹⁻¹⁰. , En 50% en pacientes con hipertensión de ligera-moderada, asintomáticos y en casi el 90% en hipertensos hospitalizados¹¹.

1.6.3 Fisiopatología de la HVI

De acuerdo a estudios efectuados, los cambios observados en la masa del ventrículo izquierdo tras la aplicación de diversos estímulos son: Remodelado concéntrico, hipertrofia excéntrica e hipertrofia concéntrica. En el remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo, hay engrosamiento relativo de la pared pero la masa muscular del ventrículo izquierdo se mantiene dentro de límites normales. La hipertrofia excéntrica se caracteriza por aumento tanto del diámetro de la cavidad como del grosor de la pared ventricular. La hipertrofia concéntrica se caracteriza por aumento en el grosor de la pared mientras el diámetro de la cavidad se mantiene normal. Tanto en la hipertrofia excéntrica como en la concéntrica la masa del ventrículo izquierdo se encuentra aumentada. La hipertrofia excéntrica generalmente es consecuencia de sobrecarga de volumen, como sucede en la insuficiencia mitral y la insuficiencia aórtica. También se le encuentra en otras condiciones, como la anemia, la obesidad y fistulas A-V, que tienen en común un aumento en el volumen plasmático. La HVI de tipo concéntrico se le encuentra en la estenosis aórtica y en la HAS. Este aumento de la masa muscular del ventrículo izquierdo que se presenta tanto en la HVI de tipo excéntrico como de tipo concéntrico, se debe a crecimiento de los cardiomiocitos y no a un aumento en el número de ellos, es decir, mediante un mecanismo de hipertrofia y no de hiperplasia celular. Esto es debido a que alrededor de los 3 meses después del nacimiento los cardiomiocitos en el ser humano se convierten en células terminales^{12, 13}. En la HVI de tipo excéntrico, hay replicación de las

sarcomeras en serie, con alargamiento de los cardiomiocitos y dilatación de la cavidad, mientras en la HVI de tipo concéntrico la replicación de las sarcomeras es en paralelo, lo que produce ensanchamiento del cardiomiocito, lo que lleva a aumento del grosor de la pared ventricular^{12, 13}. De acuerdo a la ley de Laplace, el grado de estrés (tensión) de la pared del ventrículo izquierdo es directamente proporcional a la presión intracavitaria y al radio de la cámara e inversamente proporcional al grosor de la pared^{12, 13}.

En la HVI de tipo concéntrico, el estrés de la pared permanece normal a pesar de la elevada presión intracavitaria debido al engrosamiento de la pared y a que el radio de la cámara permanece sin cambios.

En la HAS bien establecida, el tipo de hipertrofia ventricular más comúnmente encontrada es la de tipo concéntrico, con estrés normalizado; en casos de hipertensión crónica con pobre o nulo control, suele observarse hipertrofia y dilatación de la cavidad, habitualmente asociadas a manifestaciones de insuficiencia cardíaca por falla contráctil, con alto estrés de la pared ventricular y pobre pronóstico.^{12, 13}

La hipertrofia fisiológica consiste en el crecimiento proporcional del tejido miocárdico: Cardiomiocitos, intersticio y vasos sanguíneos. Cuando la hipertrofia conserva la proporcionalidad de estos componentes, puede considerarse homogénea o fisiológica; en estas condiciones, tanto el estrés parietal como el consumo miocardio de oxígeno (MVO₂) no están aumentados y la función ventricular se mantiene normal. En general, es producida por estímulos tales como el crecimiento y desarrollo y con el ejercicio. Con el ejercicio de tipo aeróbico, como el que realizan los corredores de grandes distancias, se desarrolla HVI de tipo excéntrico, mientras que con el ejercicio de tipo anaeróbico, como el que realizan los levantadores de pesas y los luchadores, se desarrolla HVI de tipo concéntrico^{12, 13}.

La hipertrofia patológica consiste en el crecimiento desproporcional de los distintos componentes del tejido miocárdico; generalmente es secundaria a estímulos anormales. Se le reconocen, en términos generales, tres etapas, a saber: La primera etapa se caracteriza por un deterioro transitorio de la función, con aumento en la síntesis de proteínas; en la segunda etapa hay una hiperfunción compensadora y en la tercera etapa hay extenuación de la capacidad del corazón para sintetizar proteínas acompañada de falla cardíaca.

La *Hipertrofia apropiada* consiste en el desarrollo de hipertrofia en grado adecuado lo que permite mantener la relación grosor de la pared/radio ventricular dentro de la normalidad, lo que consecuentemente normaliza un aumento inicial del estrés parietal y del MVO₂.

La *Hipertrofia inapropiada* consiste en un aumento excesivo de la relación grosor de la pared/radio ventricular, la cual se convierte en una respuesta patológica. Por ejemplo, en casos de HAS, la hipertrofia ventricular puede ser excesiva (incremento desproporcionado de la relación grosor/radio), lo que trae como consecuencia una cavidad anormalmente pequeña con un bajo estrés parietal.

La *Hipertrofia inadecuada* consiste en una disminución notable de la relación grosor de la pared/radio ventricular, por lo que se dilata la cavidad, produciendo que el ventrículo tenga que trabajar con una postcarga aumentada (aumento del estrés sistólico de la pared ventricular) y consecuentemente mayor MVO₂; es decir, la hipertrofia no es suficiente para mantener el funcionamiento del corazón. Suele observarse en estadios avanzados y/o finales de diversas cardiopatías, incluyendo a pacientes con HAS.

En la HVI en etapa inicial, los cambios histológicos observados en los cardiomiocitos son: Aumento en su tamaño, generalmente mayor de 20 micras (cuando su tamaño normal hasta 15 micras), pudiendo llegar hasta 50 micras; en un estudio se encontró que en la HVI de tipo concéntrico el tamaño promedio era de 26 micras mientras que en la HVI de tipo excéntrico el tamaño promedio era de 20.4¹⁴. Los núcleos se encuentran agrandados e hipercromáticos con forma oval o rectangular y bordes romos. Hay aumento de los ribosomas libres y de las cisternas del retículo endoplásmico, agrandamiento del aparato de Golgi, aumento en la formación de mitocondrias y sarcómeras^{12, 13,14}. En la HVI ya bien establecida, la tasa de crecimiento celular y formación de nuevas organelas celulares disminuye; pueden observarse células que son de mayor tamaño que el normal y que contienen cantidades aumentadas de mitocondrias y miofibrillas pero que casi no presentan alteraciones de otras organelas. Es esta etapa, puede haber cierto grado de fibrosis intersticial. En las etapas avanzadas de la HVI se observan cambios degenerativos en las células musculares y fibrosis intersticial.

El intersticio. El intersticio cardíaco está compuesto por una gran variedad de células: Fibroblastos, miofibroblastos, células mesenquimatosas primitivas, células de Anitschkow, histiocitos, macrófagos, células dendríticas y mastocitos. La matriz extracelular está compuesta principalmente por fibras colágenas, elásticas, microfibrillas y proteoglicanos. Hoy día se conocen por lo menos 12 tipos de colágena, que difieren en su composición química y en sus cadenas polipeptídicas. Los tipos I, III, IV y V se encuentran en el corazón.

La colágena tipo I es la más abundante representando el 85% del total de la colágena. La función de la colágena en el corazón es dar estabilidad a la pared de los ventrículos, ayudar a mantener la permeabilidad de los capilares durante el ciclo cardíaco, evitar la formación de edema, participar en la rigidez o consistencia del miocardio en diástole. La colágena del miocardio está regulada en parte por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y por mecanismos endocrinos, autócrinos y parácrinos¹³. Durante la HVI hay aumento de la colágena, especialmente a nivel peri vascular e intersticial.

Los vasos sanguíneos. En la HVI se observa aumento en el diámetro transversal de los capilares pero una disminución de la densidad capilar (el desarrollo capilar no va al parejo con el desarrollo de la hipertrofia) por lo que puede haber isquemia miocárdica como consecuencia del desequilibrio entre el aporte y el consumo miocárdico de O₂, aún en ausencia de estenosis de las arterias coronarias epicárdicas¹³.

Causas determinantes de la HVI. Se ha demostrado claramente, tanto por medio de estudios experimentales en animales como en estudios epidemiológicos efectuados en el hombre que la hipertensión arterial sistémica es un factor productor de HVI. De hecho, la HAS es la principal causa de HVI, sin embargo, la correlación entre una toma casual de la presión arterial y la HVI es pobre. Se ha encontrado una mejor correlación con las cifras de presión arterial obtenidas por medio de monitoreo ambulatorio, principalmente con las cifras obtenidas durante el día, la presión sistólica pico durante el ejercicio y la presión diastólica obtenida durante las horas de trabajo^{12, 13}. Otros factores capaces de producir HVI son los siguientes: Obesidad, sexo (masculino, probablemente por razones de hormonas),

raza (a niveles comparables de presión arterial los negros tienen más hipertrofia que los blancos), ingesta de sal, genética, noradrenalina, angiotensina II, endotelina-1, y hormona del crecimiento^{12, 13}.

1.6.4 Biología celular en la HVI

En la génesis de la HVI producida por HAS, se acepta que la sobrecarga de presión es el factor principal que induce la hipertrofia. No se conoce aún la sustancia(s) química(s) que sirve de intermediaria (“que perciben la tensión dinámica”) entre el factor mecánico de sobrecarga de presión y la puesta en marcha de los mecanismos relacionados con el crecimiento cardíaco en la HVI. La hipótesis general actual es que los factores que determinan el crecimiento celular son producidos por células diferentes al cardiomiocito (¿fibroblastos?, ¿células endoteliales?) O por el cardiomiocito mismo como respuesta al estímulo hemodinámico y, a través de “cascadas” de señalamiento específicos, regulan selectivamente la transcripción de los genes, lo cual lleva a crecimiento de los cardiomiocitos^{12,13}. Algunos investigadores han propuesto que la angiotensina II, vía el receptor AT1, juega un papel principal en la inducción de la hipertrofia, ya que puede inducir directamente los eventos moleculares del crecimiento cardíaco temprano, su maquinaria sintética está regulada a la alta y parece estar relacionada con el crecimiento por estiramiento de los miocitos neonatales in Vitro¹³. Sin embargo, en otros estudios de experimentación básica con ratones transgénicos, se ha observado que el bloqueo por la técnica de knockout de los receptores AT1, la angiotensina II no es indispensable para el desarrollo de hipertrofia inducida por sobrecarga de presión. Otros investigadores han estudiado y propuesto a la calcineurina como la molécula capaz de iniciar la señalización para arrancar la cascada de eventos intracelulares para el desarrollo de la hipertrofia cardíaca. Sin embargo, al igual que para la angiotensina II, el bloqueo de esta molécula no impide el desarrollo de la hipertrofia. De acuerdo a lo anterior, parece ser que existen diferentes vías de

señalización capaces de modular la hipertrofia inducida por sobrecarga con la posibilidad de que si alguna de ellas es bloqueada, otras puedan operar ¹³.

Tanto la angiotensina II como la noradrenalina y la aldosterona tienen efectos tróficos directos sobre los miocitos y de otras células presentes en el intersticio del tejido cardíaco, ya que han mostrado que desencadenan una respuesta mito génica en fibroblastos cardíacos, que contribuyen a la hipertrofia cardíaca, como también a la fibrosis intersticial y peri vascular en el miocardio. Se ha postulado que el aumento de la tensión o estrés parietal que se observa en el paciente hipertenso activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que lleva a un aumento en la producción de la angiotensina II, que a su vez contribuye a la hipertrofia ventricular izquierda y a un aumento de la rigidez diastólica.

Vías de señalamiento intracelular. La información de que diversos factores de crecimiento pueden activar distintos fenotipos fisiológicos y moleculares en los miocitos cardíacos ha llevado a numerosos estudios para investigar las vías de señalamiento “descendentes”, desde la membrana hasta el núcleo, las cuales activan subconjuntos específicos del programa de genes del músculo cardíaco¹⁵. El cardiomiocito está dotado de muchas vías de señalamiento mediadas por receptores. Entre estas se encuentra la vía receptor unido a proteína G, la vía de receptor de tirosincinasa y las vías dependientes de GP130¹⁵.

Estos acontecimientos terminan produciendo la re-expresión de genes fetales inmaduros en los cardiomiocitos, que incluyen los siguientes: (1) genes que modifican la composición y la regulación de las sarcomeras, (2) genes que modifican el metabolismo energético y (3) genes que codifican componentes de la vía hormonal (factor auricular natriurético, enzima convertidora de angiotensina) ¹³⁻¹⁴⁻¹⁵.

1.6.5 Implicaciones pronósticas de la HVI

Los conocimientos obtenidos del monumental estudio de Framingham a este respecto son fundamentales. Primero a través del ECG y luego del ecocardiograma, se identificó a las personas con HVI y, mediante su seguimiento se conoció que tenían mayor riesgo para mortalidad total, mortalidad cardiovascular, infarto del miocardio y muerte súbita en comparación con las personas sin HVI. Se

observó también, que las personas con HVI en esta cohorte eran más añosas, más obesas, tenían cifras de presión arterial más altas, tenían más probabilidades de tener enfermedad coronaria pre-existente y de disminución de la función sistólica (fracción de expulsión) . La HVI diagnosticada por ecocardiograma pronosticó un riesgo elevado de morbilidad y muerte cardiovascular aún luego de ajustar para otros factores de riesgo conocidos como edad, cifras de presión arterial, presión del pulso, tratamiento de la hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia, y evidencia ECG de HVI¹⁶. En un seguimiento de 4 años se observó que los sujetos con HVI, definida esta como la masa del ventrículo izquierdo mayor de 143 gr/m en hombres y mayor de 102 g/m en mujeres, tenían un riesgo relativo de desarrollar enfermedad cardiovascular de 1.49 en hombres y 1.57 en mujeres por cada 50 g/m de aumento de la masa muscular. Este aumento de la masa muscular también se asoció con un riesgo relativo de muerte cardiovascular de 1.73 en hombres y de 2.12 en mujeres y con un riesgo relativo de muerte por todas las causas de 1.49 en hombres y 2.01 en mujeres¹⁶. De los datos anteriores se desprende el conocimiento de que las personas con HVI, independientemente de la etiología de esta, tienen un riesgo elevado para morbilidad y mortalidad en general, y en especial para las enfermedades cardiovasculares.

1.6.6 Disfunción sistólica en la HVI

Generalmente se presenta en los estadios avanzados en los pacientes con HAS no controlada o con pobre control. Participan en su génesis la isquemia subendocárdica producida por una reserva de flujo coronario disminuida, la que además promueve fibrosis miocárdica. También puede participar el aumento de la postcarga secundaria a hipertrofia inadecuada, lo que lleva a aumento en el estrés sistólico de la pared del ventrículo izquierdo y consecuentemente a un aumento en el VO_2M .

1.6.7 Disfunción diastólica en la HVI: Mecanismos y detección

Antes de analizar las alteraciones de la función diastólica del ventrículo izquierdo en presencia de hipertrofia, se repasará brevemente en que consiste la función diastólica. La función de bomba del corazón

se efectúa a través de una sucesión de fenómenos que comprenden desde la llegada de sangre a las aurículas hasta su vaciamiento en la aorta. A esta sucesión de fenómenos se le llama ciclo cardíaco, el cual, a grandes rasgos se le divide en dos partes: La sístole y la diástole. Durante la sístole se lleva a cabo la contracción ventricular y se expulsa la sangre a los grandes vasos. Se le divide en contracción isovolumétrica y fase de expulsión. Durante la diástole se llenan los ventrículos de sangre proveniente de las aurículas y se preparan para la siguiente sístole. La diástole se divide en la fase de relajación isovolumétrica y fase de llenado ventricular. Esta última a su vez, se subdivide en tres fases: Período de llenado rápido, período de llenado lento o diástasis y contracción auricular.

Fase de relajación isovolumétrica. Se extiende desde el cierre de las válvulas sigmoideas hasta la apertura de las válvulas auriculoventriculares. La presión dentro del ventrículo izquierdo cae desde un valor de 90-100 mm Hg hasta 10-15 mm Hg en un tiempo aproximado de 80-90 milisegundos. La máxima velocidad de caída de la presión ($-dP/dT_{max}$) es de aproximadamente 2000 mm Hg/seg. La relajación isovolumétrica termina cuando la presión ventricular cae por debajo de la presión auricular y se abren las válvulas auriculoventriculares.

Llenado ventricular. Abarca desde la apertura de las válvulas auriculoventriculares hasta el cierre de las mismas y dura 600-700 milisegundos. Comprende: El *llenado ventricular rápido* inicia con la apertura de las válvulas auriculoventriculares, termina en el primer tercio del llenado ventricular. Durante esta fase, pasa al ventrículo el 60-70% de su volumen final. El *llenado ventricular lento o diástasis* abarca desde la terminación de la fase de llenado rápido y termina justo al inicio de la contracción auricular. Durante esta fase, pasa al ventrículo un 15-20% de su volumen final.

Contracción auricular. Comprende la contracción de las aurículas, las cuales contribuyen con un 20-25% del volumen diastólico final. El tiempo, la velocidad y el volumen de llenado diastólico están determinados básicamente por la relajación isovolumétrica y por las propiedades pasivas del miocardio. La relajación isovolumétrica es un proceso activo, que consume gran cantidad de energía. Aunque de manera convencional se le ubica como el período que abarca desde el cierre de las válvulas sigmoideas

hasta la apertura de las válvulas auriculoventriculares, tal como lo señalamos previamente, en realidad inicia antes del cierre de las sigmoideas y termina aproximadamente en la fase de llenado rápido ventricular y es la traducción mecánica del desacople de los puentes actina-miosina, la liberación del calcio por dichos puentes y su recaptación por el sistema retículo endoplásmico y de las estructuras elásticas que fueron activadas durante la sístole. La velocidad de la relajación isovolumétrica es influenciada por el estado inotrópico, las condiciones de carga, la frecuencia cardiaca y la sincronía de la contracción auriculo-ventricular. La HAS retarda dicha velocidad. El ventrículo izquierdo durante la relajación isovolumétrica es una cámara cerrada y durante este periodo refleja el estado de relajación miocárdica. Este puede ser valorado por la $-dP/dT_{max}$ y por la constante de tiempo de la caída de la presión isovolumétrica (*tau*).

Propiedades pasivas del miocardio. La *rigidez* del ventrículo izquierdo consiste en el cambio en la presión diastólica necesario para aumentar una unidad de volumen. Lo contrario a la rigidez es la distensibilidad, que se define como el cambio necesario en el volumen para incrementar la presión diastólica en una unidad. La relación presión volumen diastólico no es lineal sino exponencial, de manera que se entiende que el corazón se vuelve más rígido cuanto mayor sea la presión diastólica. En conclusión, la rigidez ventricular es la capacidad que tiene el ventrículo de distenderse frente a un aumento de la fuerza o de tensión parietal¹⁷. Estas propiedades son estudiadas a partir de la mitad del llenado ventricular, dado que se supone que ya se ha terminado el periodo de relajación activa y hasta la terminación de la contracción auricular.

En pacientes con HVI se han detectado anomalías tanto de la relajación miocárdica como del llenado pasivo. La relajación isovolumétrica suele estar enlentecida¹³. Los cardiomiocitos por si solos tienen un papel muy limitado en el aumento de la rigidez ventricular que se observa en los pacientes con HVI. Es muy posible que el tejido extracelular juegue un papel importante en esto, particularmente el aumento de la colágena¹³. Los métodos de gabinete para estudiar la función diastólica más comúnmente usados son la medicina nuclear y el ecocardiograma doppler. Este ultimo está ampliamente difundido para valorar las

curvas de velocidad del flujo transmitral que caracterizan el vaciado auricular y el llenado diastólico ventricular. La velocidad y magnitud del llenado ventricular diastólico inmediatamente después de la apertura de la válvula mitral está directamente relacionada al gradiente de presión a través de la válvula mitral, que está determinado tanto por la presión de la aurícula izquierda y de la caída activa de la presión del ventrículo izquierdo hasta su nadir durante este periodo de llenado¹³. Con este método se han obtenido los siguientes valores normales: duración de la fase de relajación isovolumétrica= 73 ± 12 milisegundos, velocidad máxima de la fase de llenado ventricular rápido= 0.85 ± 0.16 m/seg (onda E), velocidad máxima de la contracción auricular= 0.56 ± 0.13 m/seg (onda A) y relación onda E/onda A mayor o igual a 1¹⁸. En términos generales, los hallazgos encontrados en pacientes hipertensos con HVI son los siguientes: Prolongación de la relajación isovolumétrica, disminución de la velocidad de la fase de llenado ventricular rápido, y pendiente de desaceleración lenta con aumento compensatorio de la velocidad de la onda de contracción auricular, con relación onda E/A menor a 1. Este patrón de flujo transmitral traduce alteración de la relajación con rigidez de la cámara¹⁸. Sin embargo, se han encontrado 3 tipos de patrones de curvas de llenado ventricular en estos pacientes: (1) relajación lenta, que se caracteriza por una disminución en la velocidad de la curva del llenado rápido temprano, con aumento compensatorio en el llenado producido por la contracción auricular, como se relató previamente; (2) patrón de “pseudo normalización”, que se caracteriza por conservación de la relación del llenado ventricular rápido temprano y la contribución de la contracción auricular (relación onda E/A normal), pero con una rápida desaceleración del transmitral temprano y (3) patrón restrictivo en el que casi todo el llenado ocurre explosivamente en la diástole temprana en asociación con un tiempo de desaceleración muy corto, lo que sugiere alta presión generada en la aurícula izquierda para vaciarse contra un ventrículo izquierdo rígido¹³. El patrón 1 generalmente se le encuentra en casos de HVI en fases iniciales y traduce ligera alteración de la función diastólica, mientras que el patrón 3 se le observa en estadios avanzados de la hipertrofia y generalmente traduce alteración de la función diastólica más severa. En general, las alteraciones de la relajación y de la rigidez del ventrículo izquierdo preceden a las alteraciones de la

función sistólica y están presentes en $\approx 50\%$ de los pacientes con sobrecarga de presión e índices normales de la función sistólica¹³.

Insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica. En un estudio de casos y controles efectuado en la cohorte de Framingham, se encontró que el 51% de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva tenía una fracción de expulsión normal ($\geq 50\%$). En este grupo de pacientes predominaron las mujeres (65%). Aunque los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión normal tienen un riesgo de mortalidad menor que los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión disminuida, los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada tienen una mortalidad de 18.9% vs. 4.1% de los sujetos normales, lo que indica un riesgo de mortalidad de 4 veces más¹⁹.

1.6.8 Diagnóstico de la HVI

La HVI asociada a HAS puede cursar asintomática durante muchos años antes de desarrollar insuficiencia cardiaca o muerte súbita. Los métodos paraclínicos más usados para establecer el diagnóstico son el ECG y el ecocardiograma. El ECG ha mostrado tener muy baja sensibilidad, ya que solo 3 a 8% de los casos de HVI diagnosticados por ecocardiograma o en autopsia reunieron los criterios electrocardiográficos de HVI. Son varios los criterios ECG empleados para establecer el diagnóstico. Los criterios propuestos por Sodi Pallares y colaboradores son los siguientes²⁰: (1) Aumento en el voltaje de R en las derivaciones V5 y V6 y de S en las derivaciones V1 y V2. (2) Retardo en el tiempo de inscripción de la deflexión intrinsecoide (del principio del complejo QRS al vértice de la onda R) en V5 y V6; normalmente no es mayor de 0.045 segundos en tales derivaciones. (3) Desviación del AQRS a la izquierda, frecuentemente también hacia arriba. (4) Plano de transición a la derecha, que significa que más derivaciones precordiales presenten la morfología de las derivaciones izquierdas, por ejemplo de V3 a V6. (5) Índice de Lewis mayor a +17 mm. Este índice se obtiene de la siguiente ecuación: $(R1+S3)-(R3+S1)=$ magnitud en mm. (6) Cambios en el segmento RS-T y en la onda T. Las ondas T en las derivaciones V5 y V6 suelen ser negativas y asimétricas. El segmento RS-T es negativo, con convexidad superior.

Otro índice que frecuentemente se emplea para establecer el diagnóstico ECG de HVI es el índice de Sokolow y Lyon, que es la suma del voltaje de S en V1 o V2 (la mayor) y de la R en V5 o V6 (la mayor) y si dicha suma es mayor de 35 mm. , se establece el diagnóstico. Otros criterios empleados son: (1) onda R mayor de 25 mm en V5 o V6, (2) onda S mayor de 22 mm en V1 o V2, (3) Onda R mayor de 20 mm en D1 y (4) onda R mayor de 15 mm en aVL. El denominado voltaje de Cornell propone: onda R en aVL+S de V3 mayor de 28 mm para el hombre y mayor de 20 mm para la mujer establecen el diagnóstico. Pese a su baja sensibilidad, el ECG es un estudio recomendado en todo paciente con HAS, ya que proporciona información con relación a isquemia o infarto del miocardio, arritmias y trastornos de la conducción^{15, 16,17}.

Actualmente el ecocardiograma (eco) es el método más usado para establecer el diagnóstico de HVI, porque es fácil de realizar, está ampliamente disponible, es relativamente barato, no es invasivo y tiene alta sensibilidad y especificidad así como alto valor predictivo para morbilidad y mortalidad cardiovascular. El eco bidimensional (eco B/D) y con modo M, mide las dimensiones del ventrículo izquierdo y calcula la masa del mismo. Se han desarrollado varias formulas para el cálculo de la masa del VI. Devereux y colaboradores desarrollaron una formula mediante una ecuación de regresión, que es la siguiente: masa del VI=1.04[(DDVI+PPVI+SIV)³-(DDVI)³]-13.6 dónde

DDVI= diámetro diastólico del VI

PPVI= grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo

SIV= grosor del septum interventricular

Las mediciones fueron hechas al final de la diástole. Los resultados obtenidos con esta formula fueron comparados con los obtenidos pesando directamente el ventrículo izquierdo obtenidos en estudios de necropsia mostrando muy buena correlación entre ambos procedimientos ($r=0.92$)²¹. Así mismo, la sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico de HVI fueron bastante buenas: 100% y 86% respectivamente²¹. Se recomienda indexar el resultado obtenido a la superficie corporal y se han propuesto los siguientes criterios para establecer el diagnóstico de HVI: > 134 gr/m² para hombres y > 110

g/m² para mujeres²¹. En el estudio de Framingham se recomendó indexar el resultado a la estatura en lugar de la superficie corporal. En dicho estudio se propusieron los siguientes criterios de HVI: ≥ 143 g/m para hombres y ≥ 102 g/m para mujeres¹⁶. Además del cálculo de la masa del VI el eco B/D y doppler nos permite evaluar la función sistólica y la diastólica, tal y como fue señalado en párrafos anteriores.

1.6.9 Regresión de la HVI

En clínica se valora la regresión de la HVI en forma indirecta, ya sea mediante ECG o eco. La regresión de la HVI puede lograrse al eliminar la causa o causas que la generaron. Por ejemplo, en casos de HVI por sobrecarga de presión por estenosis aortica, una vez que el paciente es sometido a cirugía correctiva con implante valvular aortico, se observa que con el tiempo disminuye ostensiblemente la HVI y eventualmente puede desaparecer²². En el caso de la HIV secundaria a HAS este hecho también es factible. Desde los años setentas se ha estudiado profusamente el tema. Hoy día no sabemos aun si la regresión es únicamente por reducción de las cifras de presión arterial o si también influye la inhibición algunos sistemas como por ejemplo del sistema adrenérgico o del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los mecanismos moleculares pudieran involucrar la disminución del calcio citosólico y una disminución en la síntesis proteica. La regresión también incluye reducción en el contenido de colágena^{23,24}.

Prácticamente todos los agentes antihipertensivos han sido estudiados con relación a su capacidad para producir regresión de la HVI, además de su efecto antihipertensivo. Se ha encontrado que todos ellos son capaces de lograrlo, a excepción de los vasodilatadores directos del músculo liso como la hidralacina y el minoxidil. En un meta análisis publicado en 1992, que incluyó 109 estudios que involucraron 2357 pacientes hipertensos, Dahlof y colaboradores encontraron que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) redujeron la HVI en $\approx 15\%$, los diuréticos en 11%, los β bloqueadores en 8% y los calcio antagonistas en 8.5%. El promedio de regresión alcanzado por todos los fármacos juntos fue

solo de 11.9%²⁵. En 1996, Schmieder y colaboradores publicaron otro meta análisis que fue más exigente en cuanto a las características que deberían de reunir los estudios individuales para poder incluirlos; solo se incluyeron aquellos estudios clínicos controlados, aleatorizados y doble ciego; unicamente 39 estudios reunieron los criterios de selección; se encontró que la disminución de la masa del VI era más intensa si la reducción de la presión arterial era mayor y la duración del tratamiento era más prolongada; la masa del VI disminuyó 13% con los IECAS, 9% con los calcio antagonistas, 7% con los diuréticos y 6% con los bloqueadores beta²⁶. Por lo anterior, parece ser que los IECAS y los Ca antagonistas son los agentes de elección para reducir la HVI relacionada con HAS.

1.6.10 IECAS en la regresión de la HVI

El sistema renina-angiotensina es uno de los sistemas encargados de la regulación la presión arterial, del volumen intra vascular y de la natriuresis. La renina es sintetizada por el riñón y secretada a la circulación, donde hidroliza al angiotensinogeno y lo convierte en angiotensina I, que a su vez, por la acción de la dipeptidil carboxipeptidasa (enzima convertidora de la angiotensina) es convertida en angiotensina II. La angiotensina II se une a dos receptores, conocidos como AT₁ y AT₂. El receptor AT₁ consiste en un complejo proteico de 7 dominios transmembrana que transmite efectos de la angiotensina II a través de la vía de la proteína G. El receptor AT₂ al parecer no se une a la vía de la proteína G y su función no se conoce bien²⁷. La angiotensina II actúa en el miocardio donde modula la contractilidad y puede producir hipertrofia cardiaca. De acuerdo a numerosos trabajos en el laboratorio, hoy sabemos que el corazón cuenta con la capacidad de sintetizar su propia angiotensina y que esta tiene acciones paracrinas, autocrinas y, probablemente intracrin²⁷.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I a angiotensina II representan hoy día un grupo muy numeroso de medicamentos. En todo el mundo se emplean unos 16.

El efecto esencial de estos fármacos sobre el sistema renina-angiotensina es bloquear la enzima dipeptidil carboxipeptidasa e inhibir la conversión de angiotensina I, relativamente inactiva en angiotensina II

activa; en forma colateral, incrementa las concentraciones de bradicinina, con la consiguiente estimulación de la síntesis de prostaglandinas; tanto la bradicinina como las prostaglandinas pueden participar en los efectos farmacológicos de este grupo de fármacos. Los IECAS disminuye la resistencia vascular sistémica y las presiones arteriales sistólica, diastólica y media, como consecuencia de causar dilatación arteriolar sistémica; también aumentan la adaptabilidad de arterias de gran calibre, lo que contribuye a disminuir la presión sistólica. Otros efectos benéficos son: disminuyen la presión capilar glomerular y previenen la progresión de microalbuminuria hacia proteinuria evidente. Los IECAS solo normalizan la presión arterial en alrededor de 50% de los pacientes con hipertensión arterial leve a moderada²⁸. Combinados con un bloqueador de los canales del calcio o con un bloqueador de los receptores α adrenérgicos o un diurético, logran controlar a alrededor del 90% de los pacientes con hipertensión leve a moderada²⁸. Además de lograr control de la hipertensión arterial, tienen un efecto benéfico sobre el remodelado cardíaco y arterial, por lo que es posible que estos fármacos reduzcan la incidencia de cardiopatía en hipertensos en mayor grado que otros fármacos antihipertensivos²⁸. Estudios en animales de experimentación (principalmente ratones) y estudios clínicos han mostrado fehacientemente que los IECAS producen regresión de la HVI, efecto que en algunos modelos experimentales parece independiente de sus efectos sobre la presión arterial²⁸. Estudios clínicos en pacientes hipertensos con HVI evaluada por medio de eco cardiografía han mostrado que los IECAS producen regresión de la HVI de manera muy clara y contundente. Los mecanismos a través de los cuales se logra la regresión son varios: control efectivo de la hipertensión arterial, con lo que se corrige la sobrecarga de presión; inhibición de la formación de angiotensina II, con reducción de cualquier efecto trófico sobre el crecimiento del músculo cardíaco; aumento de la distensibilidad aórtica y como consecuencia de ésta, mayor acción sobre la presión sistólica; al regular el grado de fibrosis y restablecer el equilibrio entre el músculo y el tejido de sostén²⁸. Tal y como fue señalado en el punto anterior, los IECAS han demostrado que son la clase de fármacos antihipertensivos que mayor grado de regresión de la HVI logra.

El captopril (Capotena ®) fue el primer fármaco IECA comercializado. Su molécula cuenta con un grupo sulfhidrilo, lo que le da ventajas en algunos aspectos a otros IECAS. Por vía oral se absorbe con rapidez y tiene una biodisponibilidad del 75%. Después de su administración, alcanza su máxima concentración plasmática en una hora aproximadamente. Su vida media es de alrededor de dos horas. La mayor parte del medicamento se elimina por el riñón, 40-50% como captopril y el resto como dímeros disulfuro de captopril y disulfuro de captopril-cisteína. La dosis varía de 50 a 150 mg diarios aunque se han recomendado hasta 200 mg diarios en caso necesario.

Los efectos adversos más frecuentes son: tos, que se presenta en 5 a 20% de los casos y que frecuentemente es motivo de suspensión del medicamento; hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda, exantema cutáneo, edema angioneurótico, disgeusia, neutropenia, glucosuria y hepatotoxicidad.

1.6.11 La función diastólica en la regresión de HVI

Si bien los resultados de estudios valorando la capacidad de diversos fármacos antihipertensivos, en especial de los IECAS para producir regresión de la HVI son homogéneos en sus resultados que avalan esta propiedad, los resultados obtenidos con relación a la mejoría de la función diastólica del ventrículo izquierdo una vez disminuida o corregida la hipertrofia no han sido uniformes. Inouye y colaboradores estudiaron 12 pacientes con hipertensión arterial con cifras de presión diastólica mayor de 95 mm Hg quienes tenían HVI y alteración de la función diastólica; a todos los pacientes se les administró propranolol, hidroclorotiazida y diltiazem a dosis crecientes hasta alcanzar presión diastólica ≤ 90 mm Hg y/o disminución de más de 10 mm Hg. Su objetivo fue valorar si había o no mejoría de la función diastólica alterada en estos pacientes con los medicamentos antihipertensivos administrados en forma alternada. Si bien la respuesta antihipertensiva fue eficaz y similar con los 3 medicamentos estudiado, no se encontró mejoría de la función diastólica alterada con ninguno de ellos²⁹. Por su parte, White y colaboradores estudiaron 9 pacientes con HAS no tratada previamente, complicada con HVI y alteración de la función diastólica de acuerdo a estudio de eco. Durante 6 meses administraron metoprolol, en dosis

promedio de 167 mg/día dividida en dos dosis. Al final de los 6 meses observaron disminución significativa de las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica, disminución de la HVI y aumento de la tasa de llenado rápido del ventrículo izquierdo³⁰, es decir, hubo mejoría de los índices de la función diastólica. Szlachcic y colaboradores estudiaron a 24 pacientes con HAS de leve a moderada con el objetivo de valorar si el tratamiento con calcio antagonistas en general y en particular con diltiazem podía reducir la HVI y mejorar la función diastólica. Los pacientes fueron divididos al azar a recibir de manera doble ciego diltiazem o placebo durante 16 semanas; al final del estudio se observó que hubo disminución significativa de las cifras de presión sistólica y diastólica, disminución de la HVI en 10% en el grupo que recibió diltiazem pero no en el grupo que recibió placebo; en cambio, los índices de llenado diastólico derivados del doppler no se modificaron ni en el grupo placebo ni en el grupo que recibió diltiazem³¹. Concluyen que el calcio antagonista diltiazem es capaz de producir regresión de la HVI relacionada con la HAS pero que no mejoran la función diastólica alterada. Shahi y colaboradores estudiaron 25 pacientes hipertensos, con presión arterial > 160/90, HVI y alteración de la función diastólica valoradas por eco-doppler; los pacientes recibieron un IECA (capotena) hasta 100 mg/día repartida en dos tomas y, si la presión arterial no había disminuido a <160/90 recibieron además un diurético (bendrofluazida 5 mg) por 9 meses; observaron que las cifras de presión arterial sistólica y diastólica disminuyeron así como la masa del VI en forma significativa pero que los índices de la función diastólica no se modificaron al final del estudio³². Trimarco y colaboradores estudiaron 15 pacientes hipertensos con HVI y alteración de la función diastólica con tertatolol, un β_1 -bloqueador y encontraron regresión de la HVI y mejoría de los índices de la función diastólica³³.

Debido a los resultados controversiales relatados anteriormente, se diseñó este estudio para evaluar el efecto de la corrección de la HVI (asociada a HAS) sobre la función diastólica alterada con un fármaco antihipertensivo del grupo de los IECAS, el captopril(capotena®) a dosis altas, (hasta 200 mg/día) y eventualmente un diurético tiazidico (clortalidona), asociación farmacológica que, como se comentó previamente, logra control de la HAS ligera-moderada en poco más del 90% de los casos.

CAPITULO 2

2.1 Justificación.

Existe una falta de consistencia en los resultados de los estudios evaluando la función diastólica después de corregir la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con HAS tratados con diversos fármacos antihipertensivos, incluyendo los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina solos o en combinación con diuréticos. La demostración de un efecto favorable del tratamiento farmacológico para corregir la HVI y mejorar la función diastólica alterada es importante debido a que un gran número de hipertensos evoluciona hacia la insuficiencia cardiaca por alteración de la función diastólica ¹⁹. Si se demuestra que el tratamiento antihipertensivo con fármacos, y concretamente con capotena® (uno de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), sola o en combinación con el diurético tiazidico clortalidona, ambos disponibles en el mercado, además de lograr control de la hipertensión arterial y de corregir la HVI mejoran la función diastólica alterada del ventrículo izquierdo, es posible esperar que los pacientes hipertensos con HVI y alteración de la función diastólica tratados con estos fármaco no evolucionen hacia la insuficiencia cardiaca, condición que tiene una mortalidad elevada a mediano plazo.

2.2 Planteamiento del problema.

En los pacientes con HAS con HVI y alteración de la función diastólica tratados con capotena® o con capotena® + clortalidona ¿ la corrección de la hipertrofia se acompaña de mejoría de la función diastólica alterada del ventrículo izquierdo?

2.3 Objetivos.

2.3.1 General.

Estudiar pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial o primaria, de ligera y moderada severidad, con hipertrofia ventricular izquierda y alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo sometidos a tratamiento con capotena® y, en caso necesario, la adición de clortalidona.

2.3.1 Específicos.

a.- Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda

b.- Mejoría de la función diastólica del ventrículo izquierdo

CAPITULO 3

3.1 Hipótesis general.

En los pacientes con HTA leve o moderada con HVI y alteración de la función diastólica, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina solos o en combinación con un diurético tiazídico generalmente logran buen control de las cifras de presión arterial así como regresión de la HVI, la cual genera por si misma y junto con otras situaciones anomalía de la función diastólica, por lo que una vez corregida la HVI se espera haya mejoría de la función diastólica alterada.

3.2 Hipótesis nula.

La HAS con HVI y alteración de la función diastólica tratada con capotena® sola o en combinación con clortalidona, corrige la hipertrofia pero la función diastólica alterada del ventrículo izquierdo permanece sin cambios.

3.3 Hipótesis alterna.

La HTA con HVI y alteración de la función diastólica tratada con capotena® sola o en combinación con clortalidona, además de corregir la hipertrofia, mejora la función diastólica alterada del ventrículo izquierdo.

CAPITULO 4

PACIENTES Y MÉTODO

4.1 Universo de trabajo.

Pacientes: Se estudiaron pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial, de grado leve a moderado con hipertrofia ventricular izquierda y alteración de la función diastólica.

Lugar: Servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico

Nacional León, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de León, Gto.

Duración del estudio: 12 meses

4.2 Tipo de estudio.

Prospectivo, longitudinal, de cohorte.

4.3 Criterios de selección.

4.3.1 Criterios de inclusión.

Generales: Pacientes de 40 a 70 años de edad, ambos sexos, sin importar el nivel socioeconómico.

Específicos: Pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial o primaria, de grado leve (PA sistólica >140 pero menor de 160 y/o TA diastólica >90 pero menor de 99 mm Hg) o moderado (TA sistólica > 160 pero menor de 180 mm Hg y/o de TA diastólica > 99 pero menor de 115 mm Hg), con hipertrofia ventricular y alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo evaluados por ecocardiograma doppler. Los criterios para determinar la presencia de HVI y los de alteración de la función diastólica fueron los recomendados por Devereux y cols²¹ y por Nishumura y cols³⁴ y se muestran en los anexos # 6 y 7 respectivamente.

4.3.2 Criterios de no-inclusión.

Hipertensión arterial secundaria.

Cardiopatía isquémica, en cualquiera de sus modalidades clínicas: Angina de pecho estable, inestable, infarto del miocárdica, isquemia miocárdica silenciosa.

Electrocardiograma de reposo con datos de isquemia, lesión o necrosis.

Electrocardiograma de esfuerzo máxima (prueba de esfuerzo) positiva para cardiopatía isquémica.

Sobrepeso igual o mayor del 20% del peso ideal.

Insuficiencia renal. Creatinina igual o mayor de 1.6 mg/dl.

Insuficiencia hepática. Alteración de cualquiera de las pruebas de función hepática con valores situados por arriba de los límites señalados como normales.

Hipersensibilidad conocida a los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Hipersensibilidad conocida a los diuréticos tiazidicos.

4.3.3 Criterios de eliminación.

Efectos indeseables no tolerados.

Presentación de hipertensión rápidamente progresiva.

Alteración de cualquiera de los exámenes de laboratorio de rutina, de acuerdo al criterio del investigador.

Accidente vascular cerebral.

Cardiopatía isquémica en cualquiera de sus manifestaciones clínicas: angina estable, inestable, infarto agudo del miocardio, isquemia del miocardio silenciosa.

Aparición de insuficiencia renal.

Aparición de insuficiencia hepática.

Aparición de hipersensibilidad a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

4.4 Tamaño de la muestra.

Se calculó sobre los siguientes datos: prevalencia de la HAS 15%; población de la ciudad de León con HAS: 210,000 personas; hipertensos con HVI: 63,000 (30%); y un tamaño del efecto esperado en el tratamiento del 50% (delta); con una beta del 10% y un alfa del 5%, resultando una cifra de 96 pacientes.

4.5 Procedimiento de muestreo.

Muestra no probabilística, consecutiva, es decir, tomada entre los enfermos elegibles que asistieron al servicio de cardiología del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional León del IMSS.

4.6 Especificación de variables.

Variable independiente: Administración de capotena® y clortalidona

Variables dependientes:

Clinicas:

Presión arterial sistólica.

Presión arterial diastólica.

Presión arterial media.

Ecocardiográficas:

Pared posterior del ventrículo izquierdo.

Séptum interventricular.

Pared posterior del ventrículo izquierdo.

Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo.

Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo.

Fracción de acortamiento.

Fracción de expulsión.

Masa ventricular izquierda (gr/m).

Eco-Doppler:

Fase isovolumétrica en diástole.

Velocidad máxima de la fase de llenado ventricular rápido (onda E).

Tiempo de aceleración de la onda E.

Tiempo de desaceleración de la onda E.

Velocidad máxima de la fase de llenado ventricular por contracción auricular (onda A).

Relación onda E/onda A.

Variables generales: Edad, peso, talla, sexo, glicemia, urea, creatinina, potasio

4.7 Definición de las variables.

Clinicas.

Presión arterial sistólica: Cifras observadas en el esfigmomanómetro de mercurio en donde se escuche el primero de los ruidos de Korotkoff.

Presión arterial diastólica: Cifras observadas en el esfigmomanómetro de mercurio en donde se escuche el quinto de los ruidos de Korotkoff.

Presión arterial media: La obtenida sumando la presión diastólica+ un tercio de la presión diferencial.

Ecocardiográficas.

Pared posterior del ventrículo izquierdo: Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo, expresado en mm y medido al final de la diástole.

Séptum interventricular: Grosor del séptum interventricular, expresado en mm y medido al final de la diástole.

Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo: Diámetro del ventrículo izquierdo, expresado en mm y medido al final de la diástole.

Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo: Diámetro del ventrículo izquierdo, expresado en mm y medido al final de la sístole.

Fracción de acortamiento: Porcentaje de acortamiento circunferencial, durante la sístole ventricular.

Fracción de expulsión: Porcentaje de sangre expulsada en cada latido cardíaco, con relación al volumen diastólico final del ventrículo izquierdo.

Masa ventricular izquierda: Masa cardiaca ventricular izquierda, expresada en gramos .

Masa ventricular izquierda / superficie corporal: Valor de la masa ventricular izquierda indexada a la superficie corporal y expresada en gr/m^2 .

Eco-Doppler.

Fase isovolumétrica en diástole: Periodo que abarca desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral, expresada en milisegundos.

Velocidad máxima de la fase de llenado ventricular rápido: Máxima velocidad de la onda de llenado rápido u onda E, expresada en m/seg.

Tiempo de aceleración: Tiempo de inscripción de la mitad ascendente de la onda E, expresada en milisegundos.

Tiempo de desaceleración: Tiempo de inscripción de la mitad descendente de la onda E, expresada en milisegundos.

Velocidad máxima de la fase de llenado ventricular por contracción auricular: Máxima velocidad registrada por la onda generada por la contracción auricular u onda A, expresada en m/seg.

Relación onda E/onda A: Razón de la onda E sobre la onda A.

Las variables ecocardiográficas y del eco-doppler serán obtenidas con la realización de eco modo M, B/D y doppler pulsado, este ultimo a través de la obtención de las curvas de flujo transmitral.

Variables generales.

Edad: Años cumplidos al inicio al enrolarse en el estudio.

Peso: Peso en kilogramos obtenidos en la bascula, al enrolarse en el estudio y luego en cada visita.

Talla: Estatura obtenida al enrolarse en el estudio, expresada en centímetros.

Sexo: Género masculino o femenino.

Glicemia: Determinación de glucosa reportada por el laboratorio, expresada en miligramos por ciento.

Urea: Determinación de urea reportada por el laboratorio, expresada en miligramos por ciento.

Creatinina: Determinación de creatinina reportada por el laboratorio, expresada en miligramos por ciento.

Potasio: Determinación de potasio reportada por el laboratorio, expresada en mili equivalentes por litro.

Dosis de capotena®: Dosis diaria de capotena® que se le indica tomar a cada paciente en sus consultas médicas.

Dosis de clortalidona: Dosis diaria de clortalidona que se le indica tomar a los pacientes en sus consultas médicas.

4.8 Escala de medición de las variables.

Variables independientes: Nominal.

Variables dependientes: Clínicas numérica.

Ecocardiográficas = numérica

Eco Doppler= numérica

Variables generales: Edad, peso, talla, glicemia, urea, creatinina, potasio= numérica.

Sexo= nominal

4.9 Tratamiento estadístico.

Estadística descriptiva.

Estadística inferencial. Los parámetros medidos para determinar la HVI y la función diastólica fueron analizados con ANOVA de una sola vía. Se hicieron pruebas de significación con la prueba de Scheffe para comparaciones múltiples. Se aceptó $p \leq 0.05$

4.10 Procedimiento.

4.10.1 Invitación a participar en el estudio.

Con el fin de reunir el número de pacientes marcado por el tamaño de la muestra, se dio a conocer el protocolo a los médicos de las unidades de medicina familiar número 51, 47 y 53, así como a los del HGZ número 21 de la ciudad de León, Gto., en sesión general de cada una de esas unidades médicas y se les pidió que enviaran a los pacientes hipertensos de reciente detección o no controlados adecuadamente, candidatos a ingresar al protocolo de estudio.

4.10.2 Captación y selección de pacientes.

Los pacientes candidatos a ingresar al estudio fueron atendidos los días martes, miércoles y jueves de 9:00 a 11:30 hrs. en el servicio de cardiología del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional León, por el Dr. Raúl Teniente Valente, quién les informó ampliamente sobre el estudio y los invitó a participar, previa anuencia y firma del consentimiento, si es que reunían los criterios de selección. De cada uno de los pacientes se elaboró una historia clínica breve, diseñada expresamente para el estudio (anexo # 1). Una vez elaborada la historia clínica y si en principio eran candidatos a participar, se les indicó suspender toda medicación antihipertensiva por dos semanas y regresar a consulta con los resultados de los estudios de laboratorio y gabinete solicitados para confirmar sus condiciones de participar en el estudio.

La medición de la presión arterial para elaborar la historia clínica y para todo el estudio se hizo de la siguiente forma:

- 1.- La medición se hizo con el método auscultatorio.
2. - El paciente estuvo cómodamente sentado, con los brazos apoyados a nivel de su corazón. Sin haber fumado ni tomado café en los 30 minutos previos a la toma de la presión arterial.
3. - La medición se hizo después de 5 minutos de reposo.
4. - Se usó un brazalete de 12.5 centímetros de ancho y 48 centímetros de largo.

5. - La medición se hizo con una esfigmomanómetro de mercurio, marca adex, que se calibró cada dos meses.
6. - Se determinó la presión sistólica por el método palpatorio: Se infló el manguito hasta que la presión en el brazalete hizo desaparecer el pulso de la arteria radial; en ese punto se fijó la presión sistólica por este método.
7. - Se midió la presión por el método auscultatorio de la siguiente manera: Se infló el manguito hasta que la presión en el brazalete se situó 30-35 mm Hg por arriba de la presión sistólica determinada por el método palpatorio, luego se inició el desinflado lentamente, a razón de 2 mm Hg por segundo. La presión sistólica fue la que correspondió con la aparición de los primeros ruidos, primera fase de los ruidos de Korotkoff; se continuó el desinflado a la velocidad ya mencionada y la presión diastólica fué la que correspondió a la desaparición de los ruidos o V fase de los ruidos de Korotkoff.
8. - Se hicieron 3 mediciones separadas por cuando menos dos minutos entre ellas y su promedio fue el resultado final del reporte.
9. - Las mediciones las hizo un sólo observador (RTV).
10. - La presión arterial media se determinó con la siguiente formula:

$$PAM = \frac{PS - PD}{3}$$

PAM= presión arterial media; PS= presión arterial sistólica; PD=presión arterial diastólica

4.10.3 Metodología para la cuantificación del peso corporal.

Se midió en cada consulta, con ropa habitual y zapatos; en bascula marca BAME, con capacidad de 140 Kg, la cual fue calibrada cada dos meses. Los valores tomados como normales son los que aparecen en el anexo # 5

4.10.4 Metodología para la cuantificación de la talla.

Se midió solo en la primera consulta; se determinó sin zapatos y en el altímetro de la báscula marca BAME. Con el peso y la talla se obtuvo la superficie corporal, de acuerdo al nomograma que aparece en el anexo # 6

4.10.5 Metodología para la realización del ECG de reposo.

Se hizo solo en la fase de reclutamiento, con el paciente acostado. Se usó electrocardiógrafo de 3 canales marca Marquette y Montara instruments; se registraron las 12 derivaciones electrocardiográficas convencionales: DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6.

4.10.6 Metodología para la realización del ECG de esfuerzo.

Se hizo solo en la fase de reclutamiento, con el paciente en ayuno y con un mínimo de una semana sin tomar medicamentos; se usó equipo marca Fukuda Denshi Brentwood modelo cardimax FX-406, con registro electrocardiográfico de las 12 derivaciones. Se usó el protocolo de Bruce (anexo # 7) y fue suspendida por alcanzar frecuencia cardíaca máxima de acuerdo a la edad y sexo de cada paciente en particular así como en caso de angina, disnea desusual o cambios ECG compatibles con isquemia miocárdica: Infradesnivel del segmento ST recto o descendente de cuanto menos 1 mm en dos o más derivaciones relacionadas que persistieran cuando menor durante dos minutos.

4.10.7 Metodología para la realización del ecocardiograma modo M y bidimensional.

Se hizo en la fase de reclutamiento únicamente; con el paciente acostado, en decúbito lateral izquierdo. El estudio se hizo en un equipo de ultrasonido marca Toshiba modelo SSA-270, con transductor transtorácico de 3.5 mega hertz con el transductor colocado en el 4º. O 5º espacio intercostal izquierdo. Las mediciones se hicieron preferentemente en una vista de eje largo..

Se hicieron las mediciones señaladas en el anexo # 8, donde aparecen sus valores normales.

El cálculo de la masa del ventrículo izquierdo se hizo con la fórmula propuesta por Devereux y cols²¹ :

$$\text{Masa del VI (gr)} = 1.04(\text{PPVI} + \text{SIV} + \text{DDVI})^3 - (\text{DDVI})^3 - 13.6$$

El resultado obtenido fue indexado a la superficie corporal de cada paciente en particular y se expresó como gr/m² de superficie corporal, cuyos límites de normalidad por género aparecen en la tabla # 8

El estudio fue efectuado por la Dra. Leticia Rodríguez, con la supervisión del Dr. Raúl Teniente Valente.

4.10.8 Metodología para la realización del ecocardiograma doppler pulsado.

Se hizo al inicio del estudio y posteriormente cada 3 meses; se usó el mismo equipo y la misma metodología mencionada para el ecocardiograma modo M y B/D, así como las mismas mediciones pero además se efectuaron mediciones de flujo sanguíneo a través de la válvula mitral, con doppler pulsado, con el volumen muestra colocado inmediatamente por debajo del anillo mitral, a nivel de la punta de las valvas de la válvula mitral, con la alineación del rayo de ultrasonido paralelo al flujo mitral. Se midieron: El tiempo de relajación isovolumétrica o TRIVI, la velocidad máxima de la onda de llenado rápido u onda E, la velocidad máxima de la onda de la contracción auricular y se calculó la razón onda E/onda A, de acuerdo al esquema que aparece en el anexo # 10 y cuyos valores normales aparecen en el anexo # 9. El estudio fue efectuado por el Dr. Antonio Olvera López y por el Dr. Carlos Vázquez Aguirre, ambos médicos cardiólogos expertos en la realización de dichos estudios.

4.11 Seguimiento.

La meta a alcanzar para considerar control de las cifras de presión arterial fue: TA por debajo de 140/90 mm Hg o < 20 mm Hg con relación al valor basal.

4.12 Vigilancia médica mensual y ajuste del tratamiento farmacológico.

Si el paciente reunió los criterios de selección y dió su anuencia por escrito para participaren el protocolo de estudio:

1. - Se inició tratamiento farmacológico con capotena® 25 mg cada 12 hrs (50 mg/día).
2. - Si alcanzó la meta de la presión arterial, continuó con esta dosis; en caso contrario, se incrementó a 50 mg cada 12 hrs. (100 mg/día).
3. - Si alcanzó la meta de la presión arterial, continuó con esta dosis; si no, se incrementó a 75 mg cada 12 hrs. (150 mg/día).
4. - Si alcanzó la meta de la presión arterial, continuó con esta dosis; si no, se incrementó a 100 mg cada 12 hrs (200 mg/día).
5. - Si alcanzó la meta de la presión arterial, continuó con esta dosis; si no, se agregó 12.5 o 25 mg de clorftalidona, de acuerdo a criterio médico.
6. - Si alcanzó la meta de la presión arterial, continuó con estas dosis; si no, el paciente salió del estudio.

El anterior fue el esquema general de manejo de los medicamentos; sin embargo, de acuerdo a criterio médico, el empleo de dosis altas de capotena® y la adición de clortalidona podrían hacerse desde la segunda y tercera consulta. Se llevó una hoja de recolección de datos para cada paciente durante todo el estudio (anexo # 3).

4.13 Ruta crítica de atención a los pacientes.

0. – Preconsulta (Fase de reclutamiento): Elaboración de historia clínica; inicia fase de lavado con duración dos semanas. Se efectuaron exámenes de laboratorio, tele de tórax, ECG de reposo y de esfuerzo, ecocardiograma modo M y B/D. A los pacientes con HVI se complementó la evaluación con estudio de ecocardiograma doppler color.

1. - Primera consulta: Si el o la paciente reunía los criterios de selección se le invitaba a firmar el consentimiento informado para participar y, en caso afirmativo, ingresó al estudio y se inició tratamiento

farmacológico. Se revisó a los pacientes cada mes, para tomar la presión arterial y ajustar el tratamiento farmacológico. Los meses 3,6,9 y 12 se hizo Eco M,B/D y doppler. En caso de no reunir los criterios de selección, causaron alta. (primera evaluación)

2. - Segunda consulta: Toma de la presión arterial y ajuste de tratamiento farmacológico.

3. - Tercera consulta: Toma de la presión arterial y ajuste de tratamiento farmacológico +eco doppler+laboratorio (segunda evaluación)

4. - Cuarta consulta: Toma de la presión arterial y ajuste de tratamiento farmacológico

5. - Quinta consulta: Toma de la presión arterial y ajuste de tratamiento farmacológico.

6. - Sexta consulta: Toma de la presión arterial y revisión clínica eco doppler+laboratorio (tercera evaluación)

7. - Séptima consulta: Toma de la presión arterial, revisión clínica.

8 - Octavo consulta: Toma de la presión arterial y revisión clínica.

9. - Novena consulta: Toma de la presión arterial y revisión clínica eco doppler+ laboratorio (cuarta evaluación)

10. -Décima consulta: Toma de la presión arterial, revisión clínica.

11.- Undécima consulta: Toma de la presión arterial, revisión clínica.

12.- Duodécima consulta: Toma de la presión arterial, revisión clínica eco doppler + laboratorio (quinta y última consulta). En el anexo # 3 aparece la hoja de recolección de datos correspondiente a las consultas previamente señaladas.

4.14 Recursos

4.14.1 Humanos:

Dra. Leticia Rodríguez Mariscal. Cardióloga del HE CMN León. IMSS

Dr. Antonio Olvera López. Cardiólogo del HE CMN León. IMSS

Dr. Carlos Vázquez Aguirre. Cardiólogo del HE CMN León. IMSS

Dr. Raúl Teniente Valente. Cardiólogo y Médico Internista del HE CMN León. IMSS

4.14.2. Equipo:

Ultrasonido con doppler a color marca Toshiba modelo Sonolayer SSA 270A, con transductor de 3.5 mhz.

Electrocardiógrafo de 3 canales.

Equipo de prueba de esfuerzo marca Bradwood.

Esfigmomanómetro de mercurio marca adex

Estetoscopio marca adex

Bascula con altímetro marca BAME

Computadora lap top, equipada con programas excel y con programa estadístico NCSS

4.15 Financiamiento

La capotena® fue adquirida por el Instituto Mexicano del Seguro Social directamente al fabricante laboratorio Bristol-Mayers-Squibb sucursal México.

La clortalidona fue la que surte la farmacia del Hospital de Especialidades del IMSS

Los estudios de laboratorio y rayos X serán efectuaron en el laboratorio de análisis clínicos y en el departamento de Rayos X del Hospital de Especialidades del CMN León IMSS.

CAPITULO 5

RESULTADOS

5.1 Características del grupo evaluado en la preconsulta o consulta de reclutamiento

Se evaluaron 342 pacientes hipertensos, 231 mujeres (67.5%) y 111 hombres (32.5%). El promedio y la desviación estándar de la edad del grupo fue de 54.3 ± 11.2 años, el del peso de 75 ± 13.6 Kg, el de la estatura de 157 ± 12.1 cms., y el de las cifras de presión arterial de 157/94.4/115.3 para la sistólica, diastólica y media respectivamente. De este grupo de 342 pacientes 110 tenían además HVI.

De estos 110 pacientes hipertensos con HVI, no se incluyeron a 12 por las siguientes razones: 7 no tenían disfunción diastólica, una paciente presentó accidente cerebrovascular al día siguiente de efectuada la preconsulta, un paciente no regresó, un paciente fue reportado con mala ventana ecocardiográfica, un paciente tuvo sobrepeso de más del 20% de su peso ideal y finalmente un paciente tenía más de 70 años de edad, limitaciones detectadas en la preconsulta.

Por lo tanto, quedaron 98 pacientes, quienes reunieron los criterios de selección y fueron la población estudiada.

5.2 Características de la población estudiada y resultados de la primera evaluación.

De los 98 pacientes que iniciaron el estudio, 63 fueron mujeres (64.2%) y 35 hombres (35.8%). El promedio y la desviación estándar de la edad fueron de 53.9 ± 8.38 años, (rango 34-70). La distribución de las edades de acuerdo a decenios fue la siguiente:

De los 30 a los 39 años = 6 pacientes (6.12%).

De los 40 a los 49 años = 28 pacientes (28.57%).

De los 50 a los 59 años = 40 pacientes (40.82%).

De los 60 a los 70 años = 24 pacientes (24.49%).

El valor promedio y la desviación estándar de las otras variables evaluadas fue el siguiente:

Peso corporal = 74.8 ± 10.2 , Kg

Talla o estatura corporal= 157 cms±18 cms.

Superficie corporal= 1.69±0.16 m².

Presión sistólica= 165±13 mm Hg

Presión diastólica= 99.6±8.69 mm Hg

Presión arterial media= 121±10.45 mm Hg

Grosor de la pared posterior del VI= 12.2±1.4 mm

Grosor del septum interventricular= 12.8±1.5 mm

Diámetro del VI en diástole= 46.2±5.17 mm

Diámetro del VI en sístole= 26±4.7 mm

Fracción de acortamiento del VI = 43±6.2 %

Fracción de expulsión del VI = 79±7.5 %

Masa del VI = 263.9±66.5 gr

Masa del VI/m² de SC = 155.4±32.9 gr/m²

Tiempo de relajación isovolumétrica del VI = 105±18 cm/seg

Tiempo de la fase de aceleración de la onda E = 67.18±14 ms.

Tiempo de la fase de desaceleración de la onda E = 143±57 ms.

Velocidad máxima de la onda E = 0.75±0.25 m/seg.

Velocidad máxima de la onda A= 0.91±0.3 m/seg.

Relación onda E/onda A = 0.82±0.11

De acuerdo a la severidad de la HAS, encontramos la siguiente distribución:

Severidad de la hipertensión	Número pacientes	%
Ligera (<160/<99)	36	36.7
Moderada (160-<180/99-<115)	62	63.3

El promedio de la dosis de capotena® con que iniciamos el tratamiento fue 82.9±38.9 mg/día.

Distribución de la masa del VI (gr/m²) SC por género

Cuando dividimos al grupo por género y luego según la severidad de la HVI con intervalos arbitrarios de 20 gr/m² de SC obtuvimos los siguientes datos:

Género femenino	Género masculino
110 - < 130 = 20 pacientes	134 - < 154 = 14 pacientes
130 - < 150 = 17 pacientes	154 - < 174 = 7 pacientes
150 - < 170 = 14 pacientes	174 - < 194 = 6 pacientes
170 - < 190 = 8 pacientes	194 - < 214 = 4 pacientes
≥ 190 = 4 pacientes	≥ 214 = 4 pacientes

Alteración de la función diastólica

Los resultados de las variables que valoran la función diastólica fueron los siguientes:

	Valores del grupo	Valores normales
Tiempo de relajación isovolumétrica (mseg)	105±18	73±12
Velocidad de la onda de llenado ventricular rápido u onda E (m/seg)	0.75±0.25	0.86±0.16
Velocidad de la onda de la contracción auricular u onda A (m/seg)	0.91±0.3	0.56±0.13
Relación onda E/onda A	0.82±0.11	≥1

Además, la gran mayoría tenía valores anormales del tiempo de aceleración y del tiempo de desaceleración del llenado ventricular rápido u onda E. Dado lo anterior se estableció el diagnóstico de alteración de la función diastólica del VI de tipo I.

Por lo tanto, podemos decir que este grupo de estudio estuvo conformado principalmente por pacientes con HAS moderada y con HVI de moderada a importante y todos con alteración de la función diastólica de tipo I.

5.3 Resultados de la segunda evaluación.

En la segunda evaluación se perdieron 16 pacientes por las siguientes razones: 12 abandonaron el estudio. 3 por tos persistente que obligó a excluirlos. Uno por elevación importante de la glicemia (determinación normal en la evaluación inicial), estableciéndose el diagnóstico de diabetes mellitus. Quedaron pues 82 pacientes para esta evaluación. Se obtuvo el siguiente valor promedio y su desviación estándar de las variables evaluadas:

Peso = 74.5 ± 9.76 Kg, hubo una disminución promedio de 300 gr, en relación con la primera evaluación, la cual no fue de significancia estadística.

Presión sistólica = 149 ± 18.8 mm Hg, 16 mm Hg menor que en la primera evaluación.

Presión diastólica = 90.9 ± 9.91 mm Hg, 8.7 mm Hg menor que en la primera evaluación.

Presión media = 110.3 ± 11.71 mm Hg, 10.7 mm Hg menor que en la primera evaluación.

Pared posterior del ventrículo izquierdo = 11.6 ± 1.54 mm, 0.6 mm menor que en la primera evaluación.

Séptum interventricular = 12.3 ± 1.82 mm Hg, 0.5 mm menor que en la primera evaluación.

Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo = 44.4 ± 5.36 mm, 1.8 mm menor que en la primera evaluación.

Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo = 25.5 ± 4.32 mm, 0.5 mm menor que en la primera evaluación.

Fracción de acortamiento circunferencial = 42 ± 6.4 , 0.7 menor que la primera evaluación.

Fracción de expulsión = $80 \pm 6.9\%$, 1% mayor que en la primera evaluación.

Masa ventricular izquierda = 230.9 ± 64.82 gr, 32.1 gr menor que en la primera evaluación.

Masa ventricular izquierda/metros² de superficie corporal = 135.9 ± 34.31 gr/m², 19.5 gr/m² de superficie corporal menor que en la primera evaluación.

Tiempo de relajación isovolumétrica = 98 ± 17.8 , 7 menor que en la evaluación inicial.

Fase de aceleración = 64.5 ± 11.47 , 2.7 menor que en la evaluación inicial.

Fase de desaceleración = 135.8 ± 36.55 , 7.2 menor que en la evaluación inicial.

Onda E=0.76±0.2, 0.01 menor que en la evaluación inicial.

Onda A=0.82±0.13, 0.09 mayor que en la primera evaluación.

Relación onda E/onda A= 0.92±0.24, 0.1 mayor que en la primera evaluación.

Dosis de captopril= 123.48±52.01 mg/día, 40.5 mg mayor que en la primera evaluación.

A seis pacientes se les agregó clortalidona, cuyas dosis promedio fueron:

Dosis de clortalidona= 16.66±6.45 mg/día.

5.4 Resultados de la tercera evaluación.

En la tercera evaluación se perdieron otros 4 pacientes por las siguientes razones: Dos por abandono y dos por tos persistente. Por lo tanto, quedaron 78 pacientes. El valor promedio y su desviación estándar de las variables estudiadas fue el siguiente:

Peso=74.2±9.77 Kgs., 300 gr menor que en la segunda evaluación.

Presión arterial sistólica= 144.3±17.62 mm Hg, 4.7 mm Hg menor que en la segunda evaluación.

Presión arterial diastólica= 88.3±8.4 mm Hg, 2.6 mm Hg menor que en la segunda evaluación.

Presión arterial media=107±10.5 mm Hg, 3.3 mm Hg menor que en la segunda evaluación.

Pared posterior del ventrículo izquierdo=11.4±1.3 mm., 0.2 mm menor que en la segunda evaluación.

Séptum interventricular= 11.9±1.67 mm, 0.4 mm menor que en la segunda evaluación.

Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo= 44±4.86 mm., 0.4 mm menor que en la segunda evaluación.

Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo= 25.2±4.39 mm., 0.3 mm menor que en la segunda evaluación.

Fracción de acortamiento circunferencial=42.9±6.06, 0.9 mayor que en la segunda evaluación.

Fracción de expulsión= 80.4±6.47%, 0.9% mayor que en la segunda evaluación.

Masa del ventrículo izquierdo=217±50.14gr, 13.9 gr menos que en la segunda evaluación.

Masa del ventrículo izquierdo/metros² superficie corporal= 128.3±26.37 gr/m², 7.6 gr/m² de superficie corporal menor que en la segunda evaluación.

Fase de relajación isovolumétrica= 95±16.1, 3 menor que en la segunda evaluación.

Fase de aceleración= 61.9 ± 12.1 , 2.6 menor que en la segunda evaluación.

Fase de desaceleración= 129.3 ± 38.49 , 6.5 menor que en la segunda evaluación

Onda E= 0.7 ± 0.19 , 0.06 menor que en la segunda evaluación.

Onda A= 0.8 ± 0.16 , 0.02 menor que en la segunda evaluación.

Relación onda E/onda A= 1 ± 0.24 , 0.08 mayor que en la segunda evaluación.

Dosis de captopril= 148 ± 50.6 , 25 mg mayor que en la segunda evaluación.

A 20 pacientes se les indicó clortalidona, a dosis de 12.5 a 25 mg/día.

Dosis de clortalidona=25 mg/día

5.5 Resultados de la cuarta evaluación.

Para la cuarta evaluación se perdieron otros 4 pacientes por abandono por lo que quedaron 74 pacientes. El valor promedio y la desviación estándar de las variables fue el siguiente:

Peso, 74.1 ± 9.54 Kgs., 200 gr menor con relación a la tercera evaluación.

Presión arterial sistólica= 143 ± 17 mm Hg., 1.3 mm Hg menor que en la tercera evaluación.

Presión arterial diastólica= 88.7 ± 8.82 mm Hg., 0.3 mm Hg mayor que en la tercera evaluación.

Presión arterial media= 107.1 ± 15.68 mm Hg., 0.1 mm Hg mayor que en la tercera evaluación.

Pared posterior del ventrículo izquierdo= 11.1 ± 1.36 mm, 0.3 mm menor que en la tercera evaluación.

Séptum interventricular= 11.6 ± 1.56 mm, 0.3 mm menor que en la tercera evaluación.

Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo= 43.7 ± 4.41 mm., 0.3 mm menor que en la tercera evaluación.

Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo= 24.7 ± 4.38 mm., 0.5 mm menor que en la tercera evaluación.

Fracción de acortamiento circunferencial= 43.3 ± 6.47 , 0.4 mayor que en la tercera evaluación.

Fracción de expulsión= $79.8 \pm 7.03\%$, 0.6% menor que en la tercera evaluación.

Masa del ventrículo izquierdo= 210.8 ± 52.35 gr, 6.2 gr menor que en la tercera evaluación.

Masa del ventrículo izquierdo/m² de superficie corporal= 124.4 ± 26.56 gr/m², 3.9 gr/m² menor que en la tercera evaluación.

Tiempo de relajación isovolumétrica= 100.1 ± 19.95 , 5.1 mayor que en la tercera evaluación.

Tiempo de aceleración= 62.3 ± 11.5 , 0.4 mayor que en la tercera evaluación.

Tiempo de desaceleración= 123.4 ± 24.39 , 5.9 menor que en la tercera evaluación.

Onda E= 0.7 ± 0.2 , sin cambios en relación con la tercera evaluación.

Onda A= 0.7 ± 0.15 , 0.1 menor que en la tercera evaluación.

Razón onda E/onda A= 0.9 ± 0.23 , 0.1 menor que en la tercera evaluación

Dosis de captopril= 159.46 ± 50.29 mg/día, 11.38 gr mayor que en la tercera evaluación.

A 34 paciente se les agregó clortalidona, a dosis de 12.5 a 25 mg/día.

Dosis de clortalidona=23.16

5.6 Resultados de la quinta y última evaluación

Para la quinta y última evaluación participaron los mismos 74 pacientes de la evaluación 4. El promedio y la desviación estándar de las variables fue el siguiente:

Peso= 74.7 ± 9.56 Kg, 600 gr más que en la cuarta evaluación.

Presión arterial sistólica= 137.3 ± 12.9 mm Hg, 5.7 mm Hg menor que en la cuarta evaluación.

Presión arterial diastólica= 86.7 ± 6.37 mm Hg, 2 mm Hg menor que en la cuarta evaluación.

Presión arterial media= 103.7 ± 7.45 mm Hg, 3.4 mm Hg menor que en la cuarta evaluación.

Pared posterior del ventrículo izquierdo= 10.9 ± 1.36 mm, 0.2 mm menor que en la cuarta evaluación.

Séptum interventricular= 11.4 ± 1.46 mm, 0.2 mm menor que en la cuarta evaluación.

Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo= 43.9 ± 4.5 mm, 0.2 mm mayor que en la cuarta evaluación.

Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo= 26.6 ± 4.03 mm, 1.9 mm mayor que en la cuarta evaluación.

Fracción de acortamiento circunferencial= 42.6 ± 6.82 , 0.7 menor que en la cuarta evaluación.

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo= 77.1 ± 8.39 , 2.7% menor que en la cuarta evaluación.

Masa ventricular izquierda= 207.3 ± 57.92 gr, 3.5 gr menor que en la cuarta evaluación.

Masa ventricular izquierda/metros² superficie corporal=121.7±29.14 gr/m² , 2.7 gr/m² menor que en la cuarta evaluación.

Relajación isovolumétrica= 104.1±23.76, 4.0 mayor que en la cuarta evaluación.

Tiempo de aceleración= 66±11.3, 3.7 mayor que en la cuarta evaluación.

Tiempo de desaceleración= 129.9±37.99, 6.5 mayor que en la cuarta evaluación.

Onda E= 0.67±0.19, 0.03 menor que en la cuarta evaluación.

Onda A= 0.67±0.16, 0.03 menor que en la cuarta evaluación.

Razón onda E/onda A= 1.0±0.28, 0.1 mayor que en la cuarta evaluación,

Dosis de captopril por día: 167±46.58 mg, 8.1 gr mayor que en la cuarta consulta.

34 pacientes terminaron con clortalidona, a dosis de 12.5 a 25 mg/día

Dosis de clortalidona=23.16

34 de los 74 pacientes (45.9%) que terminaron el estudio requirieron además de la capotena® la administración de clortalidona. En 26 de los 74 pacientes (35.1%) no se logró disminuir la PAS por debajo de 140 mm Hg y en 5 pacientes (6.7%) no se logró disminuir la PAD a menos de 90 mm Hg pero si se logró disminuir cuando menos 20 mm Hg las cifras de PA sistólica y/o diastólica iniciales

En el anexo # 11 aparece un resumen de los resultados de las 5 evaluaciones y en el anexo # 12 aparece una tabla con la comparación del valor de las variables de la evaluación uno con el valor de las mismas de la evaluación cinco, su variación, porcentaje de variación y su significancia estadística.

CAPITULO 6

Discusión:

El análisis del resultado de este estudio tipo cohorte, es decir, un estudio donde se toma una población que comparte características comunes, lo haremos sobre tres aspectos: el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la presión arterial, el efecto sobre la regresión de la HVI y, finalmente sobre el comportamiento de los índices de la función diastólica.

6.1 Efectos sobre la presión arterial.

Como se observa en la información anterior, la presión arterial sistólica disminuyó de 165 mm Hg inicial a 137.3 mm Hg final, con una variación de -27.7 mm Hg, equivalentes al 16.7%. La presión arterial diastólica disminuyó de 99.6 mm Hg inicial a 86.7 mm Hg final, con una variación de -12.9 mm Hg, equivalente al 12.96%. Por su parte, la presión arterial media inicial disminuyó de 121.3 a 103.7 mm Hg, con una variación de -17.6 , equivalente al 14.5%. Los cambios de la presión sistólica, diastólica y media inicial y final tuvieron una significancia estadística, con $p < 0.05$. Como se anota en los resultados, casi el 46% de los pacientes que terminaron el estudio requirieron además de la capotena® la administración de clortalidona, lo cual es congruente con el hecho de que la mayor parte de los pacientes estudiados tenían HAS moderada y, como ha sido señalado²⁸, la combinación de ambos tipos de fármacos es necesaria y logra controlar más del 90% de los hipertensos ligeros y moderados. Sin embargo en 26 de los 74 pacientes (35.1%) no se logró disminuir la PAS por debajo de 140 mm Hg y en 5 pacientes (6.7%) no se logró disminuir la PAD a menos de 90 mm Hg pero si se logró disminuir cuando menos 20 mm Hg las cifras de PA iniciales. En un estudio semejante Shahi y cols³², lograron reducción del promedio de la PAS de 167 a 148, con una variación de -19 mm Hg, equivalente a 11.3% y reducción del promedio de la PAD de 101 a 90 mm Hg, con una variación de -11 mm Hg, equivalente a 10.9% con captopril a dosis promedio de 93 mg/día y con la adición de 5 mg de bendrofluzide en 18 de sus 25 pacientes estudiados durante 9 meses. De acuerdo a los datos anteriores, la reducción observada tanto para la PAS como para la PAD en nuestro grupo fue ligeramente mayor que la reportada en el estudio señalado de Shahi. Esta

reducción mayor en las cifras de presión arterial en nuestro grupo pudiera ser explicada por el hecho de que nosotros empleamos dosis mayores de captopril (capotena ®), 167 mg/día y probablemente esta dosis relativamente alta, también explica el porque nosotros solo requerimos de la adición de diurético en poco menos de la mitad de la población del estudio, mientras que en el estudio de Shahi el 72% lo requirió.

6.2 Mediciones ecocardiográficas y reducción de la masa del VI

La pared posterior del ventrículo izquierdo disminuyó de 12.22 mm inicial a 10.9 mm al final, con una variación de - 1.3 mm, equivalente a 10.6%. En el estudio referido de Shahi, no se encontró cambio significativo en el grosor de la pared posterior del VI al final de su estudio. En cambio Schmieder y cols²⁶, encuentran en su meta-análisis que incluyó 39 estudios con un total de 1205 pacientes, que en los grupos tratados con IECAS durante un promedio de 26 semanas, la pared posterior del VI disminuyó 10%, cifra muy parecida a la de nuestro estudio. El SIV disminuyó de 12.8 mm inicial a 11.4 mm al final, con una variación de -1.4, equivalente al 10.9%. Mientras que Shahi reporta una disminución significativa en el grosor del SIV, Shmieder reporta disminución del 9%, cifra similar a la nuestra. En nuestro estudio el DDVI disminuyó de 46.2 inicial a 43.9 al final, con una variación de -2.3 mm, equivalente a 4.9% mientras que Shahi no encontró cambios en esta variable. El DSVI en nuestro estudio no se modificó en forma significativa, igual que lo reportado en otros estudios^{26,29,30,31}.

Con relación a la masa del VI, comparando nuestro estudio con otros, encontramos las siguientes diferencias: Mientras que el promedio de la masa del VI (m^2/SC) en el estudio de Schmieder fue de 143 en los grupos tratados con IECAS, en el estudio de Shahi fue de 124, en el estudio de White³⁰ fue de 135, en el estudio de Szlachcic³¹ de 125, y en el estudio de Zakyntinos³⁵ fue de 129, en nuestro estudio fue de 155, cifra que habla de que nuestro grupo de estudio tenía mayor grado de HVI que la que tenían los otros grupos de los estudio mencionados.

La reducción de la masa del VI en pacientes hipertensos con HVI ha sido demostrada con todas las clases de fármacos antihipertensivos, excepto con los vasodilatadores directos como la hidralacina y el

minoxidil. Sin embargo, en dos grandes meta-análisis^{25,26} se encontró que los IECAS son los que producen el mayor grado de reducción de la masa del VI. Información derivada de estudios en animales de laboratorio, sugiere que los IECAS reducen la masa del VI a través de dos mecanismos: Por disminución de las cifras de presión arterial (corrigiendo la carga aumentada) y a través del bloqueo de la síntesis de la angiotensina II, cuyo papel como promotor del crecimiento de los cardiomiocitos y de la colágena es ampliamente conocido. El grado de reducción de la masa del VI con los IECAS es de $\approx 15\%$. En nuestro estudio, observamos reducción del 21%. La razón de este mayor grado de reducción de la masa del VI en comparación con la cifra señalada pudiera ser explicada por las relativamente altas dosis de captopril que manejamos, probablemente por la adición del diurético, y por el tiempo de tratamiento, el cual fue mayor que el reportado en la mayoría de los estudios mencionados anteriormente. Una cifra de reducción de la masa del VI similar a la observada en nuestro estudio fue reportada por Shahi y cols., quienes al prolongar su estudio por otros 9 meses adicionales a los primeros 9 meses planeados en 10 de sus 25 pacientes, reportan reducción de la masa del VI de 125 a 97 gr/ m² SC, lo que equivale a una reducción de 22.4%.

En cuanto a la función sistólica del VI, inferida por la fracción de acortamiento circunferencial y por la fracción de expulsión, observamos que persistió dentro de la normalidad ya que si bien la fracción de acortamiento presentó una disminución del valor promedio inicial de 43% a 42.6% al final, con una variación de -0.4 equivalente al 0.93%, esta variación no tuvo significancia estadística. Similar comportamiento observamos con la fracción de expulsión la cual disminuyó de 79% inicial a 77.1% final, con una variación de -1.9% , equivalente al 2.4% de variación, valor también sin significancia estadística. Este comportamiento de la función sistólica del VI observado en nuestro grupo de estudio, es semejante al reportado en otros estudios donde se ha valorado la función sistólica una vez corregida la HVI^{29,30,31,32}.

6.3 Mediciones doppler de la función diastólica.

Si bien el efecto favorable sobre las cifras de la presión arterial y sobre la regresión de la masa del VI obtenido con capotena® y capotena®+clortalidona no deja lugar a dudas en este estudio, los índices de la función diastólica no mostraron una mejoría homogénea estadísticamente significativa. Mientras que el tiempo de relajación isovolumétrica, el tiempo de desaceleración de la onda E y la onda E no tuvieron cambios estadísticamente significativos, la onda A y la relación onda E/A si tuvieron cambios significativos. El tiempo de aceleración de la onda E tuvo una p significativa limitrofe. Estos resultados, en donde no se observa mejoría homogénea y contundente de los índices de la función diastólica son parecidos con los observados en el multicitado estudio de Shahi y cols, quienes durante 9 meses administraron captopril y en caso necesario la adición de bendrofluazide, un diuréticos tiazidico, en su estudio de 25 pacientes hipertensos con HVI y alteración de la función diastólica evaluados con eco doppler; si bien la dosis promedio empleada en dicho estudio fue menor que la dosis promedio que nosotros usamos (93 mg/día vs 167 mg/día). Aun prolongando el tiempo del tratamiento hasta por 18 meses en 10 de sus 25 pacientes, estos investigadores no lograron demostrar mejoría de los índices de la función diastólica alterada. Resultados semejantes han sido reportados utilizando diuréticos, beta-bloqueadores y calcioantagonistas²⁹. Recientemente, Zakyntinos y cols³⁵, reportaron que el Losartan, un fármaco bloqueador de los receptores de la angiotensina II logró reducir la masa del VI en 6.2% en pacientes con HVI por HAS, en quienes logró reducir las cifras de presión arterial en forma significativa pero no observó mejoría de los índices de la función diastólica alterada del VI. Para obtener mejoría de la función diastólica del VI en forma clara y contundente en este tipo de pacientes, probablemente se requiera un control muy preciso y constante de las cifras de presión arterial y un mayor tiempo de tratamiento, con corrección sustancial o aun mejor, abolición de la carga aumentada del VI, en una situación semejante a la demostrada en los pacientes con HVI y alteración de la función diastólica secundaria a estenosis aortica, donde el grupo de Villari y colaboradores³⁶ demostraron que una vez corregida la estenosis aortica y eliminada la sobrecarga hemodinámica, en el corto tiempo se iniciaba

regresión de la HVI sin modificación sustancial de los índices de la función diastólica, observando a través de biopsias endomiocárdicas seriadas que en esta etapa había regresión de la hipertrofia de los cardiomiocitos pero muy pocos cambios en el tejido intersticial y, de hecho, había aumento en el contenido de la colágena, lo que se acompañaba de un empeoramiento de la rigidez miocárdica y de los índices de la función diastólica. Sorprendentemente, al continuar sin la sobrecarga hemodinámica, meses o años después del re-emplazo valvular aortico, ocurría regresión de la fibrosis intersticial y mayor grado en la regresión de la HVI se alcanzaba, llegando a una casi normalización tanto de la masa muscular como del contenido de tejido fibroso. Estos cambios estructurales se tradujeron en mejoría de la función diastólica.

6.4 Limitaciones y alcances del estudio

Si bien el presente estudio tiene la limitante de haber perdido 24 pacientes, lo que le resta potencia, los restantes 74 pacientes es un número mucho mayor que el número de pacientes evaluados en otros estudios de forma individual que han estudiado este mismo problema^{29,30,31,32,33,35}.

Otra limitante es el no haber efectuado índices de variabilidad intra e inter observador para evaluar la confiabilidad de los reportes de ecocardiografía. Sin embargo, esta limitante es subsanada por el hecho de que los médicos quienes efectuaron los estudios de eco-doppler son expertos en la realización de dichos estudios y estaban cegados a la evolución clínica y a la de las variables ecocardiográficas.

El estudio duró solo 12 meses y es probable que se requiere un tiempo mayor de tratamiento y mayor reducción de la masa del VI antes de aspirar a obtener mejoría de los índices de la función diastólica.

CAPITULO 7

Conclusiones:

En la población de pacientes con HVI y alteración de la función diastólica con relación a HAS ligera-moderada, la capotena® junto con la clortalidona logra un control adecuado de las cifras de presión arterial.

Este hecho se asoció con regresión de la hipertrofia ventricular izquierda del 21%

Algunos índices de la función diastólica alterada mejoraron pero otros no, por lo que en forma global no pudimos documentar una mejoría clara y contundente de la función diastólica.

Probablemente se requiera de un mayor tiempo de estudio para poder demostrar dicha mejoría, de acuerdo a la tendencia observada.

Estos resultados sugieren que la tendencia general hacia la mejoría de la función diastólica pueden ser dosis dependientes y que se logran en el largo y no en el mediano plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. - Moragrega –Adame JL, Verdejo-Paris J. II Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. Revista Mexicana de Cardiología. 2001; 12 (1) 9-18.
2. - Moragrega-Adame JL y cols. III Consenso Nacional de Hipertensión Arterial. Revista Mexicana de Cardiología 2005; 16: 7-13.
- 3.-Wolf-Maier K et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6. European Countries, Canada and the United States. JAMA 2003; 289: 2363-2369.
- 4.- Velazquez-Monroy O. y cols. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) Arch Cardiol Mex 2002; 72: 71-84.
5. - Kaplan N. Hipertensión clínica. Segunda edición. México DF: Editorial El Manual Moderno S.A. 1980 paginas 74-103
- 6.- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes III, Castelli WP: Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham Off-spring Study. Prev Med 1987; 16:234-251.
- 7.- Chobanian A. Adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. Corcoran Lecture. Hypertension 1989; 15: 666-674.
- 8.- Kannel W et al: Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. Ann Intern Med 1969; 71:89.
- 9.- Savage DD et al: The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham study. Circulation 1987; 75: Suppe I: I26-I33.
- 10.- Hammond IW et al: The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. J Am Coll Cardiol 1986; 7:639-650.
- 11.- Devereux RB et al: Echocardiography detection of pressure-overload left ventricular hypertrophy: effect of criteria and patient population. J Clin Hypertens 1987;3:66-78.
- 12.- Frohlich ED et al: The heart in hipertensión. N Engl J Med 1992; 327:998-1008.

13. - Lorell HB, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, Detection and Prognosis. *Circulation* 2000; 102:470-479.
- 14.-Schoen F et al: Left ventricular cellular hypertrophy in pressure and volume overload valvular heart disease. *Hum Pathol* 1984;15: 860-865.
15. - Chien KR, Grace AA. Principios de biología molecular y celular cardiovascular En: Braunwald E, ed. *Tratado de Cardiología. Quinta Edición, México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1999: vol:II:1777-1803*
16. - Levy D et al: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in The Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.
17. - Gelpi RJ. Fisiología cardiaca En: Bertolasi C, ed. *Cardiología 2000, Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana., 1997: Vol. I: 83-110*
18. - Vargas Barrón J. Ecocardiografía transtorácica, transesofágica y doppler en color. México DF: Salvat, 1992: 109-114
19. - Vasan RS et al: Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1948-1955.
- 20.- Sodi Pallares, Medrano, Bisteni, Ponce de León. *Electrocardiografía clínica. Análisis deductivo. México DF, Ediciones del Instituto Nacional de Cardiología de México. 1968. Paginas 69-80*
- 21.- Devereux RB et al: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Compararison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458.
- 22.- Monrad ES, Hess OM, Murakami T, et al: Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Circulation* 1988; 77: 1345-1355
- 23.- Devereux RB: Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography *Hypertension* 1987; 9 (Suppl II): II19-II26.

- 24.- Gelpi RJ y Schwint O. Hipertrofia cardiaca En: Bertolasi C, ed. *Cardiología* 2000. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 1977: Vol. I: 111-134
- 25.- Dahlof B et al: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5:95-110.
26. - Schmieder R et al: Reversibilidad de la hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión esencial. Un meta análisis de estudios aleatorizados a doble ciego. *JAMA* 1996; 4:1507-1513.
27. - Chien KR, Grace AA. Principios de biología molecular y celular cardiovascular En: Braunwald E, ed. *Tratado de Cardiología*. Quinta Edición, México DF: McGraw-Hill Interamericana, 1999: vol:II:1777-1803
- 28.-Jackson EK y Garrison JC. Renina y angiotensina En: Goodman and Gilman, ed. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Novena Edición. México, DF: McGraw-Hill Interamericana, 1996: Vol.: I 785-811
- 29.- Inouye IK et al: Failure of antihypertensive therapy with diuretic, beta-blocking and calcium channel-blocking drugs to consistently reverse left ventricular diastolic filling abnormalities. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1583-1587.
- 30.-White WB et al: Regression of left ventricular mass is accompanied by improvement in rapid left ventricular filling following antihypertensive therapy with metoprolol. *Am Heart J* 1989;117:145-150.
31. - Szlachcic J et al: Effect of diltiazem on left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 1989;63: 198-201.
- 32.- Shahi M et al: Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function. *Lancet* 1990; 336:458-61.
33. - Trimarco B, DeLuca N, Rosiello G, et al: Improvement of diastolic function after reversal of left ventricular hypertrophy induced by long-term antihypertensive treatment with tertatolol. *Am J Cardiol* 1989; 64: 547-551
34. - Nishumura R et al: *Mayo Clinic Proc* 1989; 16:181-204.

- 35.- Zakynthinos E et al. Losartan reduces left ventricular hypertrophy proportionally to blood pressure reduction in hypertensives, but does not affect diastolic cardiac function. *Angiology* 2004; 55 (6) 669:678
36. - Villari B, Vassalli G, Monrad ES et al: Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation* 1995;2353-2358

Anexo # 1

Protocolo de HVI y disfunción diastólica

Historia clínica

Fase de reclutamiento

I.- Ficha de identificación

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____

Afiliación _____ Domicilio _____

II.- Antecedentes:

1.- Heredofamiliares de importancia _____

2.- Personales: DM, Hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia, hiperuricemia, tabaquismo, angina de pecho, IM previo _____

III.- Hipertensión arterial (HAS):

Desde cuando sabe que padece de HAS _____

Que medicamentos toma actualmente para la HAS y que dosis _____

Que otros medicamentos toma para otros padecimientos _____

IV.- Exploración física

Peso (Kg) _____ Talla (cms) _____ Superficie corporal m² _____

Presión sistólica _____ Presión diastólica _____ Presión media _____

FC _____ Anormalidades en la exploración física _____

Indicaciones:

- 1.- Suspensión de todos los medicamentos antihipertensivos hasta la siguiente consulta
- 2.- Comida con poca sal
- 3.- Efectuarse los estudios de laboratorio y gabinete solicitados: BH, glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, triglicéridos, examen general de orina, electrocardiograma de reposo y ECG de esfuerzo (prueba de esfuerzo), Ecocardiograma.
- 4.- Cita en dos semanas

Anexo # 2

Protocolo de HVI y disfunción diastólica

Complemento de la historia clínica

Fase de reclutamiento

Presión arterial sistólica/Diastólica/media _____ FC _____

Exámenes de laboratorio:

Glicemia _____ Urea _____ Creatinina _____ Potasio _____ Hb _____ Ht _____

Colesterol _____ Triglicéridos _____ ácido úrico _____

EGO anormalidades _____

Electrocardiograma de reposo:

Ritmo _____ Frecuencia _____ AQRS _____ Onda P _____ P-R _____ QRS _____

QT _____ QTc _____ Onda T _____

ECG compatible con _____

Electrocardiograma de esfuerzo:

Minuto y etapa alcanzada _____

Suspendida por _____

FC máxima alcanzada _____

Síntomas durante o después de la prueba _____

Cambios ECGs _____

Conclusiones _____

Ecocardiograma modo M y B/D

Pared posterior del ventrículo izquierdo _____ Séptum interventricular _____

Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo _____ Diámetro sistólico del VI _____

Aurícula izquierda _____ Raíz de aorta _____ Aurícula izquierda/aorta _____

Fracción de acortamiento _____ Fracción de expulsión _____ Masa VI gr _____

Alteraciones segmentarios de la movilidad _____

Doppler pulsado:

Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) _____

Velocidad máxima de la onda de llenado ventricular rápido (onda E) _____

Tiempo de aceleración de la onda E _____ Tiempo de desaceleración de la onda E _____

Velocidad máxima de la onda de contracción auricular (onda A) _____ Onda E/A _____

¿ El paciente reúne los criterios de selección del protocolo? _____. En caso afirmativo se le invita a participar y a firmar la hoja de consentimiento. En caso negativo, el paciente causa alta y se envía a su medico familiar.

Anexo # 3

Protocolo de HVI y disfunción diastólica													
Hoja de recolección de datos													
Nombre	Afiliación				Edad				Sexo				
	1*	2	3*	4	4	5	6*	7	8	9*	10	11	12*
Fecha													
Peso													
Talla		xxxx		xxxx									
Metros 2 S.C		xxxx		xxxx									
PAS													
PAD													
PAM													
FC													
Glicemia		xxxx		xxxx	Xxxx	xxxx		xxxx	xxxx		xxxx	xxxx	
Urea		xxxx		xxxx	Xxxx	xxxx		xxxx	xxxx		xxxx	xxxx	
Creatinina		xxxx		xxxx	Xxxx	xxxx		xxxx	xxxx		xxxx	xxxx	
Potasio		xxxx		xxxx	Xxxx	xxxx		xxxx	xxxx		xxxx	xxxx	
Capotena													
Clortalidona													

*= en esas consultas se hará Ecocardiograma doppler

xxxx= en esas consultas, no se haran estas mediciones

Anexo # 4

Protocolo de HVI y disfunción diastólica					
Nombre	Afiliación			Edad	Sexo
	basal	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Fecha eco doppler					
Pared posterior del ventrículo izquierdo					
Septum interventricular					
Diametro diastólico VI					
Diametro sistólico del VI					
Diametro de la aurícula izquierda					
Diametro de la raíz aorta					
Fracción de acortamiento					
Fracción de expulsión					
Masa del VI (g/m²)					
Fase Isovolumétrica					
Velocidad máxima de la onda E					
Tiempo aceleración onda E					
Tiempo de desaceleración onda E					
Velocidad maxima onda A					
Relación onda E/onda A					

Anexo # 5

PESO IDEAL SEGUN LA TALLA EN MUJERES (en kg)

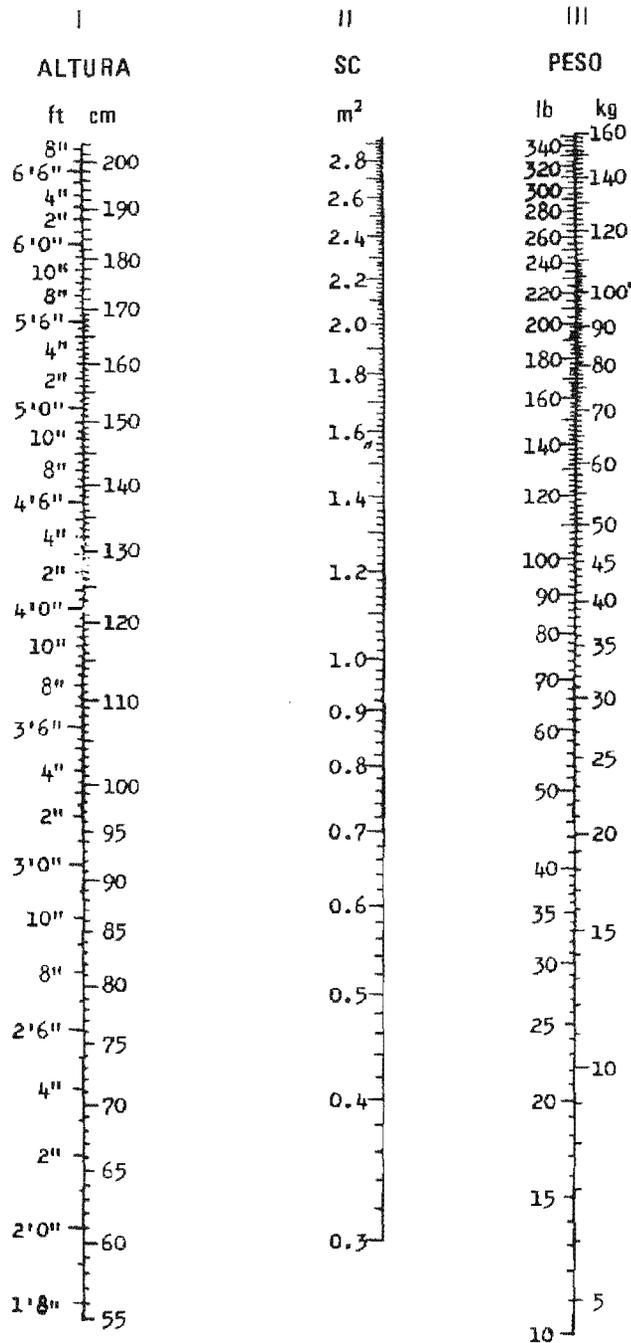
Talla (en cm)	Límite inferior	Límite inferior recomendado	Peso promedio	Límite superior recomendado	Límite superior	Talla (en cm)	Límite inferior	Límite inferior recomendado	Peso promedio	Límite superior recomendado	Límite superior
142	36.25	41.48	45.11	48.73	53.96	157	41.18	48.69	53.48	58.29	65.24
143	36.62	41.96	45.67	49.37	54.70	158	41.35	49.14	54.04	58.93	66.00
144	37.00	42.44	46.23	50.01	55.45	159	42.08	49.58	54.60	59.57	66.74
145	37.36	42.92	46.78	50.64	56.20	160	42.82	50.01	55.16	60.21	67.49
146	37.71	43.39	47.34	51.28	56.96	161	43.18	51.53	55.72	60.84	68.24
147	38.08	43.88	47.90	51.92	57.71	162	43.53	51.05	56.27	61.48	69.00
148	38.45	44.36	48.46	52.55	58.46	163	43.90	51.53	56.83	62.08	69.75
149	38.82	44.84	49.02	53.19	59.22	164	44.27	52.01	57.39	62.67	70.50
150	39.18	45.32	49.58	53.83	59.97	165	44.63	52.48	57.94	63.35	71.25
151	39.53	45.79	50.14	54.47	60.72	166	44.99	52.96	58.50	64.03	72.00
152	39.89	46.26	50.69	55.11	61.48	167	45.35	53.44	59.06	64.71	72.76
153	40.26	46.74	51.25	55.74	62.22	168	45.71	53.92	59.62	65.31	73.52
154	40.64	47.23	51.81	56.38	62.97	169	46.08	54.40	60.18	65.95	74.26
155	40.83	47.70	52.36	57.02	63.72	170	46.46	54.88	60.74	66.59	75.01
156	41.02	48.18	52.92	57.65	64.48						

PESO IDEAL PARA HOMBRES ADULTOS

Altura (en cm con zapatos)	Peso ideal (en kg) a partir de los 25 años			Altura (en cm con zapatos)	Peso ideal (en kg) a partir de los 25 años		
	Esqueleto leve	Esqueleto medio	Esqueleto pesado		Esqueleto leve	Esqueleto medio	Esqueleto pesado
159	51.6 - 55.2	54.3 - 59.6	58.0 - 64.8	177	62.9 - 67.3	65.7 - 72.0	69.7 - 78.4
160	52.2 - 55.8	54.9 - 60.3	58.5 - 65.3	178	63.6 - 68.2	66.4 - 72.8	70.4 - 79.1
161	52.7 - 56.3	55.4 - 60.9	59.0 - 66.0	179	64.4 - 68.9	67.1 - 73.6	71.2 - 80.0
162	53.2 - 56.9	55.9 - 61.4	59.6 - 66.7	180	65.1 - 69.6	67.8 - 74.5	71.9 - 80.9
163	53.8 - 57.4	56.5 - 61.9	60.1 - 67.5	181	65.8 - 70.3	68.5 - 75.4	72.7 - 81.8
164	54.3 - 57.9	57.0 - 62.5	60.7 - 68.2	182	66.5 - 71.0	69.2 - 76.3	73.6 - 82.7
165	54.9 - 58.5	57.6 - 63.0	61.2 - 68.9	183	67.2 - 71.8	69.9 - 77.2	74.5 - 83.6
166	55.4 - 59.2	58.1 - 63.7	61.7 - 69.6	184	67.9 - 72.5	70.7 - 78.1	75.2 - 84.5
167	55.9 - 59.9	58.6 - 64.4	62.3 - 70.3	185	68.6 - 73.2	71.4 - 79.0	75.9 - 85.4
168	56.5 - 60.6	59.2 - 65.1	62.9 - 71.1	186	69.4 - 74.0	72.1 - 79.9	76.7 - 86.2
169	57.2 - 61.3	59.9 - 65.8	63.6 - 72.0	187	70.1 - 74.9	72.8 - 80.8	77.6 - 87.1
170	57.9 - 62.0	60.7 - 66.6	64.3 - 72.9	188	70.8 - 75.8	73.5 - 81.7	78.5 - 89.0
171	58.6 - 62.7	61.4 - 67.4	65.1 - 73.8	189	71.5 - 76.5	74.4 - 82.6	79.4 - 89.9
172	59.4 - 63.4	62.1 - 68.3	66.0 - 74.1	190	72.2 - 77.2	75.3 - 83.5	80.3 - 89.8
173	60.1 - 64.2	62.8 - 69.1	66.9 - 75.5	191	72.9 - 77.9	76.2 - 84.4	81.1 - 90.7
174	60.8 - 64.9	63.5 - 69.9	67.5 - 76.2	192	73.6 - 78.6	77.1 - 85.3	81.8 - 91.6
175	61.5 - 65.6	64.2 - 70.6	68.3 - 76.9	193	74.4 - 79.3	78.0 - 86.1	82.5 - 92.5
176	62.2 - 66.4	64.9 - 71.3	69.0 - 77.6				

Fuente: Casilla, O. E. y Vargas, L. A.: Cuadros de peso y talla para adultos mexicanos. Arch. Invest. Méd. (Méx.) 11:157-174, 1980.

Anexo # 6



nograma para el área de la superficie corporal. Modificado de Boothby y Sandford de la Clínica Mayo.

Anexo # 7

Protocolo HVI y disfunción diastólica					
Protocolo de Bruce en una banda sinfín					
Etapa	Duración (min)	Velocidad (millas/hr)	Inclinación (grados)	MVO2 (ml/Kg/min)	Mets
1	3	1.7	10	18	4.8
2	3	2.5	12	26	7
3	3	3.4	14	34	9.6
4	3	4.2	16	46	13.2
5	3	5	18	55	16.1
6	3	5.5	20		
7	3	6	22		

Am J Cardiol 1980; 46:371

Anexo # 8

Mediciones ecocardiográficas. Valores normales

Pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole (mm)	7-11 (10)
Séptum interventricular en diástole (mm)	8-12 (9)
Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (mm)	35-54 (47)
Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (mm)	35-50 (42)
Fracción de acortamiento porcentual (%)	34-44 (36)
Fracción de expulsión (%)	60-75 (65)
Diámetro de la aurícula izquierda (mm)	20-42 (29)
Diámetro de la raíz de la aorta (mm)	20-40 (27)
Relación aurícula izquierda/raíz de la aorta	0.9-1.2
Masa ventricular izquierda (gr/m ²)*	<110 ♀ <134 ♂

Henry WL., De Maria A., y cols. Circulation 1980; 62: 212.

*Devereux Richard B. Hipertensión 1987; 9 (Suppl II) II-19-II-26.

Formula para el cálculo de la masa ventricular izquierda:*

$$\text{Masa ventricular izquierda (gr)} = 1.04(\text{PPVI} + \text{SIV} + \text{DDVI})^3 - (\text{DDVI})^3 - 13.6$$

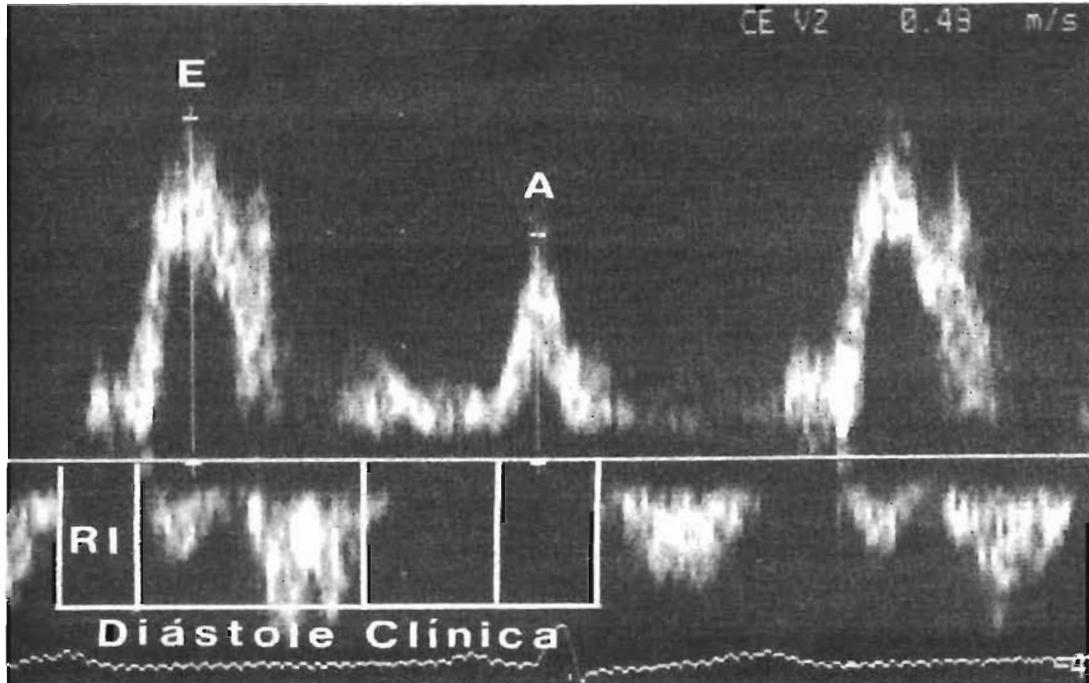
Anexo # 9

Protocolo HVI y disfunción diastólica

Valores Normales de las variables de la función diastólica		
	Vargas Barron	Nishumura R
Relajación isovolumétrica=	73±12 mseg	73±12 cm/seg
<i>Onda de llenado temprano (onda E)</i>		
Tiempo de aceleración (ms)=		73±0.5
Tiempo de desaceleración (ms)=		199±32
Velocidad máxima de la fase de llenado ventricular rápido(E) =	0.85±0.16 m/seg	86±16 cm/seg
<i>Onda de llenado auricular (onda A)</i>		
Velocidad máxima de la contracción auricular(onda A)=		
0	0.56±0.13 m/seg	56±13 cm/seg
Relación onda E/A=	igual o mayor de 1	1.6±0.5
Vargas Barrón J. Ecocardiografía Transtorácica, Transesofágica y doppler a color. Salvat. 1992		
Nishumura R., Abel M y cols. Mayo Clin. Proc., 1989; 64:181-204		

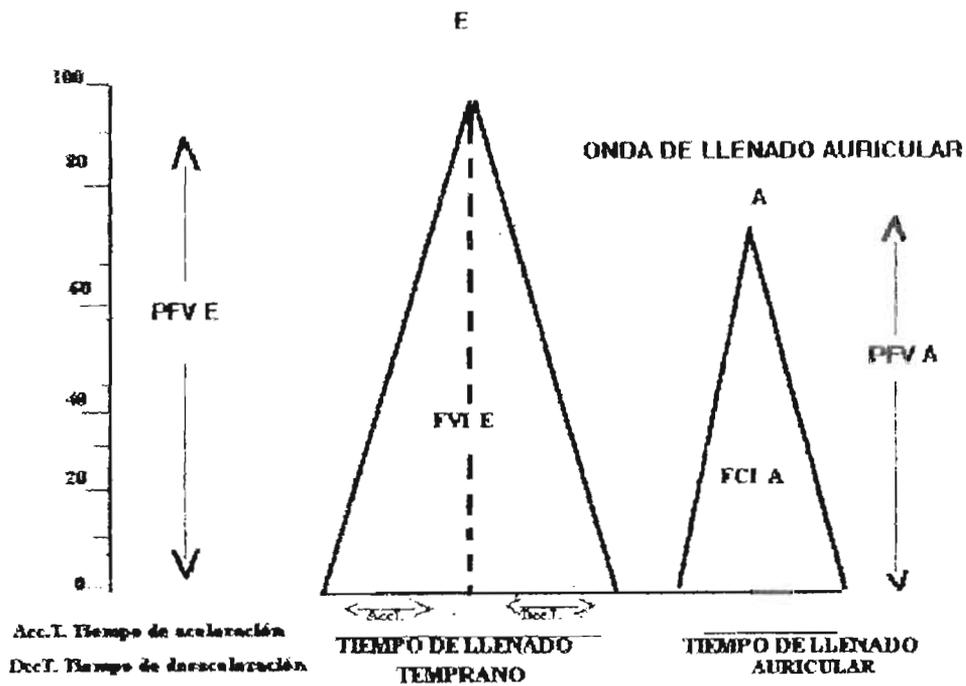
Anexo # 10

Ondas de flujo diastólico transmitral



ONDAS DEL FLUJO DIASTOLICO MITRAL

ONDA DE LLENADO TEMPRANO



Anexo # 11

Protocolo HVI y disfunción diastólica						
RESUMEN DE RESULTADOS						
Variable. Promedio±DE	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 3	Evaluación 4	Evaluación 5	P
Peso (Kg)	74.8±10.2	74.5±9.76	74.2±9.77	74.1±9.54	74.7±9.56	NS
Presión sistólica (mm Hg)	165±13	149±18.8	144.3±17.62	143±17	137.3±12.9	< 0.05
Presión diastólica (mm Hg)	99.6±8.69	90.9±9.91	88.3±8.4	88.7±8.82	86.7±6.37	< 0.05
Presión media (mm Hg)	121±10.45	110.3±11.71	107±10.5	107.1±15.68	103.7±7.45	< 0.05
PPVI (mm)	12.2±1.4	11.6±1.54	11.4±1.3	11.1±1.36	10.9±1.36	< 0.05
SIV (mm)	12.8±1.5	12.3±1.82	11.9±1.67	11.6±1.56	11.4±1.46	< 0.05
DDVI (mm)	46.2±5.17	44.4±5.36	44±4.86	43.7±4.41	43.9±4.5	< 0.05
DSVI (mm)	26±4.7	25.5±4.32	25.2±4.39	24.7±4.38	26.6±4.03	NS
Fracción de acortamiento (%)	43±6.2	42±6.4	42.9±6.06	43.3±6.47	42.6±6.82	NS
Fracción expulsión (%)	79±7.5	80±6.94	80.4±6.47	79.8±7.03	77.1±8.39	NS
Masa VI (gr)	263±66.5	230.9±64.82	217±50.14	210.8±52.35	207.3±57.92	< 0.05
Masa VI/S.C. (m2)	155.4±32.9	135.9±34.31	128.3±26.37	124.4±26.56	121.7±29.14	< 0.05
Relajación isovolumétrica (mseg)	105±18	98±17.8	95±16.1	100.1±19.95	104.1±23.76	NS
Tiempo aceleración onda E (ms)	67.2±14	64.5±11.47	61.9±12.1	62.3±11.5	66±11.3	0.047
Tiempo desaceleración onda E (ms)	143±57	135.8±36.55	129.3±38.49	123.4±24.39	129.9±37.99	NS
Velocidad máxima onda E (m/seg)	0.75±0.25	0.76±0.2	0.7±0.19	0.7±0.2	0.67±0.19	NS
Velocidad máxima onda A (m/seg)	0.91±0.3	0.82±0.13	0.8±0.16	0.7±0.15	0.67±0.16	< 0.05
Relación onda E/onda A	0.82±0.11	0.92±0.24	1±0.24	0.9±0.23	1±0.28	< 0.05
Dosis capotena (mg/día)	82.9±38.9	123.48±52.01	148.08±50.60	159.46±50.29	167.57±46.58	
Dosis clortalidona (mg/día)		16.66±6.45	25±0	23.16±4.49	24.24±3.02	

PPVI= Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo

SIV= Grosor del septum interventricular

PPVI= Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo

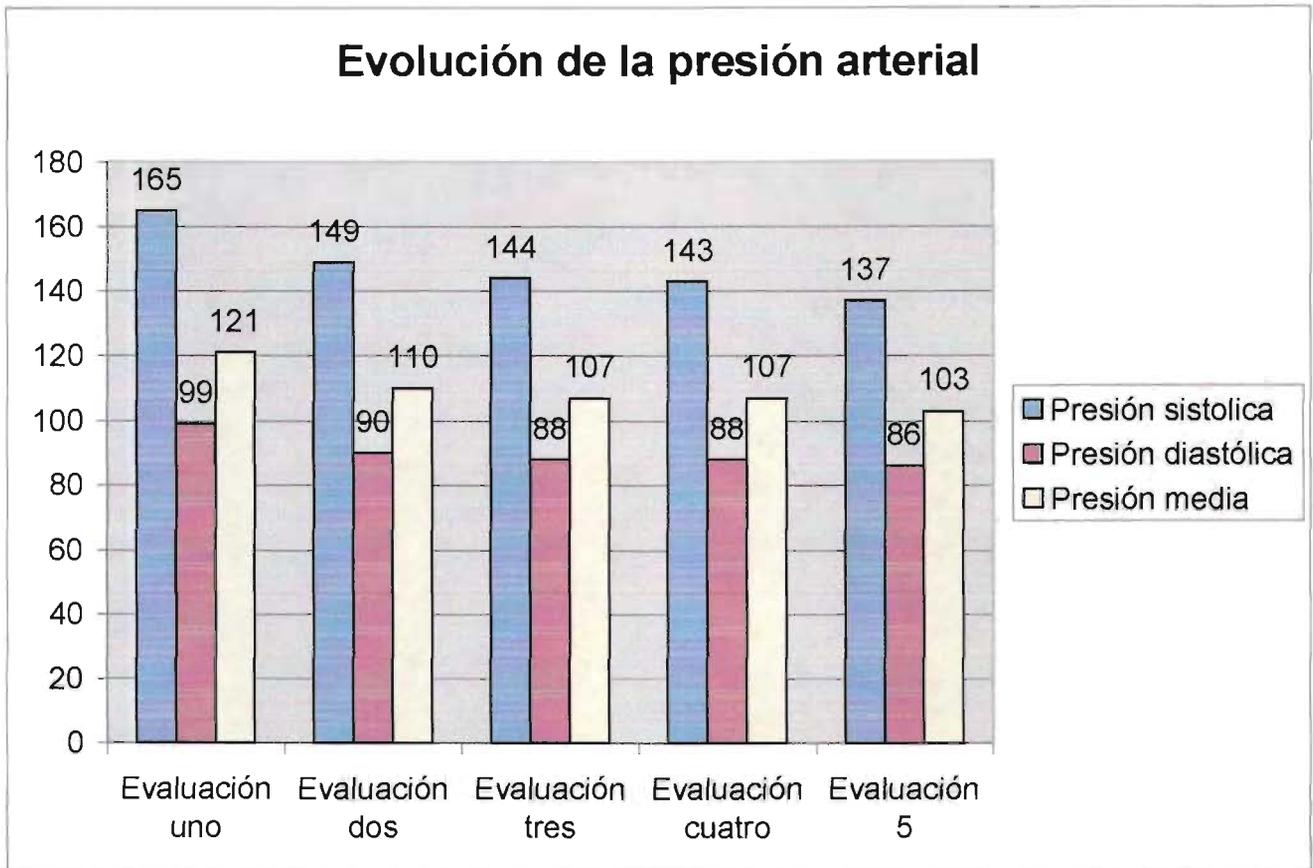
p entre los valores de la evaluación 1 y la evaluación 5

Anexo # 12

Protocolo HVI y disfunción diastólica					
RESULTADOS					
Valores iniciales, finales, variación, % variación y su significancia					
Variable. Promedio±DE	Inicial	Final	Variación	% Variación	P
Peso (Kg)	74.8±10.2	74.7±9.56	-0.1	0.13	NS
Presión sistólica (mm Hg)	165±13	137.3±12.9	-27.7	16.7	< 0.05
Presión diastólica (mm Hg)	99.6±8.69	86.7±6.37	-12.9	12.96	< 0.05
Presión media (mm Hg)	121±10.45	103.7±7.45	-17.6	14.5	< 0.05
PPVI (mm)	12.2±1.4	10.9±1.36	-1.3	10.6	< 0.05
SIV (mm)	12.8±1.5	11.4±1.46	-1.4	10.9	< 0.05
DDVI (mm)	46.2±5.17	43.9±4.5	-2.3	4.9	< 0.05
DSVI (mm)	26±4.7	26.6±4.03	0.6	2.2	0.08
Fracción de acortamiento (%)	43±6.2	42.6±6.82	-0.4	0.9	0.81
Fracción expulsión (%)	79±7.47	77.1±8.39	-1.9	2.4	0.058
Masa VI (gr)	263±66.5	207.3±57.92	-55.7	21	< 0.05
Masa VI/S.C. (m2)	155.4±32.9	121.7±29.14	-33.7	21	< 0.05
Relajación isovolumétrica (mseg)	105±18	104.1±23.73	-0.9	8.5	NS
Tiempo aceleración onda E (ms)	67.18±14	66±11.3	-1.18	1.7	0.047
Tiempo desaceleración onda E (ms)	143±57	129.9±37.99	-13.1	9.1	NS
Velocidad máxima onda E (m/seg)	0.75±0.25	0.67±0.19	-0.08	10.6	NS
Velocidad máxima onda A (m/seg)	0.91±0.3	0.67±0.16	0.24	26.3	< 0.05
Relación onda E/onda A	0.82±0.11	1±0.28	0.18	18	< 0.05

Grafica # 1

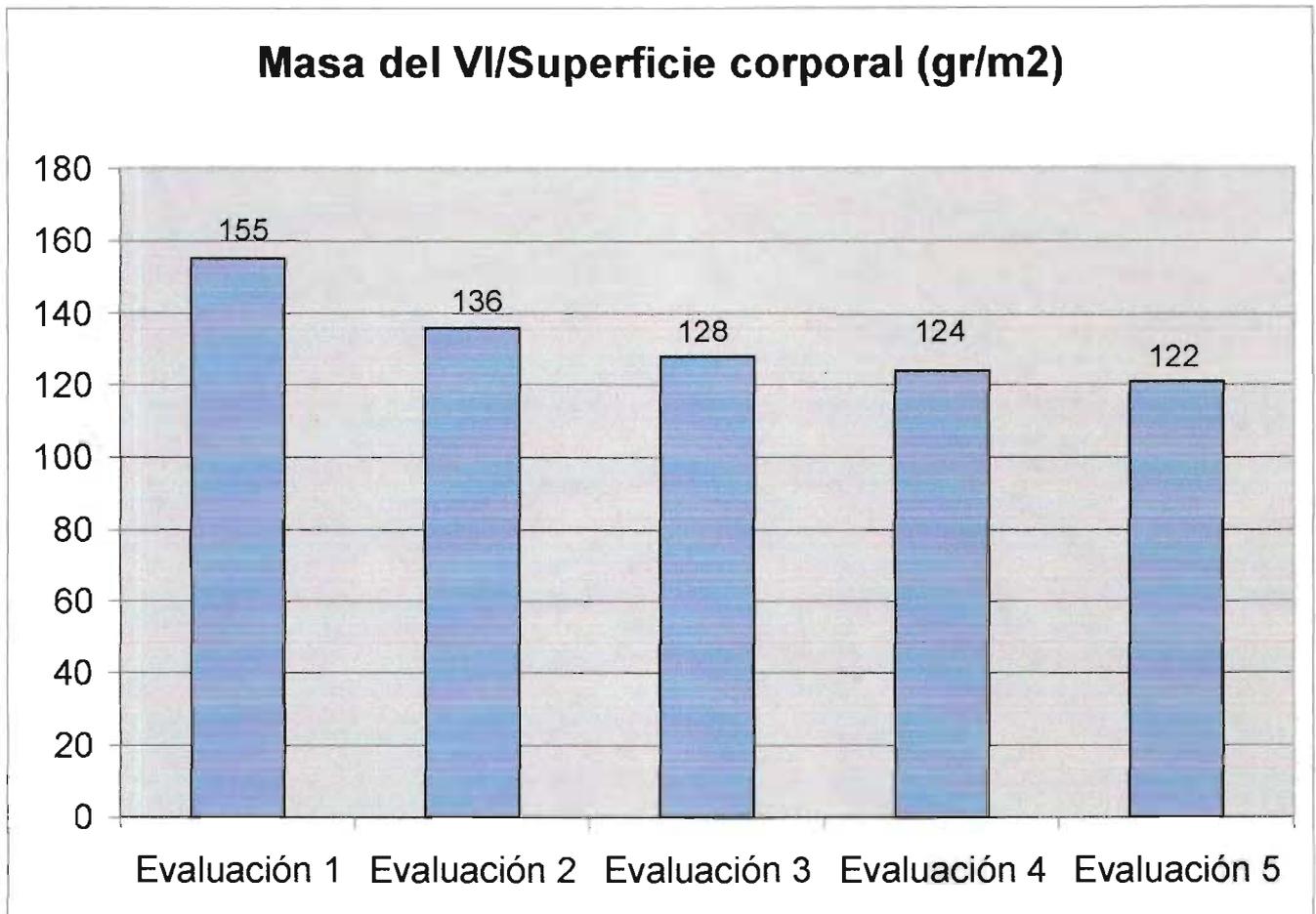
Protocolo HVI y disfunción diastólica



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Gráfico # 2

Evolución de la masa del VI



CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN Y CONSENTIMIENTO

A quien corresponda:

Por medio de la presente certifico mi autorización para participar como paciente en el estudio: “ La función diastólica en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos”, el cual tiene el propósito de conocer si el uso de los medicamentos del estudio (capotena y clortalidona) son capaces de mejorar el funcionamiento de mi corazón.

Se me ha informado los beneficios del estudio; estoy enterado de las consultas y estudios que se me harán y acepto participar en esta investigación.

Nombre del paciente

Nombre testigo