

# *Hipertrofia ventricular izquierda*

## *Regresión con lisinopril vs. amlodipino*

Hugo Alberto Fajardo, Aníbal Ríos, Ruben D. Salazar, Pilar López, Miguel Moncada

**Objetivo:** la hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión conlleva enfermedad coronaria, arritmia, falla cardíaca y muerte súbita. Se ha reportado regresión con el tratamiento farmacológico. Nosotros cuantificamos la respuesta a inhibidores ECA y calcioantagonistas, comparando su eficacia.

**Diseño:** experimento clínico controlado, aleatorizado, ciego.

**Marco de referencia:** Hospital Universitario San Juan de Dios de Bogotá, servicio de consulta externa, programa riesgos cardiovasculares.

**Pacientes:** se seleccionaron los pacientes teniendo como criterios; hipertensión arterial (HTA) de reciente diagnóstico y sin medicación, sin enfermedad cardiovascular concomitante, no obesos ni atletas, entre octubre 1994 y junio 1997.

**Intervención:** asignación aleatoria a tratamiento con lisinopril y amlodipino.

**Medición:** ecocardiografía bidimensional al inicio y seis meses después de tratamiento farmacológico.

**Resultados:** de 35 pacientes seleccionados, 30 finalizaron el estudio, los grupos fueron homogéneos, en cuanto a edad, peso, talla y cifras de presión arterial. Encontramos una prevalencia de 30% para hipertrofia y una regresión de 15.64 gr/m<sup>2</sup> en el grupo de lisinopril (10.6%) y 4.6 gr/m<sup>2</sup> (3.65%) en el grupo de amlodipino, diferencias no significativas. Control de presión arterial adecuada en ambos grupos de 150/104 al inicio a 140/84 en el grupo A y 159/105 a 139/84 en el grupo B, eficacia comparable.

**Conclusión:** aunque hubo control adecuado de la presión arterial y regresión de la hipertrofia en más de 60% de los pacientes en ambos grupos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### Introducción

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de morbimortalidad en el mundo y la principal causa subyacente es la hipertensión arterial (HTA) cuya prevalencia en la población general es alta y oscila entre 17 y 21%. Cuando la HTA se detecta existe hipertrofia ventricular en 3 a 20% de los pacientes. La hipertrofia ventricular es factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares especialmente arritmias, falla cardíaca, enfermedad coronaria y muerte súbita (1-8).

Según el estudio de Framingham la hipertrofia en menores de 50 años tiene una prevalencia de 3 a 7% y entre 50 y 80 años de 10 a 12%; se correlaciona con la edad y el estado de hipertensión, teniendo que en los primeros (I a II) es de 12 a 20% y III a IV de 50%. Sin embargo la relación no es lineal e influye la obesidad y el ejercicio exigente (atletismo) (9-13). El proceso de hipertrofia o remodelación se genera a partir de estímulos mecánicos al endotelio y por transducción a miocitos y fibroblastos, mediante influencias hormonales, humorales, neurales

Dr. Hugo Alberto Fajardo Rodríguez: Profesor Asistente Departamento de Medicina Interna; Dr. Aníbal Ríos: Profesor Especial, Internista Cardiólogo Unidad de Cardiología Hospital San Juan de Dios; Drs. Ruben D. Salazar, Pilar López, Miguel Moncada: Residentes III Año Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.

y de factores de crecimiento. Hay liberación de segundos mensajeros que modifican el genoma e inician la síntesis de proteínas que lleva a hipertrofia, hiperplasia y cuando estos mecanismos compensatorios no son suficientes determina la fase final de la remodelación con dilatación de cavidades, reemplazo de miocitos por tejido fibroso y falla cardíaca sistólica. (14-16).

En el hospital San Juan de Dios dentro del programa de riesgos cardiovasculares e hipertensión ambulatoria, realizamos un experimento clínico controlado en nuestros pacientes con hipertensión para determinar por medio ecográfico la reversibilidad de hipertrofia ventricular izquierda al tratamiento médico con lisinopril y amlodipino, el primero con demostrada eficacia en el control de la presión arterial y en inhibir la hipertrofia y el proceso de remodelación; evaluando mediante ecocardiografía la masa cardíaca (6-14). Se plantea como hipótesis que entre amlodipino y lisinopril no hay diferencia importante en capacidad para reducir la hipertrofia ventricular izquierda.

#### **Material y método**

Se diseña un estudio de equivalencia, con la hipótesis de que el inhibidor de la ECA (lisinopril) y el calcioantagonista (amlodipino) son igualmente eficaces en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. Para ello se seleccionaron los pacientes en el área de consulta externa de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, desde octubre 1994 hasta junio 1997, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: cifras tensionales mayores de 140/90 comprobadas según toma y seguimiento reco-

mendados por la OMS (4).

#### *Criterios de inclusión*

1) Pacientes con HTA estados I y II (prevalencia de HVI 12%) de la clasificación dada por el último comité de hipertensión de los Estados Unidos (según JNC-VI se define estado I cifras sistólicas desde 140 a 159 y cifras diastólicas desde 90 hasta 99. Estado II cifras sistólicas desde 160 a 179 y diastólicas desde 100 a 109); 2) Residentes en Bogotá. 3) No haber recibido medicamentos antihipertensivos previamente. 4) Sin cardiopatía congénita ni enfermedad valvular asociada. 5) No obesos (índice de masa corporal > 28). 6) Aceptación voluntaria de participación en el estudio.

#### *Criterios de exclusión*

Pacientes con: 1) HTA secundaria. 2) Enfermedad valvular o cardíaca subyacente. 3) Atletas. 4) Obesos 5) Quienes ya tenían establecido un tratamiento farmacológico para hipertensión. (Beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores periféricos y otros antihipertensivos que también reducen la HVI).

#### *Muestra*

Para calcular el tamaño de la muestra se asumió un error tipo I de 0,05, un poder de 80%, un tamaño de efecto clínicamente significativo de 20% de regresión de hipertrofia y variabilidad aproximada del 0,35 lo que da un tamaño de muestra mínima de 26 pacientes (Programa Power Windows para cálculo de muestra).

#### *Conducción*

A los pacientes seleccionados se les llenó una historia clínica completa con énfasis en el sistema cardiovascular, se les practicaron exámenes paraclínicos: cuadro

hemático, glicemia, BUN, creatinina, triglicéridos, colesterol, parcial de orina, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>. Se les realizaron dos observaciones de ecocardiografía transtorácica por el mismo observador usando un mismo equipo y desconociendo el grupo al que pertenecían los pacientes o el medicamento asignado y tomando en todos los pacientes parámetros como: el séptum, pared posterior, dimensión final diastólica y sistólica, diámetro auricular izquierdo y descartar enfermedad cardíaca subyacente.

Se aplica la fórmula (13): Masa VI  $1.04 [(IVS + LVDD + PW)3 - (LVDD3)] - 13.6$  donde IVS grosor del séptum, LVDD dimensión diastólica VI y PW grosor pared posterior; el resultado se divide por la superficie corporal para determinar el índice de masa ventricular izquierda en gramos y teniendo como valores de referencia en hombres < 130gr/m<sup>2</sup> y mujeres < 90gr/m<sup>2</sup>; el examen es practicado seis meses después de aleatorización con medicación lisinopril y amlodipino; formulación que fue gratuitamente suministrada a cada paciente. Se conocía el medicamento que se le administraba debido a razones logísticas y de costo, así como el médico que realizó el seguimiento. Se hacen controles clínicos al inicio cada 15 días hasta ajustar medicación y cifras tensionales con diastólica  $\leq 90$  mmHg y posteriormente cada mes hasta completar el periodo de estudio (seis meses). Además se toma EKG y Rx tórax para hacer la correlación en otros estudios que estamos adelantando.

#### *Estadística*

El estudio es un experimento clínico controlado ciego. Se utilizan

las pruebas Mann-Whitney y Wilcoxon Rank-Sum) para comparar las medias de los dos grupos independientes que resultan una excelente alternativa no paramétrica a la prueba t (student). Tenemos 35 pacientes a los cuales se les realizó la primera ecocardiografía y 30 terminaron el periodo de observación y les fue realizada la segunda ecocardiografía.

### Resultados

Treinta pacientes cumplieron el periodo de observación, 16 pacientes en el grupo de lisinopril y 14 en el de amlodipino asignados aleatoriamente, cuyas características generales se muestran en la Tabla 1.

Dentro de las características de los grupos tenemos que en el A (Lisinopril) nueve son mujeres (56%) y siete hombres (43.7%) con un rango de edad entre 17 y 80 años, y promedio de 54 años y D.E 108 y en el grupo B (amlodipino) siete (50%) mujeres y siete hombres; con un rango de edad entre 34 y 66 años, promedio de 48.4 años y D.E. 9.7 años (50%); el peso inicial promedio en el grupo A, fue de 68.20Kg y en el B 69.85kg; talla promedio en el grupo A 162. cm y en el B 159.9; IMVI inicial 147.37gr/m<sup>2</sup> grupo A y 147.98 grupo B; presión sistólica inicial 156.8 grupo A y 143.14 grupo B; presión diastólica inicial 104.1 grupo A y 105.1 mmHg grupo B; diferencias que no son estadísticamente significativas, haciendo homogéneos los dos grupos (Tabla 1).

En cuanto al efecto del tratamiento se observa que la presión arterial del grupo A en promedio es de 158.7/104.1 mmHg, inicialmente sistodiastólica y después del tratamiento y periodo de observación de seis meses es de

140.9/84.37 requiriendo la mayoría entre 5 y 10 mgr por día, sin adicionar otro medicamento para el control eficaz de la hipertensión; mientras que en el grupo B, la presión inicial fue de 159.6/105.1 mmHg y al final 139.9/84.93 mmHg con dosis también entre 5 y 20 mgr por día sin adicionar otro medicamento, eficacia comparativa y sin diferencias estadísticas (Tabla 2).

### Efecto y tratamiento lisinopril Vs. amlodipino

En cuanto al índice de masa ventricular izquierda, se observa en promedio en el grupo A 147,37gr/m<sup>2</sup> y al final del periodo de seguimiento 131.73gr/m<sup>2</sup> con una diferencia de -15.64gr/m<sup>2</sup> y en el grupo B, 143.78 gr/m<sup>2</sup> al inicio y 138,51gr/m<sup>2</sup> al final con una diferencia de -4.60gr.m<sup>2</sup>, existe reversión de la hipertrofia en general más significativa en el grupo de lisinopril (Tabla 2).

Las variaciones según sexo muestran que el grado de hipertrofia

ventricular es mayor en hombres que en mujeres y la regresión es más marcada en hombres, aunque la respuesta al tratamiento es buena y similar en ambos grupos y no hay diferencia estadística.

La prevalencia de la hipertrofia es alrededor de 30.8% teniendo en cuenta una desviación estándar, es decir se encontró en ocho pacientes, del grupo total (30). En el grupo A disminuyó la hipertrofia en 62.5% de los pacientes y en el grupo B, 64.3%, siendo más marcada la reducción en el grupo A.

### Discusión

En la hipertrofia ventricular intervienen diversos factores que contribuyen a la hipertrofia de miocitos, fibrosis intersticial y alteraciones estructurales de la microcirculación coronaria ocasionando disfunción diastólica temprana y sistólica tardía; el compromiso de los vasos de resistencia coronarios alteran el flujo de reserva a pesar de tener arterias epicárdicas normales; los medica-

Características	Lisinopril A		Amlodipino B		Valor P. P<0.05
	X	DS	X	DS	
Edad	54.06	10.88	48.43	9.72	
Sexo F	9(56.25%)		7(50%)		P = 0.29
	7(43.75%)		7(50)		
Peso inicial	68.25 Kg	9.32	69.85 Kg	9.52	P = 0.8
Talla	162	6.74	159.9	9.19	P = 0.3
Invi - inicial	147.37	37.7	143.14	55.1	P = 0.44
Presión Sistólica	158.7	13.25	159.6	11.88	P = 0.47
Presión Diastólica Inicial	104.1	6.04	105.1	7.34	P = 0.5
X: Media DS: Desviación Estandard. %: Porcentaje V: Varianza					

Tabla 1. Características generales de los pacientes de ambos grupos.

Categoría	Lisinopril A				Amlodipino B				Valor P
	Inicial	Final	Camb. absol.	% de Camb.	Inicial	Final	Cambio absol.	% de Camb.	
IM VI	147.37	131.73	15.64	10.61	143.14	138.54	4.6	3.21%	0.44
P. Diastólica	104.1	84.38	19.72	18.94	105.1	84.93	20.17	19.19%	0.29
P. Sistólica	158.7	140.9	17.8	11.8	159.6	139.9	19.7	12.34%	0.57
Peso	69.85	66.37	1.8	2.75%	69.85	66.85	3	4.29%	0.6

Tabla 2. Efecto farmacológico sobre hipertrofia ventricular y presión arterial.

mentos y acciones para el control de este proceso deben reducir tales cambios (14 -17). Diversos estudios en pacientes sugieren que la variabilidad de la presión sanguínea se correlaciona con daño en órgano blanco; la reducción de la magnitud del mismo es proporcional al control de la variabilidad (18).

El aumento de la presión sistólica incrementa las demandas de oxígeno miocárdicas y tiende a disminuir el flujo sanguíneo coronario e inducir hipertrofia. Aunque todos los medicamentos antihipertensivos reducen la presión sanguínea, solo algunos actúan sobre la distensibilidad arterial, entre ellos los inhibidores ECA y los calcioantagonistas quienes reducen el grosor de las arterias y las dilatan, se implica, que éste sea el mecanismo de superioridad en la acción sobre la regresión de la hipertrofia y el flujo coronario. La morbilidad en sujetos con hipertrofia que hacen progresión es de 13 a 59% mientras que en los que presentan regresión es de 7 a 12%. Al parecer existen diferencias significativas en la incidencia de hipertrofia según la raza, negros 64%, y 34% blancos así como en la acción de los medicamentos, todo ello incide en el enfoque y en la elección de adecuado tratamiento de la hipertrofia (19 - 24). Estudios en ratas con amlodipino y benazepril demuestran la reducción en la presión arterial, proteínas miocárdicas, contenido RNA y colágeno mitocondrial, sin cambios en el DNA(25). Así, como en comparación con enalapril se obtuvieron similares resultados prolongando la sobrevida en animales (26). Otro estudio que compara la eficacia de amlodipino y lisinopril, encontró efecto significativo sobre la masa ventricular

especialmente con el IECA ( $P<0.0001$ ) disminuyó las proteínas tisulares, contenido de RNA y DNA, hallazgos comparables en nuestro estudio (27).

Metaanálisis comparando el efecto de varios fármacos: Diuréticos betabloqueadores, calcioantagonistas e IECA sugieren que la combinación obtiene efectos similares y que no hay diferencias significativas entre IECA y calcioantagonistas (28). Dahlofet al, en un meta-análisis hecho en 1990, resumió 109 estudios y 2317 pacientes; la reducción en la masa ventricular fue de 11.9% asociada con una caída en la presión arterial de 14.9%.

La comparación entre medicamentos mostró que los IECA reducían 15%, los B-bloqueadores 8%, los calcioantagonistas 8.5% y los diuréticos 11.3%; los tres primeros afectando el grosor de las paredes y el último el diámetro ventricular; fueron aleatorizados 17% de los estudiados y el seguimiento promedio fue de 2.6 meses (29). Los IECA tienen acciones antihipertróficas que no son bloqueadas por antagonistas de receptores de kininas, lo que insinúa otro mecanismo de acción. Al parecer existe efecto directo sobre la expresión del RNA-en cuanto a la síntesis de colágeno tipos I y II (30).

El estudio TOMHS que compara el efecto de cinco medicamentos en HTA leve: clortalidona, acebutolol, doxazosin, amlodipino, enalapril y un grupo con manejo nutricional. El seguimiento fue de cuatro años, hubo cambios en la presión sanguínea entre 16 y 12mmHg y disminución de la masa ventricular entre 10 y 15%. Se observó mayor efecto en el grupo clortalidona evidenciándose además que, la reducción de

peso y del sodio, disminuyen significativamente la masa ventricular (31).

Estudios con amlodipino comprueban la disminución de la masa ventricular, diámetro ventricular izquierdo con normalización de las alteraciones diastólicas, la reducción se correlaciona con el porcentaje de descenso en presión sistólica y diastólica(32). En nuestro estudio se observan los efectos sobre la masa ventricular reduciéndola en el grupo de lisinopril en 10.6% (16gr/m<sup>2</sup>) y amlodipino 3.65% (5gr), sin embargo no fue estadísticamente significativa; la caída en la presión arterial fue de 18/20 mmHg en el grupo de lisinopril y 20/20 mmHg amlodipino siendo significativa su disminución y control y sin diferencias entre los dos grupos, hallazgos similares a los descritos en la literatura, los pacientes fueron aleatorizados y el tiempo de observación de seis meses. Se requiere una muestra mayor para encontrar significación en la regresión de hipertrofia ya que los resultados sugieren una reducción prominente en la masa ventricular o un mayor tiempo de seguimiento y control, así como un diseño doble ciego que permita una mayor confiabilidad en los resultados eliminando posibles sesgos.

#### Summary

Ventricular hypertrophy secondary to arterial hypertension is associated to coronary heart disease, arrhythmias and sudden death. Regression of ventricular hypertrophy has been reported with pharmacological treatment. A group of hypertensive patients was randomly assigned to treatment with lisinopril or amlodipine to evaluate the effect on ventricular hypertrophy measured

by echocar-diogram before and six months after treatment.

Results: in the two groups, which were similar in terms of age, weight size, and arterial pressure, we found a prevalence of 30% of ventricular hypertrophy. A regression of 15.64 gr/m<sup>2</sup> was seen in the group treated with lisinopril (10.6%), whereas the group treated with amlodipine showed a regression of 4.6 gr/m<sup>2</sup> (3.6%). Nevertheless the difference was not statistically significant. Although, in terms of control of hypertension, the effect was more important with lisinopril, it was similar in both groups. Regression of hypertrophy was seen in more than 60% of the cases in both of the two groups, and the difference between them was not statistically significant.

#### Agradecimientos

Al Dr. Rodrigo Pardo de la Unidad de Epidemiología Clínica Universidad Nacional de Colombia por la revisión crítica del Trabajo y su apoyo Estadístico y a la Secretaria María Teresa Albarracín por la transcripción de los manuscritos.

Este estudio contó con el apoyo en el financiamiento de estudios Ecocardiograficos y medicación de laboratorios LAFRANCOL, quienes suministraron el Lisinopril y Amlodipino a todos los pacientes

#### Referencias

1. Pathophysiology of hypertension Effects of Calcium antagonist on heart and kidney - Frohlich D. Edward. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;**13** (suppl 1): S11- S17.
2. La Salud en Colombia., Yepes Jose Francisco. Minsalud. Editorial Presencia Bogota, 1990.
3. Cardiovascular disease mortality in the Americas., Nicholls S.Eric, Peruga Armand, Restrepo Helena, OMS, 1993;**46**:134-50.
4. La Hipertensión Arterial como problema de Salud Comunitaria. OPS, 1990; No.3.
5. Association Between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy., Heribert SchunV-ert, Han werner Henso and Cols. *N Engl J Med* 1994;**330**:1634-38.
6. The emerging concept ofvascular remodeling, Coibbns H. Gary, Azau J.Victor. *N Engl J Med* 1994;**330**:1431,38.
7. Some lessons Cardiovascular epidemiology from Framingham *Am J Cardiol* 1976;**37**: 269 - 282.
8. Left Ventricular hypertrophy a pressure independent cardiovascular risk factor. *J Cardiovasc Phramacol* 1993;**22** suppl 1: 57-113.
9. The Heart in Hypertension, Edward D.Frohlich and Cols *N Engl J Med* 1992;**327**:998-1005.
10. Hypertension left Ventricular hypertrophy ventricular ectopy and Sudden Death. Reinhard Ketelhot and trans H.Nesslerli; *Primary Care* 1991;**18**,577-592.
11. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983;**75** Suppl 3:4-11.
12. Hypertensive heart disease; the critical role of left ventricular hyperophy *J Cardiovasc Phamarmacol* 1989; **13** suppl 1: 518-24.
13. Prognostic implications ofechocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart study. Daniel levy and cols. *N Engl J Med* 1990;**322**:1561- 66.
14. Molecular basis and Mechanims ofHypertensive Cardiac Hypertrophy. Diez Javier. Molecular Cell biology ofCardiovascular diseases Mosby-Doyma. Madrid, 1995.
15. Hypertension C.Franz. Cardiology Clinics Hypertension. Saunders Company, Phyladelphia, 1995.
16. Cardiovascular Growth Associated with Arterial Hypertension Javier Diez. *J Cardiovasc Phamarcol* 1992;**20** (suppl B):51-55.
17. Response of Hypertensive left ventricular hypertrophy and coronary microvascular disease to calcium antagonist. Vogt. M; Strave-BE. *Am J Cardiol.* 1995;**76**(13); 24D-30D.
18. Structural Cardiovascular alterations and blood pressure variability in human hypertension. Mancia-g and Cols. *J Hypertens-Suppl.* 1995;**13**(2); 57-14.
19. Large arterial function and alterations in Hypertension. London GM. *J Hypertens-Suppl.* 1995;**13**(2): 535-8.
20. Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbial events in hypertension treatment trials. Devereux RB. and Cols *J Hypertens- Suppl* 1996; **14**(2): 545-101; discussion S101-2.
21. Effect of Amlodipine inleft ventricular mass in the Amlodipine Cardiovascular Cardiovascular Community trial, kloner. RA and Cols *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;**26**(3):741-6.
22. Angiotensin - converting enzyme and its inhibition in the heart and blood Vessels. CI Johnson. *J Cardiovas Pharmacol* 1992;**20** (Suppl B) S6-S11.
23. Regression of left ventricular hypertrophy - are there differences between antihypertensive agents? Daholf B. *Cardiology* 1992;**81** (4-5): 307-315.
24. Effects of diltiazem, metoprolol enalapril and hydro clorotiazide on frequency of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1994;**73**(4):242-246.
25. Biochemical components and myocardial performance after reversal of left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Arita M; Horinakas S; Frohlich ED, *J Hypertension* 1993;**11**(9): 951-9.
26. Cardiovasular structural changes and calcium antagonist therapy in patients with hypertension. Agabiti - Rossei E: And cols. *J Cardiovasc* 1994;**24** suppl A;337-43.
27. Protein Synthesis in the hypertrophied heart of spontaneously hypertensive rats and comparison oftheeffcts, ofan ACE-inhibitorand a Calcium cahnnel antragonist.Dstel VB and cols. *Cell-Biochem-Fuction* 1995;**13**(2); 111-24.
28. Reversibility of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs Fagad RH Neth. *J Med* 1995;**47**(4): 1739.
29. Risk and Mangement ofHypertension-related Left Ventricular hypertrophy. Koon K>teo. *Drugs* 1995;**50**(6):959-970.
30. Angiotensn Converting enzyme inhibitors, left ventricular hypertrophy and fibrosis. Linz W.and Cols. *Mol Cell Biochem* 1995;**7**-21; 147(1-2)89-97.
31. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). Liebson PR md.cols. *Circulation* 1995;**91**(3); 698-706.
32. One-year antihypertensive treatment with Amlodipine effects on 24 hour pressure and left ventricular anatomy and function. Bignotti- M. and Cols. *Acta Cardiology* 1995;**50**(2): 135-42.