

Manifestaciones cardiacas de la Hipertensión Arterial

Dr. Ronald Kauffmann Q.
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Clínica Las Condes.

Resumen

Resumen

La hipertensión arterial es un problema de salud pública relevante, considerando su alta prevalencia en la población general y particularmente en el adulto mayor, estrato que ha experimentado un importante crecimiento en los últimos años. La hipertensión arterial es una de las causas que determinan con mayor frecuencia hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Desde el punto de vista clínico, la cardiopatía hipertensiva se puede manifestar como un cuadro de disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, con o sin manifestaciones de insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, arritmias supraventriculares, ventriculares o muerte súbita. Se ha demostrado fehacientemente que las formas de terapia disponibles actualmente logran, en mayor o menor grado, la regresión de la HVI. Estudios divulgados en fechas recientes apoyan con fuerza la hipótesis que la regresión de la HVI, independiente de los niveles de presión arterial que se requiera para lograr este objetivo, determina una reducción de la morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

La hipertensión arterial sistémica (HA) es una condición de alta prevalencia en la población adulta, que contribuye en forma importante en la mortalidad y morbilidad por enfermedades cardiovasculares. La HA y el corazón están estrechamente relacionados. El compromiso cardiaco en la hipertensión se ha

denominado cardiopatía hipertensiva, entidad que es frecuente en la práctica diaria y que tiene varias formas de expresión clínica. Además, la HA se asocia a compromiso vascular con efectos en las grandes arterias, en territorios periféricos y en otros parénquimas (Tabla 1). En general, estas complicaciones pueden ser atribuidas directamente al incremento de la presión arterial y a la asociación con hipertrofia ventricular, como también por fenómenos de aterosclerosis cuyo proceso se ve acelerado por la hipertensión. La magnitud de este compromiso depende del nivel de presión arterial, edad de aparición de la HA y asociación con otros factores de riesgo. A mayor intensidad y precocidad de la hipertensión, existe mayor posibilidad de daño. La presencia de otros factores de riesgo acentúan la probabilidad de enfermedad coronaria, particularmente la obesidad y diabetes se han asociado a una mayor expresión de hipertrofia cardíaca (1, 3).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL E HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La detección de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en un paciente hipertenso es de gran relevancia clínica, pues su sola presencia contribuye, en forma independiente del nivel de la presión arterial u otros factores de riesgo, a una mayor incidencia de enfermedad y mortalidad



cardiovascular, mortalidad general y accidente cerebrovascular. Existe una correlación lineal entre la masa ventricular izquierda, evaluada por ecocardiografía y el riesgo cardiovascular, como fue determinado en el seguimiento de la población de Framingham y otros estudios (4, 6). Los mecanismos que explican este incremento del riesgo se ilustran en la Tabla 2.

El desarrollo de hipertrofia ventricular es, en general, una respuesta adaptativa que reduce el estrés parietal del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión o volumen. En el caso de la hipertrofia fisiológica del deportista, el estímulo para la hipertrofia es intermitente, mientras que en el hipertenso es continua y tiene un pronóstico ominoso. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda en la población general aumenta con la edad, a una razón de 6, 3-13, 3 g/m² cada 10 años y con presión arterial igual o mayor a 160/90 mm. Hg. Cuando se investiga con ecocardiografía, alcanza hasta 20% en sujetos calificados como hipertensos medidos en su lugar de trabajo, hasta 50% en HA leve a moderada en un policlínico de referencia, y hasta 90% en pacientes hipertensos hospitalizados (4-7). El aumento de la masa ventricular izquierda es un hecho característico de la HA, y es el resultado de la respuesta del corazón al aumento de la post carga secundaria al incremento de la resistencia vascular sistémica. La HVI es un hallazgo común, aún en pacientes con hipertensión en etapas iniciales, y no es necesariamente un marcador de hipertensión de larga evolución (3). Existen múltiples factores que estimulan la hipertrofia, entre los que destacan los receptores alfa-1 adrenérgicos, el sistema renina angiotensina, la endotelina, las proteínas heterotriméricas G y la aldosterona, que favorece la fibrosis miocárdica. A ellos deben agregarse también los factores genéticos que confieren una susceptibilidad individual a la hipertrofia. El número de miocitos no aumenta, sino que se produce una hipertrofia celular acompañada de aumento de

Tabla 1: Compromiso cardiovascular de la hipertensión.

<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso cardíaco: <ul style="list-style-type: none"> - Hipertrofia ventricular izquierda. <ul style="list-style-type: none"> Concéntrica. Excéntrica. - Disfunción ventricular. <ul style="list-style-type: none"> Sistólica. Diastólica. Ambas. - Arritmias ventriculares. <ul style="list-style-type: none"> Muerte súbita. - Cardiopatía isquémica. <ul style="list-style-type: none"> Angina estable. Síndrome coronario agudo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso vascular: <ul style="list-style-type: none"> - Dilatación y disección aórtica. - Aneurisma aorta abdominal. - Enfermedad vascular periférica. • Compromiso vascular de otros parénquimas: <ul style="list-style-type: none"> - Cerebro. - Riñón. - Retina.
--	--

Tabla 2: Mecanismos asociados a un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

<ul style="list-style-type: none"> • Isquemia miocárdica: <ul style="list-style-type: none"> Mayor requerimiento de oxígeno tisular en relación al aporte. Disminución de la densidad de capilares. Reducción capacidad vasodilatadora arterial dependiente del endotelio. Compresión de capilares endocárdicos. Estrechamiento aterosclerótico coronarias epicárdicas. • Alteraciones electrofisiológicas: <ul style="list-style-type: none"> Prolongación no uniforme del potencial de acción. 	<ul style="list-style-type: none"> Alteración de la repolarización con dispersión en fase de recuperación. Facilidad en la provocación de post-potenciales precoces. • Alteraciones función sistólica y diastólica: <ul style="list-style-type: none"> Alteraciones de las propiedades elásticas con aumento rigidez ventricular. Alteraciones de la relajación. Remodelación ventricular. Isquemia miocárdica.
--	---

la fibrosis intersticial con proliferación de fibroblastos (3). Se han definido patrones anatómicos y geométricos de la HVI que tienen correlaciones etiológicas, hemodinámicas y pronósticos diferentes. Para clasificar a los pacientes en estos diferentes patrones, se ha tomado como valor de corte un índice de masa ventricular hasta 125 g/m², y el grosor de la pared relativo al radio de la cavidad hasta 0,43 como normal (Tabla 3). Los pacientes con sobrecarga de volumen, como es el caso de la insuficiencia aórtica y/o mitral, desarrollan una hipertrofia excéntrica, es decir, existe un aumento de la masa ventricular izquierda, pero con una mayor dilatación de la cavidad en comparación con el grado de hipertrofia. En cambio, en los pacientes hipertensos se observa el modelo propio de la sobrecarga de presión, al igual que lo que ocurre en la estenosis aórtica, en que el aumento del índice de masa ventricular izquierda se produce a expensas de una mayor hi-

peretrofia en comparación con el grado de dilatación de la cavidad, lo que se denomina hipertrofia concéntrica (4-6-8). El diagnóstico de la HVI se puede realizar con el electrocardiograma (ECG) (Tabla 4) o por ecocardiografía (ECO), siendo éste último el método preferido por ser más sensible, específico y que entrega una información cualitativa, pero tiene un mayor costo (5, 7-9).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INSUFICIENCIA CARDIACA

La HA es el factor predisponente más frecuente para insuficiencia cardíaca y la presencia de HVI aumenta este riesgo (9, 10). En las etapas iniciales del paciente hipertenso se ha observado que la disfunción diastólica precede a la HVI cuando se evalúa con radioisótopos o ECO Doppler (11). Posteriormente se agrega la hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, que acentúa la disfunción diastó-

Tabla 3: Criterios ecocardiográficos para hipertrofia ventricular izquierda y determinación masa ventricular izquierda

1- Grosor parietal ventricular izquierdo:

El grosor de la pared septal y posterior se miden al final del diástole a nivel inmediatamente después de el término de los velos mitrales.

Septum normal : 7- 11 mm.
Pared posterior normal : 7- 11 mm.

2- Fórmula de la masa ventricular izquierda:

Masa ventricular izquierda (Índice de Devereux expresado en g.) = $0.8 [1,04 (\text{Septum} + \text{pared posterior} + \text{diámetro diastólico del ventrículo izquierdo})^2 + \text{diámetro diastólico del ventrículo izquierdo}]$

Índice masa ventricular izquierda > 134 g/m² (hombre)
Índice masa ventricular izquierda > 110 g/m² (mujer)

3- Geometría ventricular izquierda:

Se calcula considerando el índice de excentricidad, que es una relación entre la magnitud de la hipertrofia y el grado de dilatación de la cavidad ventricular izquierda ($2 \times$ grosor pared posterior del ventrículo izquierdo/dimensión diastólica del ventrículo izquierdo).

	Índice masa (g/m ²)	Índice de excentricidad (cm)
Normal	Normal	< 0,43
Remodelamiento concéntrico	Normal	> 0,43
Hipertrofia VI excéntrica	Aumentado	< 0,43
Hipertrofia VI concéntrica	Aumentado	> 0,43

ca inicial. En etapas más avanzadas, el ventrículo izquierdo se puede dilatar con una hipertrofia excéntrica, que se asocia a disfunción predominantemente sistólica y de peor pronóstico. Ocasionalmente la HVI es asimétrica, afectando la pared anterior a nivel de la base la punta y el septum, lo que requiere el diagnóstico diferencial con la miocardiopatía hipertrofica obstructiva, duda que puede ser resuelta con otros hallazgos distintivos de la miocardiopatía en el ecocardiograma (8). En el hipertenso de edad avanzada es frecuente observar HVI, insuficiencia cardiaca y fracción de eyección normal. En ellos el componente más importante es la disfunción diastólica. En el paciente hipertenso, la otra causa frecuente de insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica es la que ocurre como secuela de enfermedad coronaria, particularmente post infarto agudo del miocardio (10, 12). La aparición de edema pulmonar agudo evanescente y recurrente con cifras tensionales elevada, debe hacer sospechar una hipertensión arterial secunda-

ria a estenosis de arterias renales.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CORONARIA

Los pacientes hipertensos tienen mayor riesgo de presentar enfermedad coronaria asociada, la cual debe ser distinguida del compromiso cardiaco propio de la cardiopatía hipertensiva. Existen limitaciones diagnósticas para reconocer la isquemia en pacientes hipertensos. Por ejemplo, en el ECG de reposo las alteraciones del segmento ST y de la onda T secundarios a la HVI pueden ser confundidos con isquemia asociada. Asimismo, los pacientes hipertensos con HVI y estos cambios basales del ECG, cuando son sometidos a prueba de esfuerzo presentan, con frecuencia, alteraciones que suelen ser falsos positivos. Por otra parte, la respuesta presora aumentada puede determinar la suspensión precoz del examen, o el efecto del uso de betabloqueadores impide llegar a la meta de la frecuencia cardiaca necesaria para que

el examen sea concluyente. La presencia de alteraciones basales del ECG puede hacer necesario recomendar en estos pacientes complementar la prueba de esfuerzo con una fase de radioisótopos como MIBI o talio. También es conveniente, si la condición clínica lo permite, la suspensión previa de los fármacos cronótropos negativos (beta bloqueadores y algunos antagonistas del calcio).

Se ha comprobado que los pacientes con enfermedad coronaria concomitante presentaban un aumento de las dimensiones internas del ventrículo izquierdo, mayor masa ventricular, mayor estrés parietal de fin de sístole y menor fracción de eyección, cuando se les comparó con pacientes hipertensos sin enfermedad coronaria (13). En estos pacientes puede ocurrir isquemia miocárdica sintomática o silente, en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva aterosclerótica significativa. Esto tiene variadas explicaciones, como por ejemplo la obstrucción de arterias epicárdicas con trayecto intramiocárdico, alteraciones del tono y estructura de la pared arteriolar, isquemia subendocárdica por mayor estrés parietal, alteraciones entre la oferta y la demanda de oxígeno en miocardio muy hipertrófico, entre las principales. Se ha sugerido que la activación del sistema renina angiotensina aldosterona puede producir un mayor grado de cambios estructurales de las arteriolas acompañado de trastorno del flujo coronario (14).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ARRITMIAS

La HVI se ha asociado con un aumento de las arritmias supraventriculares, ventriculares y la muerte súbita. La fibrilación auricular es la arritmia supraventricular que se correlaciona con más frecuencia con la HVI. El estudio de Framingham demostró el doble de la prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con cardiopatía hipertensiva, comparados con la población control (15). Factores de riesgo incluyen la edad, la magnitud de la hipertensión

tanto diurna como nocturna, la máxima duración y dispersión de la onda P en el ECG, el diámetro auricular izquierdo y la masa ventricular izquierda en el ECO (16). También en este estudio se demostró que la HVI en el ECG determina un aumento en el riesgo de muerte súbita cardíaca de seis veces en el hombre y tres veces en la mujer (17). Las experiencias basadas en ecocardiograma confirmaron estos hallazgos. La frecuencia de extrasístolia ventricular compleja aumenta con la magnitud de la HVI, con el incremento del volumen y el grado de disfunción ventricular izquierda. Por ejemplo, por cada 1 mm. de aumento del grosor parietal se observó un aumento de dos a tres veces en la ocurrencia y la complejidad de la extrasístolia ventricular (18, 19). La predisposición a arritmias ventriculares en el hipertenso no se debe solamente a isquemia miocárdica, sino que también a los efectos arritmogénicos atribuibles a cambios estructurales (de la fibra miocárdica o por fibrosis intersticial) o iónicos a nivel intracelular, que derivan en modificación del potencial transmembrana.

EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR DEL PACIENTE HIPERTENSO

En la mayoría de los casos, la HA y la HVI no se asocian a síntomas por largos periodos evolutivos, hasta que sobrevienen complicaciones como insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o muerte súbita, por lo que debe existir una estrategia para el reconocimiento de los pacientes hipertensos, y en ellos detectar oportunamente la presencia de HVI (20). La evaluación ecocardiográfica provee información útil en el manejo del paciente hipertenso, detecta precozmente la HVI, permite su cuantificación, determina la geometría de la cavidad ventricular con relación a la hipertrofia y demuestra la existencia de disfunción sistólica y diastólica. Estos hallazgos permiten establecer el mayor o menor riesgo cardiovascular en el paciente en particular, y

Tabla 4: Electrocardiograma: criterios frecuentemente utilizados para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda.

Derivaciones precordiales	
<ul style="list-style-type: none"> - Onda R en V5 o V6 > 25 mm. - Onda S en V1 o V2 > 25 mm. - La onda R más alta en V5 o V6 + onda S más profunda en V1 o V2 > 35 mm. - Tiempo de activación ventricular (inicio del QRS al peak onda R) > 0,04 s 	
Derivaciones de los miembros	Alteraciones de la Repolarización
<ul style="list-style-type: none"> - R en aVL > 11 mm. - R en D I > 12 mm. - R en aVF > 20 mm. - R en D I + S D III > 25 mm. - R en aVL + S in V3 > 13 mm. 	Depresión de segmento ST-T con inversión de onda T en: <ul style="list-style-type: none"> - V4 a V6 (derivaciones sobre VI) - D I + aVL (cuando corazón está horizontal) - D II + aVF (cuando corazón está vertical)

puede ayudar en la selección e intensidad de la terapia antihipertensiva. Por otra parte, hay que balancear estos beneficios con el costo del examen, la importancia de las habilidades del operador y algunas limitaciones técnicas para determinar en forma precisa la masa ventricular. Los criterios actuales para diagnosticar HVI en el ecocardiograma es el índice masa ventricular izquierda, que tiene valores límites aceptados igual o mayor a 134 g/m² en el hombre, e igual o mayor a 110 g/m² en la mujer (Tabla 3).

El Task Force del American College of Cardiology, American Heart Association, y American Society of Echocardiography publicados en el año 2003 recomiendan efectuar un ecocardiograma en las siguientes circunstancias:

- 1.- Pacientes con hipertensión limítrofe o en Etapa I, sin otros factores de riesgo cardiovascular o evidencia de daño de órganos blanco. En este grupo de pacientes, la presencia de HVI apoya la indicación de terapia farmacológica y su ausencia, los cambios de estilo de vida saludable (ver artículo Hipertensión Arterial. Tratamiento no farmacológico: estilos de vida saludable).
- 2.- En pacientes sin evidencia de daño de órgano blanco que tiene hipertensión arterial severa o refractaria; o elevación de

la presión arterial solamente en la oficina del médico y no en el domicilio o en el trabajo. La ausencia de HVI sugiere hipertensión de reciente comienzo o hipertensión de delantal blanco.

3.- Pacientes con cardiopatía asociada que requiere el uso de terapia específica. Por ejemplo, uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina en pacientes con disfunción ventricular sistólica y/o insuficiencia mitral.

Para disminuir el costo y generalizar el uso del ECO en la evaluación del paciente hipertenso, algunas instituciones efectúan un examen restringido a modo M y 2D para la medición de las dimensiones internas, grosor y masa del ventrículo izquierdo (21).

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO Y EFECTOS EN LA CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

En el tratamiento de la hipertensión arterial siempre debe considerarse la implementación de las modificaciones de estilo de vida. También debe investigarse y tratarse en forma simultánea los factores de riesgo cardiovascular asociados. Cuando se necesita seleccionar una droga, es importante tomar en cuenta las condiciones o comorbilidades que pueden estar presentes. Por ejemplo, si el

paciente tiene insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, los agentes como diuréticos, IECA, ARA II, betabloqueadores y espironolactona según la capacidad funcional están indicados, los IECA, ARA II, betabloqueadores en presencia de disfunción ventricular izquierda asintomática o post IAM, betabloqueadores en pacientes con angina, antagonistas del calcio y diurético en pacientes mayores, IECA o ARA II en presencia de insuficiencia mitral, etcétera. (ver artículo Tratamiento de la Hipertensión Arterial).

Hay dos aspectos importantes de considerar en el paciente hipertenso con HVI:

a.- Si el tratamiento antihipertensivo, además de lograr un buen control de la presión arterial, determina una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y otros cambios estructurales, como disminución del tamaño auricular y ventricular izquierdo y mejoría de la función ventricular izquierda.

b.- El otro aspecto, de mayor importancia aún, es si estos cambios estructurales se acompañan de reducción de la morbilidad cardiovascular.

1.- Tratamiento antihipertensivo y reducción de la masa ventricular izquierda: en general, la reducción de la presión arterial con fármacos o con medidas no farmacológicas disminuyen la masa ventricular izquierda en pacientes con HVI; la magnitud es dependiente de la intensidad del efecto antihipertensivo y del tipo de agente elegido (22). La regresión de la masa ventricular izquierda puede ocurrir en forma gradual hasta un periodo de tres años, puede ser completa, incluyendo otras alteraciones como tamaño auricular izquierdo y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Este último efecto es el primero en ocurrir a medida que se comprueba la reducción de la HVI (22, 24). Los agentes vasodilatadores directos como hidralazina y minoxidil tienen un efecto nulo en la regresión, probablemente por la activación indirecta del sistema simpático y

de la angiotensina II. Los agentes antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), los bloqueadores de canales de calcio de acción prolongada y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) tienen un mejor efecto en la regresión de la masa ventricular izquierda, comparado con los betabloqueadores según un metanálisis en pacientes con hipertensión arterial esencial (23). Fundamentan esta aseveración los resultados del estudio The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE), donde se comparó el agente ARAII losartan, con el betabloqueador atenolol en pacientes hipertensos con evidencia de HVI en el ECG. La regresión de la HVI ocurrió en 77% de los hipertensos, y el doble en el grupo losartan, comparado con atenolol (25).

En el estudio The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement trial (PRESERVE), enalapril en 10 a 20 mg/día fue tan efectivo como un preparado de nifedipino de acción prolongada en dosis de 30 a 60 mg/día en el control de la presión arterial (reducción de la presión arterial 22/12, versus 21/13 mm.Hg.) y en la reducción del índice masa ventricular izquierda (-15 versus -17 g/m²) (26). La regresión de la HVI puede reducir la frecuencia de extrasístoles ventriculares, pero se desconoce si este efecto reduce específicamente la incidencia de muerte súbita (27).

2.- Efectos de la regresión de la HVI sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular: esta importante interrogante se ha ido resolviendo recientemente. Okin et al. (28) y Devereux et al. (29) publican los resultados de dos subestudios del ensayo LIFE, con un seguimiento promedio de 4,8 años, de 9.193 pacientes con hipertrofia ventricular izquierda en el ECG tratados con losartan y atenolol, con un control similar de la presión arterial en ambos grupos, pero con una mayor regresión de la HVI en el grupo losartan. Se analizaron los pacientes que presentaron una disminución

de los criterios de HVI en el ECG, y 941 pacientes que tenían ECO y presentaron regresión de las mediciones de masa ventricular izquierda. En ambos estudios, la mayor reducción de la HVI por criterio del ECG y del ECO fue predictiva para una menor incidencia de eventos cardiovasculares, independiente de la presión arterial sistólica alcanzada, el tipo de tratamiento empleado y otras variables como asociación con otros factores de riesgo, edad, etcétera. Estos estudios muestran que la presencia de HVI en el paciente hipertenso es un signo ominoso, que debe ser investigado y controlado durante el tratamiento y que la regresión o la prevención de la HVI es un objetivo primordial de la terapia antihipertensiva, independientemente de los valores de presión arterial alcanzados (28, 29).

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Stamler J., Stamler R., Neaton J.D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: U.S. population data. *Arch Intern Med* 1993; 153:598-615.
- 2> Mosterd A., D'Agostino R., Silbershatz H., Sytkowski P. et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999; 340:1221-27.
- 3> Kaplan N. *Clinical Hypertension*, Seventh Edition by William & Wilkins Ed. 1999.
- 4> Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-66.
- 5> Bikina M., Levy D., Evans J.C. et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. *The Framingham Heart Study. JAMA* 1994; 272:33-6.
- 6> Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Role of left ventricular mass

and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345- 52.

7> Levy D. Echographically detected left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108:7.

8> Frohlich E.D., Apstein C., Chobanian A.V., Devereux R.B. et al. The heart in hypertension *N Engl J Med* 1992; 327:998.

9> Okin P.M., Devereux R.B., Nieminen M.S. et al. Relationship of the electrocardiographic strain pattern to left ventricular structure and function in hypertensive patients: the LIFE study. *Losartan Intervention For End point. J Am Coll Cardiol* 2001; 38:514-20.

10> Verdecchia P., Carini G., Circo A., Dovellini E. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1829-35.

11> Phillips R., Kaplan N.L., Krakoff L.R. et al. Left ventricular filling in early hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989; 4: 979.

12> Drazner M.H., Rame J.E., Marino E.K., et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2207-15.

13> Zabalgaitia M., Berning J., Koren M.J., et al. Impact of coronary artery disease on left ventricular systolic function and geometry in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2001; 88:646.

14> Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension . *Hypertension* 1996; 28:785.

15> Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306:18.

16> Ciaroni S., Cuenoud L., Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000; 139:814.

17> Levy D., Anderson K.M., Savage D.D. et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1987; 60:560.

18> Ghali J.K., Kadakia S., Cooper R.S., Liao Y.L. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1277.

19> Schmierer R.E., Messerli F.H. Determinants of ventricular ectopy in hypertensive cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 123:89.

20> Lorell B.H., Carabello, B.A. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102:470-79.

21> Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P. et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108:1146.

22> Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., Messerli F.H. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41.

23> Franz I.W., Tonnesmann U., Muller J.F. Time course of complete normaliza-

tion of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1998; 11:631.

24> Wachtell K., Bella J.N., Rokkedal J. et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2002; 105:1071-76.

25> Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.

26> Devereux R.B., Palmieri V., Sharpe N. et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104:1248.

27> González-Fernández R.A., Rivera M., Rodríguez P.J. et al. Prevalence of ectopic ventricular activity after left ventricular mass regression. *Am J Hypertens* 1993; 6:308.

28> Okin P.M., Devereux R.B., Jern S. et al; for the LIFE Study Investigators Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004; 292:2343.

29> Devereux R.B., Wachtell K., Gerds, E. et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension *JAMA*. 2004; 292:2350-2356.