

Utilidad del tratamiento vasodilatador en las regurgitaciones valvulares

Arturo Evangelista

Servicio de Cardiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Tanto la regurgitación valvular mitral como la aórtica condicionan una sobrecarga de volumen en el ventrículo izquierdo, pero tienen diferente fisiopatología. En la regurgitación mitral la precarga está aumentada y la poscarga es normal debido a que parte del flujo eyectivo va a la aurícula izquierda, mientras que en la regurgitación aórtica tanto la precarga como la poscarga están aumentadas. Cuando las regurgitaciones son crónicas, el ventrículo se adapta aumentando los volúmenes y generando una hipertrofia ventricular excéntrica. No obstante, a largo plazo cuando se agotan los mecanismos de adaptación, aumentan las presiones de llenado ventriculares y finalmente disminuye la fracción de eyección, condicionando signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. En las regurgitaciones agudas estos mecanismos de adaptación pueden no ser suficientemente rápidos, y aunque el ventrículo izquierdo responde con una mayor hipercontractilidad, el incremento agudo de la precarga puede aumentar las presiones de llenado y desencadenar un edema pulmonar.

El volumen regurgitante depende directamente del orificio regurgitante, del tiempo que dura la regurgitación y del gradiente de presión entre las cavidades que se produce la regurgitación¹. Las variaciones del orificio regurgitante han sido poco estudiadas, pero parecen estar en relación con la presencia o ausencia de afectación valvular estructural y con las condiciones de carga. Aunque la insuficiencia mitral es más dinámica que la insuficiencia aórtica, se ha comprobado en trabajos experimentales que el orificio regurgitante de la insuficiencia aórtica disminuye a lo largo de la diástole y también depende de las condiciones de carga².

Sin duda, los cambios en el orificio regurgitante están en relación con la etiología de la insuficiencia valvular y el grado de alteración estructural. En la regurgitación aórtica secundaria a engrosamiento o calcificación valvular, el orificio regurgitante es relativamente constante. No obstante, cuando la regurgitación es por prolapso valvular o por la dilatación de la raíz de la aorta, el orificio regurgitante puede variar bastante, dependiendo de las condiciones de carga. En la insuficiencia aórtica la duración de la regurgitación es siempre pandiastólica por lo que la bradicardia aumenta de forma significativa el volumen regurgitante.

Además del orificio regurgitante (OR) y el tiempo que dura la regurgitación (T) que depende de la frecuencia cardíaca, el otro determinante del volumen regurgitante (VR) es el gradiente de presión diastólico entre la aorta (AO_{PD}) y el ventrículo izquierdo (VI_{PD})¹. Aunque éste podría ser un mecanismo para reducir el volumen regurgitante, el beneficio de la disminución del gradiente es muy ligero ya que debe reducirse por la raíz cuadrada según la ecuación: $VR = OR \times C \times \sqrt{AO_{PD} - VI_{PD}} \times T$. Esto implicaría que una reducción de la presión diastólica del 25% condicionaría sólo una disminución del 13% del volumen regurgitante. Teniendo en cuenta que en las regurgitaciones aórticas severas la presión diastólica aórtica es baja, conseguir una mayor reducción podría ser difícil, y además peligroso para la perfusión coronaria.

En la insuficiencia mitral no reumática el orificio regurgitante es frecuentemente dinámico y depende de las dimensiones del ventrículo izquierdo. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva o prolapso valvular mitral, la reducción de la precarga mediante vasodilatadores puede incrementar la severidad de la regurgitación mitral. Por el contrario, en pacientes en los que la regurgitación es secundaria a una severa dilatación ventricular, por cambios en la anatomía funcional del aparato subvalvular o por disfunción del músculo papilar frecuentemente asociados a cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada, la disminución de la precarga reduce la severidad de la insuficiencia mitral³.

Correspondencia: Dr. A. Evangelista.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: aevangel@vhebron.net

Full English text available from: www.revespcardiol.org

TABLA 1. Efectos del tratamiento vasodilatador en la insuficiencia aórtica severa

	Vasodilatador	Duración	N.º pacientes tratados	N.º pacientes placebo	PA s/D	Volumen VI D/s	FE	Volumen regurgitante	Masa VI
Greenberg et al ⁴	Hidralazina	24 meses	45	35	0/0	↓/↓	↑	↓	–
Scognamiglio et al ¹¹	Nifedipina	12 meses	38	34	↓/0	↓/↓	↑	–	↓
Lin et al ⁶	Hidralazina	12 meses	38	–	↓/↓	0/0	0	–	0
	Enalapril	12 meses	38	–	↓/↓	↓/↓	0	–	↓
Schön et al et al ⁸	Quinapril	12 meses	12	–	↓/0	↓/↓	0	↓	↓
Scognamiglio et al ¹⁴	Nifedipino	6 años	69	74	–/–	↓/↓	↑	–	↓
Sondergaard et al ⁹	Felodipino	12 semanas	8	8	0/0	0/0	0	↓	0
Evangelista et al ¹³	Nifedipino	7 años	32	31	0/0	0/0	0	0	0
	Enalapril	7 años	32	31	0/0	0/0	0	0	0

D: diástole; FE: fracción de eyección; PA: presión arterial sistémica; s: sistólico; VI: ventrículo izquierdo ↓: reducción; ↑: incremento; 0: sin cambios; –: sin datos.

Efecto de los vasodilatadores

Se ha considerado que los vasodilatadores pueden prolongar la fase estable en la que las regurgitaciones valvulares no condicionan disfunción ventricular, por lo que retrasarían o evitarían la cirugía. Los mecanismos por los que los vasodilatadores pueden ser beneficiosos han sido muy controvertidos. Hipotéticamente pudieran tener efecto a tres niveles: *a)* disminución del volumen regurgitante; *b)* disminución de las condiciones de carga ventriculares con mejoría del remodelado ventricular, y *c)* disminución de las presiones del llenado ventricular. Algunos estudios han demostrado que los vasodilatadores reducen a corto plazo la precarga y la poscarga, mantienen el volumen eyectivo y reducen el volumen regurgitante^{4,5}. Otros consideran que no se consigue una reducción del volumen regurgitante, pero al disminuir las condiciones de carga ventriculares se produce una reducción del estrés de pared que favorece el remodelado ventricular con disminución de los volúmenes y de la hipertrofia⁶⁻⁸. El efecto hemodinámico más consistente en la sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo es, sin duda, la reducción de las presiones del llenado ventricular³. No obstante, cuando las presiones de llenado ventricular izquierdo están altas debido a regurgitaciones valvulares, debería plantearse el tratamiento quirúrgico.

Insuficiencia aórtica

A pesar de que el efecto beneficioso del tratamiento vasodilatador a largo plazo se ha dado por establecido, las series descritas en la literatura aportan menos de 300 pacientes¹. La mayoría de las series publicadas incluyen un reducido número de pacientes y con seguimiento relativamente corto. Por otra parte, los vasodilatadores utilizados son diferentes y a veces con resultados contradictorios⁵⁻¹⁴. Los fármacos más utilizados han sido la hidralazina^{4,6}, el nifedipino^{7,11} y otras dihidropiridinas⁹, y el enalapril⁶. Los resultados más consistentes en estos estudios son la disminución de los volúmenes telediastólico y telesistólico ventricula-

res. Por el contrario, existe una mayor heterogeneidad en el incremento de la fracción de eyección y en la disminución de la masa ventricular (tabla 1). Un aspecto llamativo es que en la mayoría de estos estudios se reporta la disminución de los volúmenes ventriculares obtenidos por ecocardiografía bidimensional y no, en cambio, los diámetros medidos en modo-M. La variabilidad intraobservador de las medidas por ecocardiografía bidimensional sin imagen armónica es relativamente alta.

Algunos autores¹² han asumido que el efecto vasodilatador está mediado por la reducción de la presión arterial y consideran que si el tratamiento vasodilatador es efectivo debe conseguirse una reducción de la presión arterial sistólica. Si esto fuera así, no debería indicarse una dosis fija de vasodilatador, sino aumentar la dosis hasta conseguir el efecto hipotensor. Sin embargo, los resultados demuestran que la disminución de la presión arterial sistólica está relacionada con las cifras tensionales basales antes del tratamiento¹. Por tanto, poca reducción de la presión arterial se puede conseguir cuando basalmente ésta es normal^{4,8-11}. En este sentido es evidente que el estudio de Lin et al⁶ muestra la mayor disminución de la presión arterial, pero el 47% de los pacientes incluidos en su serie tenían cifras de presión arterial sistólica superiores a 180 mmHg. En nuestro estudio¹³, la respuesta hemodinámica a largo plazo al tratamiento vasodilatador no mostró una disminución en la presión arterial, pero se excluyeron del estudio los pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Sólo dos estudios aleatorizados analizaron el efecto beneficioso de los vasodilatadores usando variables finales clínicas y no subrogadas^{13,14}. En el estudio de Scognamiglio et al¹⁴, la necesidad de tratamiento quirúrgico fue del 34 ± 6% en el grupo tratado con digoxina y de sólo el 15 ± 3% en el grupo tratado con nifedipino, a los 6 años de seguimiento. Comparado con el grupo tratado con digoxina, el grupo tratado con nifedipino redujo los volúmenes ventriculares y aumentó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. No obstante, este estudio tiene importantes limitaciones.

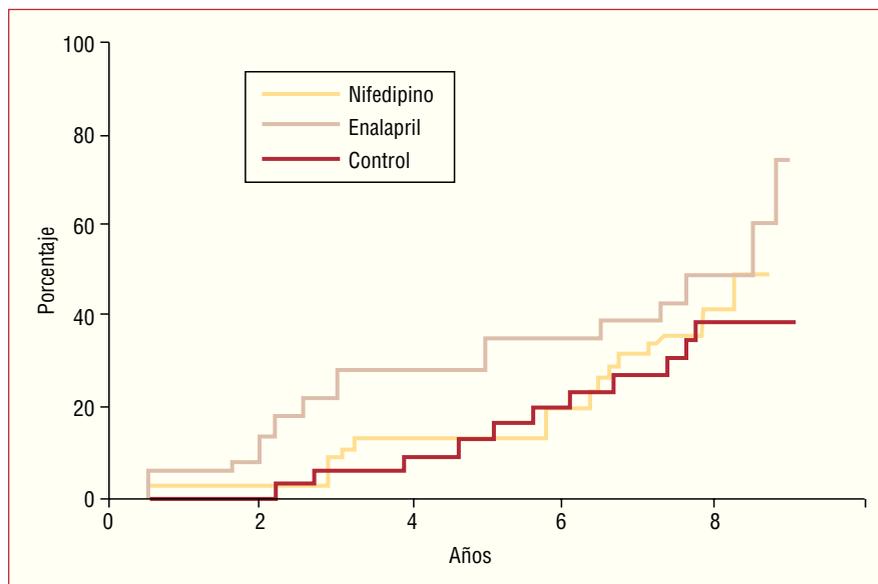


Fig. 1. Probabilidad de necesitar tratamiento quirúrgico en los tres grupos de tratamiento médico analizado por el método de Kaplan-Meier.

La falta de un grupo control no permite descartar un efecto deletéreo de la digoxina. En estudios farmacodinámicos¹⁵ se ha comprobado una disminución de la frecuencia cardíaca del 10% en sujetos sanos en ritmo sinusal, lo que podría condicionar un aumento del volumen regurgitante. Con el propósito de confirmar el efecto beneficioso de los vasodilatadores y evitar la limitación de considerar la digoxina como placebo, nuestro grupo¹³ aleatorizó a 95 pacientes asintomáticos con insuficiencia aórtica severa y función ventricular conservada a tratamiento con nifedipino (20 mg/12 h), enalapril (20 mg/día), o sin tratamiento (grupo control). A los 7 años de seguimiento, la necesidad de recambio valvular aórtico fue similar en los tres grupos: 35% en el grupo control, 50% en el grupo tratado con enalapril, y 38% en el grupo tratado con nifedipino (fig. 1). Además, los tres grupos mostraron una tendencia similar en la progresión de los volúmenes ventriculares y a la reducción de la fracción de eyección, aunque con una gran dispersión de los resultados. Un año después de la cirugía, todos los pacientes de los tres grupos normalizaron la fracción de eyección y los diámetros ventriculares. Una de las posibles limitaciones del estudio es que el 22% de los pacientes tratados con nifedipino tuvieron que suspender el tratamiento por efectos secundarios como síntomas de vasodilatación periférica o edemas. La valoración de los resultados de los pacientes que cumplieron hasta el final del estudio con el tratamiento asignado tampoco demostró diferencias significativas entre grupos. Estos resultados aunque no niegan un efecto beneficioso del tratamiento vasodilatador, cuestionan su utilidad para retrasar o evitar la cirugía de recambio valvular. A falta de mayores evidencias, este estudio ha implicado la modificación de las recomendaciones en las guías de práctica clínica de clase I a IIb¹⁶.

En un estudio reciente¹⁷, el mismo grupo de Scognamiglio sugiere que la reducción de la poscarga se asocia a un beneficio a largo plazo de la función ventricular que persiste después de la cirugía, aun en pacientes con función ventricular deprimida. En nuestra opinión, es difícil de aceptar que la mejoría que pueda condicionar el nifedipino persista años después de dejar el tratamiento.

Insuficiencia mitral

El objetivo del tratamiento vasodilatador en la insuficiencia mitral es la disminución del volumen regurgitante, el aumento del volumen eyectivo y la disminución de la congestión pulmonar. Es bien conocido que a corto plazo los vasodilatadores reducen las resistencias periféricas y las presiones telediastólicas, tanto en la regurgitación mitral como en la aórtica. No obstante, el volumen eyectivo se incrementa y la fracción de eyección no cambia en la regurgitación mitral, mientras que la fracción de eyección se incrementa pero el volumen eyectivo no cambia en la regurgitación aórtica. Estudios iniciales¹⁸ demostraron que el tratamiento con nitroprusiato disminuía la regurgitación mitral funcional al reducir el tamaño ventricular izquierdo. Este efecto beneficioso era más importante en las insuficiencias mitrales funcionales secundarias a cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada¹⁹. Estos resultados parecen lógicos ya que la reducción de la poscarga condiciona una menor resistencia a la eyección de la sangre a la aorta, lo que favorece una disminución del volumen del ventrículo izquierdo y del tamaño del anillo mitral y, por tanto, del orificio regurgitante y del volumen regurgitante.

Aunque los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina son claramente efectivos en el trata-

TABLA 2. Efecto del tratamiento vasodilatador en la insuficiencia mitral severa asintomática

Vasodilatador	Duración	N.º pacientes tratados	N.º pacientes placebo	PA s/D	Volumen VI D/s	FE	Volumen regurgitante	Masa VI
Wisnibaugh et al ¹⁰	Captopril	6 meses	12	16	0/0	-/-	0	-
Schön et al ²³	Quinapril	12 meses	12	-	↓/↓	↓/↓	0	↓
Tischler et al ²⁵	Enalapril	12 meses	38	-	↓/↓	0/0	↑	↓
Dujardin et al ²⁶	Losartan	1 mes	24	-	↓/↓	-/-	0	↓

D: diástole; FE: fracción de eyección; PA: presión arterial sistémica; s: sistólico; VI: ventrículo izquierdo; ↓: reducción; ↑: incremento; 0: sin cambios; -: sin datos.

miento a largo plazo de la insuficiencia cardíaca²⁰, su efecto a largo plazo en la insuficiencia mitral no ha sido bien definido. Un estudio realizado por nuestro grupo²¹ evidenció que en pacientes con miocardiopatía dilatada/isquémica, el captopril 75-150 mg/día tenía mayor beneficio en la disminución del tamaño ventricular, incremento del volumen eyectivo y la tolerancia al ejercicio en los pacientes que tenían una insuficiencia mitral significativa respecto a los que no tenían insuficiencia mitral. Otros estudios²² han demostrado que el tratamiento vasodilatador es más beneficioso en los pacientes con insuficiencia mitral severa con dilatación ventricular y depresión de la función sistólica.

Hasta la actualidad, existe poca información del beneficio de los vasodilatadores en la insuficiencia mitral primaria asintomática²³⁻²⁶ (tabla 2). Un solo grupo ha comunicado de forma preliminar el beneficio al año de tratamiento con candesartan o ramipril en la reducción del volumen regurgitante y del tamaño de la aurícula izquierda frente a placebo²⁷. No obstante, ningún tratamiento vasodilatador ha demostrado ser beneficioso para retrasar la aparición de síntomas o disfunción ventricular. Un aspecto a considerar es que la reducción de la poscarga debería ser menos efectiva en la regurgitación mitral que se asocia a poscarga normal que en la regurgitación aórtica. Por otra parte, estudios experimentales recientes²⁸ sugieren que a pesar de la aparente mejoría de la fracción de eyección, los IECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina podrían no mejorar o incluso disminuir la contractilidad del ventrículo izquierdo en la insuficiencia mitral severa. Por tanto, en la insuficiencia mitral severa, sólo en casos con disfunción ventricular izquierda es previsible el efecto beneficioso de los vasodilatadores.

Conclusiones

En las sobrecargas de volumen del ventrículo izquierdo, los vasodilatadores tienen un efecto beneficioso en presencia de disfunción sistólica, cuando hay aumento de las presiones de llenado ventricular o cuando se acompañan de hipertensión arterial sistémica. No hay evidencia para el uso de estos agentes en pacientes asintomáticos y normotensos con regurgitación valvular severa y función ventricular normal. No obstante, la disparidad en los resultados publicados su-

giere que puede haber algunos subgrupos de pacientes que pudieran beneficiarse de este tratamiento. Son necesarios más estudios que analicen el efecto beneficioso de este tratamiento en subgrupos de pacientes con características más homogéneas, teniendo en consideración no sólo la severidad de la valvulopatía, sino su etiología, la afectación estructural valvular, las cifras de presión arterial y la distensibilidad arterial.

BIBLIOGRAFÍA

- Levine HJ, Gaasch WH. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28:1083-91.
- Kim YJ, Jones M, Shiota T, Tsujino H, Qin JX, Bauer F, et al. Effect of load alterations of the effective regurgitant orifice area in chronic aortic regurgitation. *Heart.* 2002;88:397-400.
- Cooper HA, Gersh BJ. Treatment of chronic mitral regurgitation. *Am Heart J.* 1998;135:925-36.
- Greenberg BH, Massie B, Bristow JD, et al. Long-term vasodilator therapy of chronic aortic insufficiency: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circulation.* 1988;78:92.
- Reske SN, Heck I, Kropp J, et al. Captopril mediated decrease of aortic regurgitation. *Br Heart J.* 1985;54:415-9.
- Lin M, Chiang H, Lin S, et al. Vasodilator therapy in chronic asymptomatic aortic regurgitation: enalapril versus hydralazine therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1046-53.
- Banaszewski M, Rydlewska-Sadowska W, Rubkiewicz S. Captopril of nifedipine? Comparison of rest and exercise acute effects and long-term therapy in chronic isolated asymptomatic moderate to severe aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis.* 1998;7:488-99.
- Schön HR, Dorn R, Barthel P, Schömig A. Effects of 12 months quinapril therapy in asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis.* 1994;3:500-9.
- Sondergaard L, Aldershvile J, Hildebrandt P, Kelback H, Ståhlberg F, Thomsen C. Vasodilatation with felodipine in chronic asymptomatic aortic regurgitation. *Am Heart J.* 2000;139:667-74.
- Wisnibaugh T, Sinovich V, Dullabh A, Sareli P. Six month pilot study of captopril for mildly symptomatic, severe isolated mitral and isolated aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis.* 1994;3:197-204.
- Scognamiglio R, Fasoli G, Ponchia A, Dalla-Volta S. Long-term nifedipine unloading therapy in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:424-9.
- Gaasch WH, Sundaram M, Meyer TE. Managing asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. *Chest.* 1997;111:1702-9.
- Evangelista A, Tornos P, Sambola A, Permyer-Miralda G, Soler-Soler J. Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med.* 2005;353:1342-9.
- Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Dalla-Volta S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgi-

- tation and normal left ventricular function. *N Engl J Med.* 1994; 331:689-94.
15. Bolognesi R, Benedini G, Ferrari R, Visioli O. Inhibitory effect of acute and chronic administration of digitalis on the sick sinus node. *Eur Heart J.* 1986;7:334-40.
 16. Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K, et al: ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:e1-148.
 17. Scognamiglio R, Negut Ch, Palisi M, Fasoli G, Dalla-Volta S. Long-term an functional results after aortic valve replacement in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45: 1025-30.
 18. Yoran C, Yellin EL, Becker RM, Gabbay S, Frater RW, Sonnenblick EH. Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy. *Am J Cardiol.* 1979;43:773-7.
 19. Weiland DS, Konstam MA, Salem DN, Martin TT, Cohen SR, Zile MR. Contribution of reduced mitral regurgitant volume to vasodilator effect in severe left ventricular failure secondary to coronary . 1986;58:1046-50.
 20. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. On behalf of the SAVE I. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
 21. Evangelista-Masip A, Bruguera-Cortada J, Serrat-Serradell R, Robles-Castro A, Galve-Basilio E, Alijarde-Guimera M, et al. Influence of mitral regurgitation on the response to captopril therapy for congestive heart failure caused by idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992;69:373-6.
 22. Wisenbaugh T, Sinovich V, Dullabh A, Sareli P. Six month pilot study of captopril on left ventricular performance in severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 1992;69:348-53.
 23. Schön HR, Schröter G, Blömer H, Schöming A. Beneficial effects of a single dose of quinapril on left ventricular performance in chronic mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 1994;73:785-91.
 24. Host U, Kelback H, Hildebrandt P, Skagen K, Aldershvile J. Effect of ramipril on mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1997;80:655-8.
 25. Tischler MD, Rowan M, LcWinter MM. Effect of enalapril therapy on left ventricular mass and volumes in asymptomatic chronic, severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1998;82:242-5.
 26. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Effect of losartan on degree of mitral regurgitation quantified by echocardiography. *Am J Cardiol.* 2001;87:570-6.
 27. Enriquez-Sarano M, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Avierinos JF, Nkomo VT, et al. Effect of angiotensin blockade on the degree of organic mitral regurgitation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 279A.
 28. Perry GJ, W C-C, Hanks GH, Dillon R, Rynders P, Mukherjee R, Spinale FG, et al. Angiotensin II receptor blockade does not improve left ventricular function and remodeling in subacute mitral regurgitation in the dog. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1374-9.